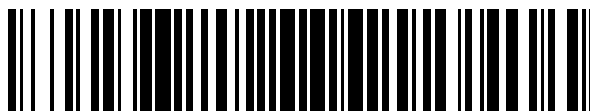


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 906**

51 Int. Cl.:

A61K 31/133 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2013** **E 16195153 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018** **EP 3158995**

54 Título: **Meglumina para reducir los niveles altos de triglicéridos**

30 Prioridad:

09.08.2012 US 201261681241 P
28.02.2013 US 201361770553 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
16.11.2018

73 Titular/es:

DYNAMIS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
261 Old York Road Suite 427
Jenkintown, PA 19046, US

72 Inventor/es:

TOBIA, ANNETTE

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 689 906 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

Meglumina para reducir los niveles altos de triglicéridos

5 Antecedentes de la invención

La salud es el nivel de eficacia funcional o metabólica de un ser vivo. En los seres humanos, la salud son las condiciones generales de la mente, el cuerpo y el espíritu de una persona, que significan que habitualmente está exenta de enfermedad, lesión o dolor (como en "buena salud", "buen estado de salud" o "saludable"). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), salud es "un estado de bienestar físico, mental y social completo y no solamente la ausencia de enfermedad o dolencia" (World Health Organization, Constitution of the World Health Organization - Basic Documents, 45ª edición, suplemento, octubre de 2006).

El documento de solicitud de patente internacional publicado con el número WO 98/33492 A1 desvela una clase de compuestos que inhiben la conversión enzimática de fructosalisina en fructosa-lisina-3-fosfato en una reacción dependiente de ATP. De acuerdo con el funcionamiento normal, la fructosa-lisina-3-fosfato (FL3P) se descompone para formar lisina libre, fosfato inorgánico y 3-desoxiguconosa (3DG), siendo la última un agente modificador de proteína reactiva. 3DG se puede detoxificar por reducción a 3-desoxifructosa (3DF), o puede reaccionar con proteínas endógenas para formar proteínas modificadas de producto final de glucosilación avanzada (proteínas AGE), que se cree que son una causa que contribuye a complicaciones diabéticas.

Ishwarlal Jialal *et al.* (Jialal, I., Amess, W. & Kaur, M. Curr Diab Rep (2010) 10: 316) desvela que la hipertrigliceridemia de diabetes se puede clasificar en leve a moderada (triglicéridos entre 150-499 mg/dl) e hipertrigliceridemia grave (triglicéridos $\geq$ 500 mg/dl). El control de la hipertrigliceridemia grave (síndrome de quilomiconemia) incluye una reducción agresiva de los triglicéridos con terapia de insulina intravenosa, fibratos, ácidos grasos omega-3, y/o niacina para evitar el riesgo de pancreatitis. En pacientes con hipertrigliceridemia leve a moderada, el tratamiento de elección es terapia de estatinas para conseguir los objetivos diana de lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína no de alta densidad (HDL). La base de evidencias favorecería la terapia de niacina en combinación con la terapia de estatinas para conseguir los objetivos que se refieren al colesterol LDL y el colesterol no HDL. Por otra parte, los datos de la combinación de la terapia de fibratos con la terapia de estatinas se consideraron decepcionantes por parte de los autores.

Un nutracéutico (una voz compuesta de las palabras "nutrición" y "farmacéutico") es un complemento, alimento o producto alimentario que, según se dice, proporciona beneficios para la salud. Tales productos pueden variar de nutrientes aislados, complementos dietéticos y dietas específicas a alimentos modificados por ingeniería genética, productos herbales, y alimentos procesados tales como cereales, sopas, y bebidas.

Existe la necesidad en la técnica de nuevos métodos para mejorar la salud o el bienestar general de un sujeto. En un aspecto, tal método sería eficaz en el tratamiento o la prevención de afecciones que afectan al sujeto, incluyendo los efectos del envejecimiento. En otro aspecto, tal método sería eficaz en afectar o mejorar las funciones fisiológicas que se sabe que correlacionan con un buen estado de salud o bienestar general en el sujeto. La presente invención satisface esta necesidad.

Breve sumario de la invención

La invención se refiere a una composición que se define en las reivindicaciones anexas para su uso en la reversión de una afección fisiológica no saludable asociada a un mal estado de salud o bienestar del sujeto, en la que dicha afección es niveles altos de triglicéridos. En una realización, el sujeto se administra además con medicación para tratar síntomas de diabetes.

En una realización, la composición se administra al sujeto mediante una ruta seleccionada entre el grupo que consiste en inhalatoria, oral, rectal, vaginal, parenteral, tópica, transdérmica, pulmonar, intranasal, bucal, oftálmica, intratecal, parenteral, intravenosa, y cualquier combinación de las mismas. En otra realización, la composición se administra al sujeto con una frecuencia seleccionada entre el grupo que consiste en una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, una vez al mes, dos veces al mes, y cualquier combinación de las mismas. En otra realización más, la composición se administra al sujeto en una dosificación que varía de aproximadamente 1 ng/kg/aplicación a aproximadamente 100 g/kg/aplicación. En otra realización más, la composición se administra al sujeto en una dosificación que varía de aproximadamente 1 ng/kg/aplicación a aproximadamente 100 mg/kg/aplicación. En otra realización más, la composición se administra al sujeto en forma de una formulación de liberación controlada. En otra realización más, el sujeto es un mamífero. En otra realización más, el mamífero es un ser humano.

La invención incluye además una composición que comprende meglumina o una sal de la misma y una primera cantidad de un compuesto de sabor dulce, en la que la composición es adecuada para consumo oral por parte de un sujeto; en la que la dulzura de la composición es equivalente a la dulzura de una segunda cantidad de compuesto de

sabor dulce, en la que además la composición es más sana, es menos tóxica y tiene menos efectos fisiológicos indeseables en el sujeto que la segunda cantidad de compuesto de sabor dulce.

En una realización, el compuesto de sabor dulce comprende glucosa, dextrosa, jarabe de maíz de alto contenido en fructosa, manitol, sorbitol, estevia, xilitol, acesulfamo de potasio, alitamo, aspartamo, una sal de aspartamo-acesulfamo, ciclamato, dulcina, glucina, neohesperidina dihidrocalcona, neotamo, sacarina, sucralosa, o cualquier combinación de los mismos. En otra realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización más, el mamífero es un ser humano.

10 La invención también incluye una composición que comprende meglumina o una sal de la misma y un agente terapéutico seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de α -glucosidasa, inhibidores de lipasa, sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, tiazolidinadionas, pramlintida, miméticos de incretina, inhibidores de DPP-IV, una sal de los mismos, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el agente terapéutico comprende metformina.

15

Breve descripción de las figuras

La siguiente descripción detallada de realizaciones preferentes de la invención se comprenderá mejor cuando se lea junto con las figuras anexas. Con el fin de ilustrar la invención, en las figuras se muestran las realizaciones que son preferentes en el presente documento. Sin embargo, se ha de entender que la invención no está limitada a las disposiciones y los instrumentos precisos de las realizaciones que se muestran en las figuras.

La Figura 1 es un gráfico que ilustra el peso medio de ratones tratados con diversas dosis de meglumina, en función del tiempo.

25 La Figura 2 es un gráfico que ilustra la proporción de 3DG/creatina medida para ratones tratados con diversas dosis de meglumina.

La Figura 3 es un gráfico que ilustra la cantidad de productos AGE identificados en la piel de ratas tratadas con meglumina durante 32 semanas.

30 La Figura 4 es un gráfico que ilustra los niveles urinarios de 3DG en ratas tratadas con meglumina durante 32 semanas.

La Figura 5 es un gráfico que ilustra los niveles urinarios de isoprostano en ratas tratadas con meglumina durante 32 semanas.

La Figura 6 es un gráfico que ilustra la medición de 3DG imidazolona en la piel de ratas tratadas con meglumina durante 32 semanas.

35 La Figura 7 es un gráfico que ilustra la fluorescencia media medida en los túbulos y los glomérulos renales de ratas tratadas con meglumina durante 32 semanas.

La Figura 8 es un gráfico de un ensayo de tolerancia oral a la glucosa en ratones tratados sin ninguna cantidad de meglumina o con diversas dosis de meglumina.

40 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al descubrimiento inesperado de que la administración de meglumina (también conocida como N-metilglucamina, o (2R,3R,4R,5S)-6-metilaminohexano-1,2,3,4,5-pentol) o una sal de la misma a un sujeto da como resultado la mejora del estado general de salud del sujeto. En un aspecto, la administración de meglumina al sujeto revierte una afección fisiológica asociada a un mal estado de salud o bienestar del sujeto (es decir, una afección fisiológica no saludable), en la que dicha afección es niveles altos de triglicéridos. La invención contempla de ese modo composiciones que comprenden meglumina o una sal de la misma para mejorar el estado general de salud del sujeto como se discute en el presente documento.

50 Definiciones

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente el experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque se puede usar cualquier método y material similar o equivalente a los que se describen en el presente documento en la práctica o el ensayo de la presente invención, en el presente documento se describen métodos y materiales preferentes.

Como se usa en el presente documento, cada uno de los siguientes términos tiene el significado asociado al mismo en esta sección.

60

Los artículos "un", "uno", y "una" se usan en el presente documento para referirse a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

65 Como se usa en el presente documento cuando se hace referencia a un valor medible tal como una cantidad, una

duración temporal, y similar, el término "aproximadamente" pretende incluir variaciones de $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$, más preferentemente $\pm 5\%$, incluso más preferentemente $\pm 1\%$, y aún más preferentemente $\pm 0,1\%$ del valor especificado, dado que tales variaciones son apropiadas para llevar a cabo los métodos desvelados.

5 Como se usa en el presente documento, un "sujeto" o "individuo" o "paciente" puede ser un ser humano o un mamífero no humano. Los mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo, ganado y mascotas, tales como mamíferos ovinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y murinos. Preferentemente, el sujeto es un ser humano.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "función fisiológica" se refiere a un marcador, función, característica o parámetro que correlaciona con el estado general de salud o bienestar de un sujeto. La función fisiológica se puede medir de forma objetiva o subjetiva.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "afección fisiológica" se refiere a una afección, diagnóstico o parámetro determinado en o característico de un sujeto. La afección fisiológica se puede medir de forma objetiva o subjetiva.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "efectos antienvjecimiento" que está asociada a un compuesto se refiere a la capacidad del compuesto para eliminar o minimizar los efectos del envejecimiento en un sujeto, tal como la pérdida de energía y vitalidad, y el desarrollo de afecciones relacionadas con la edad. Los "efectos antienvjecimiento" también se refieren a la capacidad de un compuesto para prolongar la vida del sujeto más allá de la esperanza de vida aplicable.

25 Como se usa en el presente documento, "una afección no saludable" se refiere a un estado de salud de un animal en el que el animal no puede mantener la homeostasis, y en el que si no se mejora la afección entonces la salud del animal continúa deteriorándose.

30 Como se usa en el presente documento, "una afección no saludable" en un animal también se refiere a un estado de salud en el que el animal es capaz de mantener la homeostasis, pero en el que el estado de salud del animal es menos favorable de lo que sería en ausencia de la afección. Si se deja sin tratar, una afección no causa necesariamente una disminución en el estado de salud del animal.

Como se usa en el presente documento, un sujeto "normal" con respecto a la afección no presenta las características, síntomas o efectos de la afección.

35 Como se usa en el presente documento, un sujeto "normal" con respecto a la función fisiológica presenta una función fisiológica que correlaciona con un estado saludable.

40 Como se usa en el presente documento, el término "unión" se refiere a la adherencia de moléculas entre sí, tal como, pero no limitadas a, enzimas a sustratos, ligandos a receptores, anticuerpos a antígenos, dominios de unión a ADN de proteínas al ADN, y cadenas de ADN o ARN a sus cadenas complementarias.

Como se usa en el presente documento, la expresión "muestra biológica" se refiere a muestras obtenidas de un sujeto, incluyendo piel, cabello, tejido, sangre, plasma, células, sudor y orina.

45 Como se usa en el presente documento, un "compuesto" se refiere a una o más entidades químicas, cada una de las cuales se puede aislar independientemente de la naturaleza o se puede sintetizar.

50 Como se usa en el presente documento, un "material de instrucciones" incluye una publicación, una grabación, un diagrama, un video, o cualquier otro medio de expresión que se puede usar para comunicar la utilidad de las composiciones útiles de la invención en el kit para prevenir o tratar las diversas afecciones que se indican en el presente documento, o mejorar las funciones fisiológicas que se indican en el presente documento. Opcional o alternativamente, el material de instrucciones puede escribir uno o más métodos de alivio o tratamiento de afecciones o de mejora de las funciones fisiológicas en una célula o un tejido de un mamífero. El material de instrucciones del kit de la invención se puede añadir, por ejemplo, a un recipiente que contiene una composición útil de la invención o se puede enviar junto con un recipiente que contenga una composición útil de la presente invención.

60 Alternativamente, el material de instrucciones se puede enviar por separado del recipiente con la intención de que el material de instrucciones y una composición útil de la invención se usen cooperativamente por el receptor.

Como se usa en el presente documento, el término "piel" se refiere a la definición usada habitualmente de piel, por ejemplo, la epidermis y la dermis, y las células, glándulas y tejido conector que comprende la piel.

65 Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" o "tratar" se define como la aplicación o administración de una composición útil de la invención (sola o en combinación con otro agente), a un sujeto, o la

aplicación o administración de una composición útil de la invención a un tejido o línea celular aislado de un sujeto (por ejemplo, para diagnóstico o aplicaciones *ex vivo*), que tiene una afección fisiológica no saludable que se contempla en el presente documento, un síntoma de o el potencial de desarrollar una afección fisiológica no saludable que se contempla en el presente documento, con el fin de prevenir, curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, favorecer o tener efecto en una afección fisiológica no saludable que se contempla en el presente documento, los síntomas de o el potencial para desarrollar una afección fisiológica no saludable que se contempla en el presente documento. Se aplican consideraciones similares para mejorar las funciones fisiológicas o los parámetros que se contemplan en la invención. Tales tratamientos se pueden ajustar a medida o modificar de forma específica basándose en el conocimiento obtenido en el campo de la farmacogenómica.

Como se usa en el presente documento, "aliviar una afección" significa reducir la gravedad del síntoma de la afección.

Como se usa en el presente documento, un tratamiento "profiláctico" es un tratamiento que se administra a un sujeto que no exhibe signos de una afección o que exhibe solo signos tempranos de la afección con el fin de disminuir el riesgo de desarrollar una patología asociada a la afección.

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "prevención" significa ningún desarrollo de la afección si no se ha producido, o ningún desarrollo adicional de la afección si ya se había desarrollado la afección.

También se considera que es la capacidad para prevenir algunos o todos los síntomas asociados a la afección.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" significa reducir la frecuencia con la que se experimentan o se pueden experimentar síntomas por parte de un paciente o sujeto o administrar un compuesto para reducir la gravedad con que se experimentan o se pueden experimentar síntomas. Una cantidad apropiada del compuesto en cualquier caso individual se puede determinar por el experto habitual en la materia usando experimentación de rutina.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" de un compuesto o composición se refiere a la cantidad del compuesto o composición que es suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al sujeto al que se administra el compuesto o composición.

Como se usa en el presente documento, el término "aceptable" se refiere a un material, tal como un portador o diluyente, que no elimina la actividad o las propiedades biológicas del compuesto o composición, y que es relativamente no tóxico, es decir, el material se puede administrar a un individuo sin causar efectos biológicos no deseados o interactuar de forma perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal aceptable" se refiere a una sal de los compuestos administrados que se prepara a partir de ácidos no tóxicos, incluyendo ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, solvatos, hidratos, o clatratos de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" se refiere a una mezcla de al menos un compuesto útil de la invención con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes. La composición facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto en la técnica que incluyen, pero no se limitan a: administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica. En una realización, la composición no es tóxica.

La expresión "portador aceptable" incluye una sal aceptable, material, composición o portador aceptable, tal como un líquido o una carga sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, implicado en portar o transportar un compuesto o compuestos de la presente invención dentro de o al sujeto de un modo tal que se lleve a cabo su función pretendida. El portador aceptable es preferentemente no tóxico. Por lo general, tales compuestos se portan o transportan desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada sal o portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, y no perjudicial para el sujeto. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tal como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; diluyente; agente de granulación; lubricante; aglutinante; agente disgregante; agente humectante; emulgente; agente colorante; agente de liberación; agente de revestimiento; agente edulcorante; agentes aromatizantes; agentes perfumantes; conservante; antioxidante; plastificante; agente de

gelificación; espesante; endurecedor; agente de endurecimiento; agente de suspensión; tensioactivo; humectante; vehículo; estabilizante; y otras sustancias compatibles no tóxicas que se emplean en formulaciones no tóxicas, o cualquier combinación de las mismas. Como se usa en el presente documento, "portador aceptable" también incluye todos y cada uno de los revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, y agentes de retraso de la absorción, y similares que son compatibles con la actividad del compuesto, y son fisiológicamente aceptables para el sujeto. También se pueden incorporar compuestos activos complementarios a las composiciones.

El término "estándar", como se usa en el presente documento, se refiere a algo usado para comparación. Por ejemplo, puede ser un agente o compuesto estándar conocido que se administra y se usa para resultados de comparación cuando se administra un compuesto de ensayo, o puede ser un parámetro o función estándar que se mide para obtener un valor de control cuando se mide un efecto de un agente o compuesto en un parámetro o función. Standard también puede referirse a un "estándar interno", tal como un agente o compuesto que se añade en cantidades conocidas a una muestra y es útil en la determinación de cosas tales como purificación o tasas de recuperación cuando se procesa una muestra o se somete a procedimientos de purificación o extracción antes de que se mida un marcador de interés. Los estándares internos son a menudo un marcador purificado de interés que se ha etiquetado, tal como con un isótopo radiactivo, para permitir que se distinga de un marcador endógeno.

Composiciones

La invención incluye una composición que comprende meglumina o una sal de la misma y una primera cantidad de un compuesto de sabor dulce, en la que la composición es adecuada para el consumo oral por parte de un sujeto; en la que la dulzura de la composición es equivalente a la dulzura de una segunda cantidad de un compuesto de sabor dulce, en la que además la composición es más sana, es menos tóxica o tiene menos efectos fisiológicos no deseables en el sujeto que la segunda cantidad del compuesto de sabor dulce.

En una realización, el compuesto de sabor dulce comprende glucosa, dextrosa, jarabe de maíz de alto contenido en fructosa, manitol, sorbitol, estevia, xilitol, acesulfamo de potasio, alitamo, aspartamo, una sal de aspartamo-acesulfamo, ciclamato, dulcina, glucina, neohesperidina dihidrocalcona, neotamo, sacarina, sucralosa, o cualquier combinación de los mismos. En otra realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización más, el mamífero es un ser humano.

La invención también incluye una composición que comprende meglumina o una sal de la misma y un agente terapéutico seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de α -glucosidasa, inhibidores de lipasa, sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, tiazolidinadionas, pramlintida, miméticos de incretina, inhibidores de DPP-IV, inhibidor de HSGLT2, una sal de los mismos, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el agente terapéutico comprende metformina.

En un aspecto, se contempla en la invención una composición que comprende meglumina o una sal de la misma y un agente terapéutico. Tal composición es útil en la mitigación, reversión o prevención de una afección fisiológica asociada a un mal estado de salud o bienestar del sujeto (es decir, una afección fisiológica no saludable), tal como, pero no limitada a, ganancia de peso no deseada, glucosa en sangre desregulada, niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de creatina/albúmina, o cualquier combinación de las mismas. En una realización, el agente terapéutico se usa para tratar síntomas de diabetes en un sujeto con necesidad del mismo. En otra realización, la diabetes es diabetes de tipo 2.

Algunos ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos que se contemplan en la invención son:

- Inhibidores de α -glucosidasa: inhiben las enzimas GI superiores (α -glucosidasas) responsables de la digestión de carbohidratos, ralentizando la absorción de glucosa; también causan un aumento más lento de las concentraciones de glucosa en sangre postprandiales. Algunos ejemplos no limitantes: acarbosa (Precosa, Glucobay); miglitol (Glyset); voglibosa (Vogseal, Volix, Basen).
- Inhibidores de lipasas: inhiben las lipasas pancreática y gástrica, bloqueando la absorción de grasas. Algunos ejemplos no limitantes: orlistat (Xenical, Alii).
- Sulfonilureas: actúan como secretagogos de insulina, desencadenando la liberación de insulina mediante la interacción con el canal de potasio dependiente de ATP de las células β pancreáticas. El resultado neto es que se libera más insulina para todas las concentraciones de glucosa en sangre. Son los fármacos usados más habitualmente para el tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 pero, dado que desencadenan la liberación de la propia insulina, la combinación de insulina y sulfonilureas no es común. Algunos ejemplos no limitantes: 1ª generación de sulfonilureas - acetohexamida, clorpropamida (Diabinese), tolbutamida (Orinase), tolazamida; 2ª generación de sulfonilureas - gliclazida (Diamicon R, Diamicon MR), gliburida o glibenclamida (Diabeta, Micronase, Glynase), glipizida (Glucotrol, Glucotrol XL), glimepirida (Amaryl), gliquidona (Glurenorm).
- Meglitinidas: fármacos de disminución de glucosa de corta acción, que actúan mediante la regulación de los canales de potasio dependientes de ATP en las células β pancreáticas al igual que las sulfonilureas; también son estructuralmente diferentes de las sulfonilureas y actúan a través de receptores diferentes. Algunos ejemplos no limitantes: mitiglinida (Glufast); nateglinida (Starlix); repaglinida (Prandix).

- Biguanidas: reduce la liberación de glucosa del hígado y aumenta la captación de glucosa por parte del músculo esquelético. La metformina es el tratamiento inicial preferente de la diabetes de tipo 2, con buena eficacia glucémica en sangre, ausencia de ganancia de peso e hipoglucemia, tolerabilidad general y bajo coste. La combinación de metformina e insulina está asociada generalmente a una ganancia de peso más baja que la insulina por sí misma o la combinación de insulina y sulfonilureas. La triple combinación de una sulfonilurea, metformina e insulina glargina se ha mostrado que tiene menos efectos adversos, menos problemas del perfil lipídico y menor coste que la triple combinación de una sulfonilurea, metformina y rosiglitazona. Algunos ejemplos no limitantes: metformina (Glucophage); fenformina (DBI); buformina (Glybigid, Glybigidum).
- Tiazolidinadionas: aumentan la sensibilidad frente a la insulina mediante la acción en el tejido adiposo, muscular y hepático para aumentar la utilización de glucosa y disminuir la producción de glucosa. El mecanismo de acción no se comprende por completo, pero parecen unirse a y activar uno o más receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR), regulando la expresión génica. Algunos ejemplos no limitantes: rosiglitazona (Avandia); pioglitazona (Actos); troglitazona (Rezulin); tesaglitazar (Pargluva).
- Pramilitida (Symlin): también conocido como polipéptido amiloide de los islotes, es un análogo sintético de amilina humana que ralentiza el vaciado gástrico y suprime el glucagón, reduciendo el aumento postprandial de los niveles de glucosa en sangre; aprobado por la FDA para disminuir el azúcar en sangre en pacientes con diabetes de tipo 1.
- Miméticos de incretina: estos secretagogos de insulina actúan como agonistas del receptor de membrana del péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1). Actúan de forma dependiente de la glucosa, estimulando la secreción de insulina solo cuando los niveles de glucosa en sangre son mayores de lo normal. También estimulan la regeneración de las células β en modelos de animales. Los miméticos de incretina disminuyen la motilidad gástrica y causan náuseas. Algunos ejemplos no limitantes: exenatida, exedina-4 o AC2993 (Byetta); liraglutida, NN2211, o NNC 90-1 170; consiste en un conjugado lipídico de GLP-1, con elevada unión a proteínas y una semivida de -10 h en el hombre.
- Inhibidores de DPP-IV: afectan a la regulación de la glucosa, inhibiendo la degradación de GLP-1. En general, causan menos problemas con la hipoglucemia o la ganancia de peso en comparación con los tratamientos convencionales. Algunos ejemplos no limitantes: sitagliptina (Januvia); sitagliptina y metformina (Janumet); vildagliptina (Galvus); vildagliptina y metformina (Eucreas).
- Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2): causan un aumento considerable en la cantidad de glucosa que se elimina por la orina, disminuyendo de ese modo los niveles de glucosa en sangre. Actúan para controlar la glucosa de forma independiente de la insulina. Un ejemplo no limitante es dapagliflozina (Forxiga).

En un aspecto, el al menos un compuesto adicional se selecciona entre el grupo que consiste en vitamina D, complejo vitamínico B, vitamina E, vitamina C, ácido ascórbico, ácido hialurónico (por ejemplo, de 1,2 millones de Dalton), complejo vitamínico B, L-carnitina, creatina, licina, taurina, L-arginina, resveratrol, una sal de los mismos, y cualquier combinación de los mismos.

En una realización, la meglumina y el al menos un compuesto adicional tienen propiedades sinérgicas en los métodos de la invención. Un efecto sinérgico se puede calcular, por ejemplo, usando métodos adecuados tales como, por ejemplo, la ecuación de Sigmoide-Emax (Holford y Scheiner, 1981, Clin. Pharmacokinetics. 6:429-453), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe y Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114:313-326) y la ecuación de efecto de la mediana (Chou y Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55). Cada ecuación a la que se ha hecho referencia anteriormente se puede aplicar a los datos experimentales para generar un gráfico correspondiente que ayude en la evaluación de los efectos de la combinación de compuestos. Los gráficos correspondientes asociados a las ecuaciones a las que se ha hecho referencia anteriormente son la curva de concentración-efecto, la curva de isoblograma y la curva del índice de combinación, respectivamente.

Sales

Se contempla en la invención una composición que comprende meglumina o una sal de la misma. La meglumina, u otros compuestos que se contemplan en la invención, puede formar sales con ácidos, y tales sales se incluyen en la presente invención. En una realización, las sales son sales no tóxicas aceptables. El término "sales" incluye sales de adición de ácidos libres útiles en los métodos de la invención. La expresión "sal aceptable" se refiere a sales que poseen perfiles de toxicidad dentro de un intervalo que permite utilidad en aplicaciones *in vivo*. No obstante, las sales inaceptables pueden poseer propiedades tales como alta cristalinidad, que tienen utilidad en la práctica de la presente invención, tal como, por ejemplo, utilidad en el proceso de síntesis, la purificación o la formulación de compuestos útiles en los métodos de la invención.

Las sales de adición de ácido aceptables adecuadas se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Algunos ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen sulfato, hidrogenosulfato, y los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico (incluyendo hidrogenofosfato y dihidrogenofosfato). Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar entre las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carbocíclicos y sulfónicos, algunos ejemplos de los cuales incluyen los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, 4-

hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, trifluorometanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, alginico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico.

- 5 Otros compuestos que se contemplan en la invención pueden formar sales. Las sales de adición de base aceptables adecuadas de compuestos útiles en la invención incluyen, por ejemplo, sales metálicas que incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo y metal de transición tales como, por ejemplo, sales de calcio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales de adición de base aceptables también incluyen sales orgánicas preparadas a partir de aminas básicas tales como, por ejemplo, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, y
- 10 procaína. Todas estas sales se pueden preparar a partir del correspondiente compuesto por reacción, por ejemplo, del ácido o la base apropiados con el compuesto.

Kits

- 15 La presente divulgación incluye kits para tratar o prevenir afecciones o mejorar funciones fisiológicas como se ha descrito anteriormente.

En un aspecto, la divulgación incluye un kit que comprende meglumina o una sal de la misma, y un material de instrucciones que describe la administración de la meglumina o la sal de la misma o una composición que

20 comprende la meglumina o una sal de la misma a una célula o a un animal. Opcionalmente, la divulgación incluye además un estándar. Esto se debería interpretar que incluye otros ejemplos de kits que conocen los expertos en la materia, tales como un kit que comprende un disolvente (preferentemente estéril) adecuado para disolver o suspender la composición de la invención antes de la administración del compuesto a una célula o a un animal. Preferentemente, el animal es un mamífero. Más preferentemente, el mamífero es un ser humano.

25

Métodos

La invención incluye una composición para reducir o prevenir el aumento de los niveles de triglicéridos en un sujeto con necesidad de la misma. La composición comprende meglumina o una sal de la misma que se administra a un

30 sujeto en una cantidad eficaz; mediante lo cual se reduce o previene el aumento de los niveles de triglicéridos en el sujeto.

En una realización, la composición se administra al sujeto mediante una ruta seleccionada entre el grupo que consiste en inhalatoria, oral, rectal, vaginal, parenteral, tópica, transdérmica, pulmonar, intranasal, bucal, oftálmica,

35 intratecal, parenteral, intravenosa, y cualquier combinación de las mismas. En otra realización, la composición se administra al sujeto con una frecuencia seleccionada entre el grupo que consiste en una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, una vez al mes, dos veces al mes, y cualquier combinación de las mismas. En otra realización más, la composición se administra al sujeto con una dosificación que varía de aproximadamente 1 ng/kg/aplicación a

40 aproximadamente 100 g/kg/aplicación. En otra realización más, la composición se administra al sujeto con una dosificación que varía de aproximadamente 1 ng/kg/aplicación a aproximadamente 100 mg/kg/aplicación. En otra realización más, la composición se administra al sujeto en forma de una formulación de liberación controlada. En otra realización más, el sujeto es un mamífero. En otra realización más, el mamífero es un ser humano. En otra realización más, el sujeto se administra además con una medicación para tratar síntomas de diabetes. En otra

45 realización más, la diabetes es diabetes de tipo 2. En otra realización más, la partícula de lipoproteína o la apolipoproteína comprende Apo B, LDL-P, sdLDL, Apo A-I o cualquier combinación de las mismas. En otra realización más, la partícula de lipoproteína o la apolipoproteína comprende Apo B, y la proporción Apo B: Apo A-I en el sujeto se reduce.

50 Formulaciones

Las composiciones útiles en la invención están en una forma adecuada para administración a un sujeto, o la composición puede comprender además uno o más vehículos aceptables, uno o más ingredientes adicionales, o cierta combinación de estos. La meglumina puede estar presente en la composición en forma de una sal

55 fisiológicamente aceptable, tal como en combinación con un catión o anión fisiológicamente aceptable, como se conoce bien en la técnica.

En una realización, las composiciones útiles para poner en práctica el método de la invención se pueden administrar para suministrar una dosis entre 1 ng/kg/día y 100 mg/kg/día. En otra realización, las composiciones útiles para

60 poner en práctica la invención se pueden administrar para suministrar una dosis entre 1 ng/kg/día y 500 mg/kg/día.

Las cantidades relativas del ingrediente activo, el portador aceptable, y cualquier ingrediente adicional en una composición de la invención varía, dependiendo de la identidad, tamaño y afección del sujeto tratado y dependiendo además de la ruta mediante la que se va a administrar la composición. A modo de ejemplo, la composición puede

65 comprender entre un 0,1 % y un 100 % (p/p) de ingrediente activo.

Las composiciones útiles en los métodos de la invención se pueden desarrollar de forma adecuada para una ruta inhalatoria, oral, rectal, vaginal, parenteral, tópica, transdérmica, pulmonar, intranasal, bucal, oftálmica, intratecal, parenteral, intravenosa u otra ruta de administración. Otras formulaciones contempladas incluyen nanopartículas
5 proyectadas, preparaciones liposomales, eritrocitos liberados que contienen el ingrediente activo, y formulaciones de base inmunológica. La ruta o rutas de administración son fácilmente evidentes para el experto en la materia y dependen de cualquier número de factores que incluyen el tipo y la gravedad de la afección que se trata, el tipo y la edad del paciente veterinario o humano que se trata, y similares.

10 Las formulaciones de las composiciones que se describen en el presente documento se pueden preparar mediante cualquier método conocido o que se desarrolle en lo sucesivo en la técnica de farmacología. En general, tales métodos de preparación incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo a un portador o uno o más de otros ingredientes accesorios y, a continuación, si fuera necesario o deseable, dar forma o envasar el producto en una unidad de dosis individual o múltiple.

15 Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es por lo general igual a la dosificación del ingrediente activo que se administraría a un sujeto o una fracción conveniente de tal dosificación como, por ejemplo, la mitad o la tercera parte de tal dosificación. La forma de dosificación unitaria puede
20 ser para una dosis diaria individual o una de dosis diarias múltiples (por ejemplo, aproximadamente de 1 a 4 o más veces por día). Cuando se usan múltiples dosis diarias, la forma de dosificación unitaria puede ser igual o diferente en cada caso.

Aunque las descripciones de las composiciones que se proporcionan en el presente documento se refieren
25 principalmente a composiciones no tóxicas adecuadas para administración ética a seres humanos, los expertos en la materia entenderán que tales composiciones son adecuadas en general para administración a animales de todos los tipos. La modificación de las composiciones adecuadas para administración a seres humanos con el fin de volver las composiciones adecuadas para administración a diversos animales se conoce bien, y el farmacéutico veterinario experto habitual en la materia puede diseñar y llevar a cabo tal modificación únicamente con experimentación
30 ordinaria, si la hubiera. Los sujetos para los que se contempla la administración de las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, seres humanos y otros primates, mamíferos incluyendo mamíferos comercialmente pertinentes tales como ganado, cerdos, caballos, ovejas, gatos, y perros.

En una realización, las composiciones se formulan usando uno o más excipientes o vehículos no tóxicos aceptables.
35 En una realización, las composiciones comprenden una cantidad eficaz de meglumina y un portador aceptable. Los vehículos aceptables, que son útiles, incluyen, pero no se limitan a, glicerol, agua, solución salina, etanol y otras soluciones de sal aceptables tales como fosfatos y sales de ácidos orgánicos. Algunos ejemplos de estos y otros vehículos aceptables se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 1991, Mack Publication Co., New Jersey.

40 El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), las mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el
45 uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede conseguir mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En numerosos casos, es preferente incluir en las composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, o polialcoholes tales como manitol y sorbitol. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede provocar mediante la inclusión en la composición de un agente que retrasa la absorción, por
50 ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Las formulaciones se pueden emplear en mezclas con excipientes convencionales, es decir, sustancias de portador orgánicas o inorgánicas no tóxicas aceptables adecuadas para administración oral, parenteral, nasal, intravenosa, subcutánea, enteral, o cualquier otro modo adecuado de administración conocido en la técnica. Las preparaciones
55 se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes, aromatizantes y/o sustancias aromáticas y similares. También se pueden combinar cuando sea deseable con otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes analgésicos.

60 Como se usa en el presente documento, los "ingredientes adicionales" incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: excipientes; agentes tensioactivos; agentes de dispersión; diluyentes inertes; agentes de granulación y disgregantes; agentes aglutinantes; agentes lubricantes; agentes edulcorantes; agentes aromatizantes; agentes colorantes; conservantes; composiciones fisiológicamente degradables tales como gelatina; vehículos y disolventes acuosos; vehículos y disolventes aceitosos; agentes de suspensión; agentes de dispersión o humectación; agentes
65 emulgentes, demulcentes; tampones; sales; agentes espesantes; cargas; agentes emulgentes; antioxidantes;

antibióticos; agentes antifúngicos; agentes estabilizantes; y materiales poliméricos o hidrófobos aceptables. Otros "ingredientes adicionales" que se pueden incluir en las composiciones de la invención se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en Genaro, ed., 1985, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA.

5

La composición de la invención puede comprender un conservante de aproximadamente un 0,005 % a un 2,0 % en peso total de la composición. El conservante se usa para prevenir el deterioro en el caso de exposición a contaminantes en el entorno. Algunos ejemplos de conservantes útiles de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, los que se seleccionan entre el grupo que consiste en alcohol bencílico, ácido sórbico, parabenos, imidurea y las combinaciones de los mismos. Un conservante particularmente preferente es una combinación de aproximadamente un 0,5 % a un 2,0 % de alcohol bencílico y de un 0,05 % a un 0,5 % de ácido sórbico.

10

La composición incluye preferentemente un antioxidante y un agente quelante que inhibe la degradación del compuesto. Los antioxidantes preferentes para algunos compuestos son BHT, BHA, alfa-tocoferol y ácido ascórbico en el intervalo preferente de aproximadamente un 0,01 % a un 0,3 % y más preferentemente BHT en el intervalo de un 0,03 % a un 0,1 % en peso del peso total de la composición. Preferentemente, el agente quelante está presente en una cantidad de un 0,01 % a un 0,5 % en peso del peso total de la composición. Los agentes quelantes particularmente preferentes incluyen sales de edetato (por ejemplo, edetato de disodio) y ácido cítrico en el intervalo en peso de aproximadamente un 0,01 % a un 0,20 % y más preferentemente en el intervalo de un 0,02 % a un 0,10 % en peso del peso total de la composición. El agente quelante es útil para quelar iones metálicos en la composición, que pueden ser perjudiciales para la semivida de la formulación. Aunque el BHT y el edetato de disodio son el antioxidante y el agente quelante particularmente preferentes, respectivamente, para algunos compuestos, se pueden sustituir otros antioxidantes y agentes quelantes adecuados y equivalentes por los mismos como conocerá el experto en la materia.

25

Se pueden preparar suspensiones líquidas usando métodos convencionales para conseguir la suspensión del ingrediente activo en un portador acuoso o aceitoso. Los vehículos acuosos incluyen, por ejemplo, agua y solución salina isotónica. Los vehículos aceitosos incluyen, por ejemplo, aceite de almendra, ésteres aceitosos, alcohol etílico, aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, oliva, sésamo, o coco, aceites vegetales fraccionados, y aceites minerales tales como parafina líquida. Las suspensiones líquidas pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, agentes de dispersión o humectación, agentes emulgentes, demulcentes, conservantes, tampones, sales, aromatizantes, agentes colorantes, y agentes edulcorantes. Las suspensiones aceitosas pueden comprender además un agente espesante. Los agentes de suspensión conocidos incluyen, pero no se limitan a, jarabe de sorbitol, grasas comestibles hidrogenadas, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, o goma de tragacanto, o goma arábiga, y derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa. Los agentes de dispersión o humectación conocidos incluyen, pero no se limitan a, fosfatidas de origen natural tales como lecitina, productos de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, con un alcohol alifático de cadena larga, con un éster parcial obtenido a partir de un ácido graso y un hexitol, o con un éster parcial obtenido a partir de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, estearato de polioxietileno, heptadecaetilenoxi-cetanol, monooleato de polioxietileno sorbitol, y monooleato de polioxietileno sorbitán, respectivamente). Los agentes emulgentes conocidos incluyen, pero no se limitan a, lecitina, y goma arábiga. Los conservantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, parahidroxibenzoatos de metilo, etilo, o n-propilo, ácido ascórbico, y ácido sórbico. Los agentes edulcorantes conocidos incluyen, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, sacarosa, y sacarina. Los agentes espesantes conocidos para suspensiones aceitosas incluyen, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura, y alcohol cetílico.

45

Se pueden preparar soluciones líquidas del ingrediente activo en disolventes acuosos o aceitosos de una forma básicamente igual que las suspensiones líquidas, siendo la diferencia principal que el ingrediente activo se disuelve, en lugar de suspenderse en el disolvente. Como se usa en el presente documento, un líquido "aceitoso" es el que comprende una molécula líquida que contiene carbono y que exhibe un carácter menos polar que el agua. Las soluciones líquidas de la composición de la invención pueden comprender cada uno de los componentes que se describen con respecto a las suspensiones líquidas, entendiéndose que los agentes de suspensión no ayudarán necesariamente a la disolución del ingrediente activo en el disolvente. Los disolventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua, y solución salina isotónica. Los disolventes aceitosos incluyen, por ejemplo, aceite de almendra, ésteres aceitosos, alcohol etílico, aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, oliva, sésamo, o coco, aceites vegetales fraccionados y aceites minerales tales como parafina líquida.

55

Las formulaciones en polvo y granulares de una preparación de la invención se pueden preparar usando métodos conocidos. Tales formulaciones se pueden administrar directamente a un sujeto, se pueden usar, por ejemplo, para formar comprimidos, para llenar cápsulas, o para preparar una suspensión o solución acuosa o aceitosa por adición de un portador acuoso o aceitoso a ello. Cada una de estas formulaciones puede comprender además uno o más de un agente de dispersión o humectación, un agente de suspensión, y un conservante. También se pueden incluir en estas formulaciones excipientes adicionales, tales como cargas y agentes edulcorantes, aromatizantes, o colorantes. Una composición de la invención también se puede preparar, envasar, o comercializar en forma de una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal tal como aceite de

65

oliva o de cacahuete, un aceite mineral tal como parafina líquida, o una combinación de estos. Tales composiciones pueden comprender además uno o más agentes emulgentes tales como gomas de origen natural tales como goma arábica o goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural tales como fosfatida de soja o de lecitina, ésteres o ésteres parciales obtenidos a partir de combinaciones de ácidos grasos y anhídridos de hexitol tales como

5 monooleato de sorbitán, y productos de condensación de tales ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietileno sorbitán. Estas emulsiones también pueden contener ingredientes adicionales que incluyen, por ejemplo, agentes edulcorantes o aromatizantes.

Los métodos para impregnar o revestir un material con una composición química se conocen en la técnica, e

10 incluyen, pero no se limitan a métodos de deposición o unión de una composición química a una superficie, métodos de incorporación de una composición química a una estructura de un material durante la síntesis del material (es decir, tal como con un material fisiológicamente degradable), y métodos de absorción de una solución o suspensión acuosa o aceitosa en un material absorbente, con o sin secado posterior.

15 Administración/dosificación

El régimen de administración puede tener efecto en lo que constituye una cantidad eficaz. Por ejemplo, las formulaciones terapéuticas se pueden administrar al paciente antes de o después del diagnóstico de cualquiera de las afecciones que se contemplan en el presente documento, o pueden influir en o mejorar cualquiera de las

20 funciones fisiológicas que se contemplan en el presente documento. Además, se pueden administrar de forma diaria o secuencial varias dosificaciones divididas, así como dosificaciones graduales, o la dosis se puede infundir de forma continua, o puede ser una inyección en bolo. Además, las dosificaciones de las formulaciones terapéuticas se pueden aumentar o disminuir proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

La administración de las composiciones de la presente invención a un paciente, preferentemente a un mamífero, más preferentemente a un ser humano, se puede llevar a cabo usando procedimientos conocidos, con dosificaciones y durante periodos de tiempo eficaces para tratar las afecciones que se contemplan en el presente documento en el paciente. Una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico necesaria para conseguir un efecto

30 terapéutico puede variar de acuerdo con factores tales como la actividad del compuesto particular empleado; el tiempo de administración; la velocidad de excreción del compuesto; la duración del tratamiento; otros fármacos, compuestos o materiales que se usan en combinación con el compuesto; el estado de la afección, edad, sexo, peso, condiciones generales de salud e historia médica previa del paciente que se trata, y factores similares que se conocen bien en la técnica. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta

35 terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar diariamente varias dosis divididas o la dosis se puede reducir proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Un ejemplo no limitante del intervalo de dosificación eficaz para un compuesto terapéutico de la invención es de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal/por día. El experto en la materia será capaz de estudiar los factores pertinentes y hacer la determinación con respecto a la cantidad eficaz del compuesto terapéutico sin experimentación indebida.

El compuesto se puede administrar a un animal de una forma tan frecuente como varias veces al día, o se puede administrar con menor frecuencia, tal como una vez al día, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, o incluso con menor frecuencia, tal como una vez cada varios meses o incluso una vez al año o menos. Se ha de entender que la cantidad de compuesto dosificada por vía se puede administrar, en ejemplos no limitantes,

45 cada día, en días alternos, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, o cada 5 días. Por ejemplo, con una administración en días alternos, se puede iniciar una dosis de 5 mg al día el lunes con una primera dosis posterior de 5 mg al día administrada el miércoles, una segunda dosis posterior de 5 mg al día administrada el viernes, y así sucesivamente. La frecuencia de la dosificación es claramente evidente para el experto en la materia y depende de cualquier número de factores, tales como, pero no limitados a, el tipo y la gravedad de la afección que se trata, y el tipo y la edad del

50 animal.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones de la presente invención se pueden variar de un modo tal que se obtenga una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para conseguir la respuesta deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxicos para el

55 paciente.

En realizaciones particulares, es especialmente ventajoso formular el compuesto en una forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones

60 unitarias para el paciente que se trata; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador requerido. Las formas unitarias de dosificación de la invención vienen impuestas por y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular que se consigue, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de formación de compuestos/formulación de tal compuesto terapéutico para el tratamiento de

65 hiperactividad de plaquetas en un paciente.

En una realización, las composiciones de la invención se administran al paciente en dosificaciones que varían de una a cinco veces por día o más. En otra realización, las composiciones de la invención se administran al paciente en un intervalo de dosificaciones que incluye, pero no se limita a, una vez cada día, cada dos días, cada tres días a una vez a la semana, y una vez cada dos semanas. Es claramente evidente para el experto en la materia que la frecuencia de administración de las diversas composiciones de combinación de la invención varía de sujeto a sujeto dependiendo de numerosos factores que incluyen, pero no se limitan a, edad, afección que se trata, género, estado general de salud, y otros factores. De ese modo, no se debería interpretar que la invención está limitada a ningún régimen de dosificación particular y la dosificación precisa y la composición que se administran a cualquier paciente será determinada por el médico a cargo teniendo en cuenta todos los demás factores relativos al paciente.

10

Los compuestos de la invención para administración pueden estar en el intervalo de de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 7.500 mg, de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 7.000 mg, de aproximadamente 40 µg a aproximadamente 6.500 mg, de aproximadamente 80 µg a aproximadamente 6.000 mg, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 5.500 mg, de aproximadamente 200 µg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 µg a aproximadamente 4.000 mg, de aproximadamente 800 µg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2.500 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 2.000 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 150 mg, y todos y cada uno de los incrementos totales o parciales entre los mismos.

15

20

En algunas realizaciones, la dosis de un compuesto de la invención es de aproximadamente 0,5 µg a aproximadamente 5.000 mg. En algunas realizaciones, una dosis de un compuesto de la invención que se usa en las composiciones que se describen en el presente documento es menos de aproximadamente 5.000 mg, o menos de aproximadamente 4.000 mg, o menos de aproximadamente 3.000 mg, o menos de aproximadamente 2.000 mg, o menos de aproximadamente 1.000 mg, o menos de aproximadamente 800 mg, o menos de aproximadamente 600 mg, o menos de aproximadamente 500 mg, o menos de aproximadamente 200 mg, o menos de aproximadamente 100 mg, o menos de aproximadamente 50 mg. De forma similar, en algunas realizaciones, una dosis de un segundo compuesto que se describe en el presente documento es menos de aproximadamente 1.000 mg, o menos de aproximadamente 800 mg, o menos de aproximadamente 600 mg, o menos de aproximadamente 500 mg, o menos de aproximadamente 400 mg, o menos de aproximadamente 300 mg, o menos de aproximadamente 200 mg, o menos de aproximadamente 100 mg, o menos de aproximadamente 50 mg, o menos de aproximadamente 40 mg, o menos de aproximadamente 30 mg, o menos de aproximadamente 25 mg, o menos de aproximadamente 20 mg, o menos de aproximadamente 15 mg, o menos de aproximadamente 10 mg, o menos de aproximadamente 5 mg, o menos de aproximadamente 2 mg, o menos de aproximadamente 1 mg, o menos de aproximadamente 0,5 mg, y todos y cada uno de los incrementos totales o parciales de los mismos.

30

35

En una realización, la presente invención se refiere a una composición envasada que comprende un recipiente que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, sola o en combinación con un segundo agente; e instrucciones para usar el compuesto para tratar, prevenir, o reducir las afecciones que se contemplan en el presente documento en un paciente.

40

El término "recipiente" incluye cualquier receptáculo para albergar la composición. Por ejemplo, en una realización, el recipiente es el envase que contiene la composición. En otras realizaciones, el recipiente no es el envase que contiene la composición, es decir, el recipiente es un receptáculo, tal como una caja o un vial que contiene la composición envasada o la composición no envasada y las instrucciones para el uso de la composición. Además, las técnicas de envasado se conocen bien en la técnica. Se ha de entender que las instrucciones para el uso de la composición pueden estar contenidas en el envase que contiene la composición, y como tales las instrucciones forman una relación funcional aumentada con el producto envasado. Sin embargo, se ha de entender que las instrucciones pueden contener información que se refiere a la capacidad del compuesto para llevar a cabo su función pretendida, por ejemplo, tratar, prevenir, o reducir las afecciones que se contemplan en el presente documento.

50

Rutas de administración

55

Las rutas de administración de cualquiera de las composiciones de la invención incluyen administración inhalatoria, oral, nasal, rectal, parenteral, sublingual, transdérmica, transmucosa (por ejemplo, sublingual, lingual, (trans)bucal, (trans)uretral, vaginal (por ejemplo, trans y perivaginal), (intra)nasal, y (trans)rectal), intravesical, intrapulmonar, intraduodenal, intragástrica, intratecal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intraarterial, intravenosa, intrabronquial, por inhalación, y tópica.

60

Las composiciones y las formas de dosificación adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos, píldoras, cápsulas de gel, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, jarabes, gránulos, perlas, parches transdérmicos, geles, polvos, microgránulos, magmas, pastillas para chupar, cremas,

65

pastas, tiritas, lociones, discos, supositorios, pulverizaciones líquidas para administración nasal u oral, formulaciones en polvo seco o en aerosol para inhalación, composiciones y formulaciones para administración intravesical y similares. Se ha de entender que las formulaciones y las composiciones que serían útiles en la presente invención no se limitan a las formulaciones y composiciones particulares que se describen en el presente documento.

5

Administración oral

Para aplicación oral, son particularmente adecuados comprimidos, grageas, líquidos, gotas, supositorios, o cápsulas, comprimidos revestidos y cápsulas de gel. Otras formulaciones adecuadas para administración oral incluyen, pero
10 no se limitan a, formulación en polvo o granular, una suspensión acuosa o aceitosa, una solución acuosa o aceitosa, una pasta, un gel, pasta de dientes, un lavado bucal, un revestimiento, un aclarado oral, o una emulsión. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en excipientes inertes no tóxicos adecuados para la fabricación de comprimidos. Tales excipientes incluyen, por ejemplo, un
15 diluyente inerte tal como lactosa; agentes de granulación y disgregación tales como almidón de maíz; agentes aglutinantes tales como almidón; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio.

Los comprimidos pueden no estar revestidos o pueden estar revestidos usando métodos conocidos para conseguir la disgregación retrasada en el tracto gastrointestinal de un sujeto, proporcionando de ese modo una liberación y
20 absorción sostenidas del ingrediente activo. A modo de ejemplo, se puede usar un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para revestir los comprimidos. A modo de ejemplo adicional, los comprimidos se pueden revestir usando los métodos que se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.256.108; 4.160.452; y 4.265.874 para formar comprimidos de liberación osmóticamente controlada. Los comprimidos pueden comprender además un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente colorante, un
25 conservante, o alguna combinación de estos con el fin de proporcionar una preparación no tóxica, elegante y sabrosa.

Se pueden preparar cápsulas duras que comprenden el ingrediente activo usando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina. Tales cápsulas duras comprenden el ingrediente activo, y pueden comprender
30 además ingredientes adicionales que incluyen, por ejemplo, un diluyente sólido inerte tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín.

Se pueden preparar cápsulas de gelatina blanda que comprenden el ingrediente activo usando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina. Tales cápsulas blandas comprenden el ingrediente activo, que puede
35 estar mezclado con agua o un medio de aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Para administración oral, los compuestos de la invención pueden estar en forma de comprimidos o cápsulas que se preparan mediante medios convencionales con excipientes aceptables no tóxicos tales como agentes aglutinantes; cargas; lubricantes; disgregantes; o agentes humectantes. Si fuera deseable, los comprimidos se pueden revestir
40 usando métodos y materiales de revestimiento adecuados tales como los sistemas de revestimiento de película OPADRY™ disponibles en Colorcon, West Point, Pa. (por ejemplo, OPADRY™ de tipo OY, de tipo OYC, de tipo OY-P entérico orgánico, de tipo OY-A entérico acuoso, de tipo OY-PM y OPADRY™ blanco, 32K18400).

La preparación líquida para administración oral puede estar en forma de soluciones, jarabes o suspensiones. Las
45 preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos no tóxicos aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulgentes (por ejemplo, para-hidroxi benzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las formulaciones líquidas de una composición no tóxica de la invención que son adecuadas para administración oral se pueden preparar, envasar, y comercializar ya sea en forma líquida o en forma de un producto seco destinado para
50 reconstitución con agua u otro portador adecuado antes de su uso.

Un comprimido que comprende el ingrediente activo se puede preparar, por ejemplo, mediante compresión o moldeado del ingrediente activo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar mediante compresión, en un dispositivo adecuado, del ingrediente
55 activo en una forma de flujo libre tal como una preparación en polvo o granular, opcionalmente mezclada con uno o más de un aglutinante, un lubricante, un excipiente, un agente tensioactivo, y un agente de dispersión. Los comprimidos preparados por moldeado se pueden preparar por moldeado, en un dispositivo adecuado, de una mezcla del ingrediente activo, un portador no tóxico aceptable, y al menos un líquido suficiente para humedecer la mezcla. Los excipientes aceptables que se usan en la fabricación de comprimidos incluyen, pero no se limitan a,
60 diluyentes inertes, agentes de granulación y disgregación, agentes aglutinantes, y agentes lubricantes. Los agentes de dispersión conocidos incluyen, pero no se limitan a, almidón de patata y almidón glicolato de sodio. Los agentes tensioactivos conocidos incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio. Los diluyentes conocidos incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, y fosfato de sodio. Los agentes de granulación y disgregación conocidos incluyen, pero
65 no se limitan a, almidón de maíz y ácido alginico. Los agentes aglutinantes conocidos incluyen, pero no se limitan a,

gelatina, o goma arábica, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, e hidroxipropil metilcelulosa. Los agentes lubricantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice, y talco.

Se conocen bien en la técnica las técnicas de granulación para modificar los polvos de partida u otros materiales formados por partículas de un ingrediente activo. Los polvos se mezclan por lo general con un material aglutinante en aglomerados o gránulos de flujo libre permanentes más grandes en lo que se conoce como "granulación". Por ejemplo, los procesos de granulación "por vía húmeda" que usan disolvente se caracterizan en general por que los polvos se combinan con un material aglutinante y se humedecen con agua o un disolvente orgánico en condiciones que dan como resultado la formación de una masa granulada húmeda de la cual se evapora a continuación el disolvente.

La granulación por fusión consiste en general en el uso de materiales que son sólidos o semisólidos a temperatura ambiente (es decir, que tienen un intervalo de punto de ablandamiento o fusión relativamente bajo) para estimular la granulación de materiales en polvo y otros materiales, básicamente en ausencia de agua u otros disolventes líquidos añadidos. Los sólidos de bajo punto de fusión, cuando se calientan a una temperatura en el intervalo del punto de fusión, se licúan para actuar como aglutinante o medio de granulación. El sólido licuado se extiende por sí mismo sobre la superficie de los materiales en polvo con los que entra en contacto y, tras refrigeración, forma una masa sólida granulada en la que los materiales iniciales están unidos conjuntamente. La granulación por fusión resultante se puede proporcionar a continuación a una prensa de comprimidos o se puede encapsular para preparar la forma de dosificación oral. La granulación por fusión mejora la tasa de disolución y la biodisponibilidad de un compuesto activo mediante la formación de una dispersión sólida o solución sólida.

El documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.169.645 desvela gránulos que contienen cera directamente compresibles que tienen propiedades de flujo mejoradas. Los gránulos se obtienen cuando las ceras se mezclan en el fundido con ciertos aditivos para mejorar el flujo, seguido por refrigeración y granulación de la mezcla. En ciertas realizaciones, solo se funde la cera en la combinación del fundido de la cera o ceras y el aditivo o aditivos, y en otros casos se fundirán tanto la cera o ceras como el aditivo o aditivos.

La presente invención también incluye un comprimido de múltiples capas que comprende una capa que proporciona la liberación retrasada de uno o más compuestos útiles en los métodos de la presente invención, y una capa adicional que proporciona la liberación inmediata de uno o más compuestos útiles en los métodos de la invención. Mediante el uso de una mezcla de cera/polímero sensible al pH, se puede obtener una composición insoluble gástrica en la que queda atrapado el ingrediente activo, asegurando su liberación retrasada.

35 *Administración parenteral*

Como se usa en el presente documento, la "administración parenteral" de una composición incluye cualquier ruta de administración caracterizada por abrir una brecha física en un tejido de un sujeto y la administración de la composición a través de la brecha en el tejido. La administración parenteral incluye de ese modo, pero no se limita a, la administración de una composición por inyección de la composición, por aplicación de la composición a través de una incisión quirúrgica, por aplicación de la composición a través de una herida no quirúrgica que penetra en el tejido, y similares. En particular, la administración parenteral se contempla para incluir, pero no se limita a, inyección subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraesternal, y técnicas de infusión renales por diálisis.

Las formulaciones de una composición adecuada para administración parenteral comprenden el ingrediente activo combinado con un portador aceptable, tal como agua estéril o solución salina isotónica estéril. Tales formulaciones se pueden preparar, envasar, o comercializar en una forma adecuada para administración en bolo o para administración continua. Se pueden preparar, envasar, o comercializar formulaciones inyectables en forma de dosificación unitaria, tal como en ampollas o en recipientes de múltiples dosis que contienen un conservante. Las formulaciones para administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, pastas, y formulaciones de liberación sostenida o biodegradables implantables. Tales formulaciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, estabilización, o dispersión. En una realización de una formulación para administración parenteral, el ingrediente activo se proporciona en forma seca (es decir, en polvo o granular) para reconstitución con un portador adecuado (por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos) antes de la administración parenteral de la composición reconstituida.

Las composiciones se pueden preparar, envasar, o comercializar en forma de una suspensión o solución acuosa o aceitosa inyectable estéril. Esta suspensión o solución se puede formular de acuerdo con la técnica conocida, y puede comprender, además del ingrediente activo, ingredientes adicionales tales como los agentes de dispersión, agentes de humectación, o agentes de suspensión que se describen en el presente documento. Tales formulaciones inyectables estériles se pueden preparar usando un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como agua o 1,3-butanodiol, por ejemplo. Otros diluyentes y disolventes aceptables incluyen, pero no se limitan a, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, y aceites no volátiles tales como mono o diglicéridos sintéticos. Otras formulaciones parenteralmente administrables útiles incluyen las que comprenden el ingrediente

activo en forma microcristalina, en una preparación liposomal, o en forma de un componente de un sistema de polímero biodegradable. Las composiciones para liberación sostenida o implante pueden comprender materiales poliméricos o hidrófobos no tóxicos aceptables tales como una emulsión, una resina de intercambio iónico, un polímero soluble con moderación, o una sal soluble con moderación.

5

Administración tópica

Un obstáculo para la administración tópica de composiciones es la capa córnea de la epidermis. La capa córnea es una capa altamente resistente compuesta por proteínas, colesterol, esfingolípidos, ácidos grasos libres y otros lípidos diversos, e incluye células cornificadas y vivas. Uno de los factores que limitan la tasa (flujo) de penetración de un compuesto a través de la capa córnea es la cantidad de la sustancia activa que se puede cargar o aplicar sobre la superficie de la piel. Cuanto mayor es la cantidad de sustancia activa que se aplica por unidad de área de la piel, mayor es el gradiente de concentración entre la superficie de la piel y las capas inferiores de la piel, y a su vez mayor es la fuerza de difusión de la sustancia activa a través de la piel. Por lo tanto, una formulación que contiene una mayor concentración de la sustancia activa es más probable que dé como resultado la penetración de la sustancia activa a través de la piel, y más de la misma, y con una mayor tasa consistente, que una formulación que tiene una menor concentración, siendo iguales las demás cosas.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen, pero no se limitan a, preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite tales como cremas, pomadas o pastas, y soluciones o suspensiones. Las formulaciones administrables por vía tópica pueden comprender, por ejemplo, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % (p/p) de ingrediente activo, aunque la concentración del ingrediente activo puede ser tan alta como el límite de solubilidad del ingrediente activo en el disolvente. Las formulaciones para administración tópica pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en el presente documento.

Se pueden usar potenciadores de la permeación. Estos materiales aumentan la tasa de penetración del compuesto a través de la piel. Los potenciadores habituales en la técnica incluyen etanol, monolaurato de glicerol, PGML (monolaurato de polietilenglicol), dimetilsulfóxido, y similares. Otros potenciadores incluyen ácido oleico, alcohol oleico, etoxidiglicol, laurocapram, ácidos alcanocarboxílicos, lípidos polares, o N-metil-2-pirrolidona.

Un portador aceptable para suministro tópico de algunas de las composiciones de la invención puede contener liposomas. La composición de los liposomas y su uso se conocen en la técnica (por ejemplo, documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.323.219).

35

En realizaciones alternativas, la composición tópicamente activa se puede combinar opcionalmente con otros ingredientes tales como adyuvantes, antioxidantes, agentes quelantes, tensioactivos, agentes espumantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, modificadores de la viscosidad, agentes de tamponamiento, conservantes, y similares. En otra realización, se incluye un potenciador de permeación o penetración en la composición y es eficaz en la mejora de la penetración percutánea del ingrediente activo en y a través de la capa córnea con respecto a una composición que carece del potenciador de permeación. Los expertos en la materia conocen diversos potenciadores de permeación, que incluyen ácido oleico, alcohol oleico, etoxidiglicol, laurocapram, ácidos alcanocarboxílicos, dimetilsulfóxido, lípidos polares, o N-metil-2-pirrolidona. En otro aspecto, la composición puede comprender además un agente hidrotópico, que funciona para aumentar el desorden en la estructura de la capa córnea, y de ese modo permite el aumento de transporte a través de la capa córnea. Los expertos en la materia conocen diversos agentes hidrotópicos tales como alcohol isopropílico, propilenglicol, o xileno sulfonato de sodio.

La composición tópicamente activa se debería aplicar en una cantidad eficaz para que tengan efecto los cambios deseados. Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" pretende indicar una cantidad suficiente para cubrir la región de la superficie de la piel donde se desea un cambio. Un compuesto activo debería estar presente en una cantidad de aproximadamente un 0,0001 % a aproximadamente un 15 % en peso del volumen de la composición. De forma más preferente, debería estar presente en una cantidad de aproximadamente un 0,0005 % a aproximadamente un 5 % de la composición; lo más preferentemente, debería estar presente en una cantidad de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 1 % de la composición. Tales compuestos se pueden obtener de forma sintética o natural.

55

Administración bucal

Una composición de la invención se puede preparar, envasar, o comercializar en una formulación adecuada para administración bucal. Tales formulaciones pueden estar, por ejemplo, en forma de comprimidos o pastillas para chupar preparadas usando métodos convencionales, y pueden contener, por ejemplo, de un 0,1 a un 20 % (p/p) del ingrediente activo, comprendiendo el resto una composición oralmente disoluble o degradable y, opcionalmente, uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en el presente documento. Alternativamente, las formulaciones adecuadas para administración bucal pueden comprender una solución o suspensión en polvo o en forma de aerosol o atomizada que comprende el ingrediente activo. Tales formulaciones en polvo, en forma de

65

aerosol, o atomizadas, cuando se dispersan, tienen preferentemente un tamaño medio de partícula o gota en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 nanómetros, y pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en el presente documento. Los ejemplos de formulaciones que se describen en el presente documento no son exhaustivos y se entiende que la invención incluye modificaciones
5 adicionales de estas y otras formulaciones no descritas en el presente documento, pero que conocen los expertos en la materia.

Administración rectal

10 Una composición de la invención se puede preparar, envasar, o comercializar en una formulación adecuada para administración rectal. Tal composición puede estar en forma, por ejemplo, de un supositorio, una preparación de enema de retención, y una solución para irrigación rectal o al colon.

Las formulaciones de supositorio se pueden preparar por combinación del ingrediente activo con un excipiente
15 aceptable no irritante que es sólido a la temperatura ambiente habitual (es decir, aproximadamente 20 °C) y que es líquido a la temperatura rectal del sujeto (es decir, aproximadamente 37 °C en un ser humano sano). Los excipientes aceptables no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, polietilenglicoles, y diversos glicéridos. Las formulaciones de supositorio pueden comprender además diversos ingredientes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, y conservantes.

20 Las preparaciones o soluciones para enema de retención para irrigación rectal o al colon se pueden preparar por combinación del ingrediente activo con un portador líquido aceptable no tóxico. Como se conoce bien en la técnica, las preparaciones de enema se pueden administrar usando, y se pueden envasar en, un dispositivo de suministro adaptado a la anatomía rectal del sujeto. Las preparaciones de enema pueden comprender además diversos
25 ingredientes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, y conservantes.

Formas de administración adicionales

Las formas de dosificación adicionales de la presente invención incluyen las formas de dosificación que se describen
30 en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.340.475, 6.488.962, 6.451.808, 5.972.389, 5.582.837, y 5.007.790. Las formas de dosificación adicionales de la presente invención también incluyen las formas de dosificación que se describen en los documentos de Publicación de Patente de Estados Unidos con números 20030147952, 20030104062, 20030104053, 20030044466, 20030039688, y 20020051820. Las formas de dosificación adicionales de la presente invención también incluyen las formas de dosificación que se describen en
35 los documentos de Solicitud PCT con números WO 03/35041, WO 03/35040, WO 03/35029, WO 03/35177, WO 03/35039, WO 02/96404, WO 02/32416, WO 01/97783, WO 01/56544, WO 01/32217, WO 98/55107, WO 98/11879, WO 97/47285, WO 93/18755, y WO 90/11757.

Formulaciones y sistemas de suministro de liberación controlada

40 Se pueden preparar formulaciones de liberación controlada o sostenida de una composición no tóxica de la invención usando tecnología convencional. En algunos casos, las formas de dosificación que se usan se pueden proporcionar en forma de liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos del presente documento o usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables,
45 sistemas osmóticos, revestimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, o microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos habituales en la materia, incluyendo las que se describen en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con las composiciones de la presente invención. De ese modo, las formas de dosificación unitaria individuales para
50 administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, y comprimidos revestidos, que están adaptadas para liberación controlada, están incluidas en la presente invención.

La mayoría de los productos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia con respecto a lo que se consigue mediante sus homólogos no controlados. De forma ideal, el uso de una preparación de liberación
55 controlada diseñada de forma óptima en tratamiento se caracteriza por que se emplea un mínimo de sustancia para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del compuesto, frecuencia de dosificación reducida, y cumplimiento del sujeto aumentado. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para tener efecto en el tiempo de inicio de acción u otras características, tales como el nivel en sangre del compuesto, y de ese modo
60 pueden tener efecto en la aparición de efectos secundarios.

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de compuesto que produce inmediatamente el efecto terapéutico deseado, y la liberación de forma gradual y continua de otras cantidades de compuesto para mantener este nivel de efecto terapéutico durante un periodo prolongado de
65 tiempo. Con el fin de mantener este nivel constante de compuesto en el cuerpo, el compuesto se debe liberar de la

forma de dosificación en una cantidad que reemplace la cantidad de compuesto que se metaboliza y se excreta del cuerpo.

La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular mediante diversos inductores, por ejemplo, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones o compuestos fisiológicos. La expresión "componente de liberación controlada" en el contexto de la presente invención se define en el presente documento como un compuesto o compuestos, que incluyen, pero no se limitan a, polímeros, matrices de polímero, geles, membranas permeables, liposomas, o microesferas o una combinación de los mismos que facilitan la liberación controlada del ingrediente activo.

En ciertas realizaciones, las formulaciones de la presente invención pueden ser, pero no se limitan a, formulaciones a corto plazo, de compensación rápida, así como de liberación controlada, por ejemplo, liberación sostenida, liberación retrasada o liberación pulsante.

La expresión liberación sostenida se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación que proporciona la liberación gradual de un compuesto durante un periodo prolongado de tiempo y que puede dar como resultado, aunque no necesariamente, niveles básicamente constantes en sangre de un compuesto durante un periodo prolongado de tiempo. El periodo de tiempo puede ser tan largo como un mes o más y sería una liberación que es más prolongada que la misma cantidad del agente administrada en forma de bolo. Para liberación sostenida, los compuestos se pueden formular con un material de polímero o hidrófobo adecuado que proporciona propiedades de liberación sostenida a los compuestos. Como tales, los compuestos para su uso en el método de la invención se pueden administrar en forma de micropartículas, por ejemplo, mediante inyección o en forma de obleas o discos para implante. En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran a un paciente, solos o en combinación con otro agente, usando una formulación de liberación sostenida.

La expresión liberación retrasada se usa en el presente documento en su sentido convencional para referirse a una formulación que proporciona una liberación inicial del compuesto después de cierto retraso después de la administración del compuesto y que puede incluir, aunque no necesariamente, un retraso de aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 12 horas. La expresión liberación pulsante se usa en el presente documento en su sentido convencional para referirse a una formulación que proporciona la liberación del compuesto de un modo tal que produzca perfiles de plasma pulsantes del compuesto después de la administración del compuesto. La expresión liberación inmediata se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación que proporciona la liberación del compuesto inmediatamente después de la administración del compuesto.

Como se usa en el presente documento, corto plazo se refiere a cualquier periodo de tiempo hasta e incluyendo aproximadamente 8 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 10 minutos y todos y cada uno de los incrementos totales o parciales de los mismos después de la administración de un compuesto.

Como se usa en el presente documento, compensación rápida se refiere a cualquier periodo de tiempo hasta e incluyendo aproximadamente 8 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 20 minutos, o aproximadamente 10 minutos, y todos y cada uno de los incrementos totales o parciales de los mismos después de la administración del compuesto.

De acuerdo con la presente invención, como se ha descrito anteriormente o como se discute en los Ejemplos posteriores, se pueden emplear técnicas de química convencional, celulares, histoquímicas, bioquímicas, de biología molecular, de microbiología y de ADN recombinante que conocen los expertos en la materia. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía. Véanse, por ejemplo, Sambrook *et al.*, 1989 Molecular Cloning - a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press; Glover, (1985) DNA Cloning: a Practical Approach; Gait, (1984) Oligonucleotide Synthesis; Harlow *et al.*, 1988 Antibodies - a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press; Roe *et al.*, 1996 DNA Isolation and Sequencing: Essential Techniques, John Wiley; y Ausubel *et al.*, 1995 Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing.

Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de discernir usando nada más que experimentación de rutina, numerosos equivalentes para los procedimientos, realizaciones, reivindicaciones, y ejemplos específicos que se describen en el presente documento. Se considera que tales equivalentes están dentro del ámbito de la presente invención y están cubiertos por las reivindicaciones anexas de la misma. Por ejemplo, se ha de entender que las modificaciones en las condiciones de reacción, que incluyen, pero no se limitan a, tiempos de reacción, tamaño/volumen de reacción, y reactivos experimentales, tales como disolventes, catalizadores, presiones, condiciones atmosféricas, por ejemplo, atmósfera de nitrógeno, y agentes reductores/oxidantes, con alternativas reconocidas en la técnica y usando nada más que experimentación de rutina, están dentro del ámbito de la presente invención.

Se ha de entender que siempre que se proporcionen en el presente documento valores e intervalos, se pretende que todos los valores y los intervalos incluidos en estos valores e intervalos estén incluidos dentro del ámbito de la presente invención. Además, todos los valores que entran dentro de estos intervalos, así como los límites superior e inferior de un intervalo de valores, también se contemplan en la presente invención.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente aspectos de la presente invención. Sin embargo, no suponen ninguna limitación en modo alguno de las enseñanzas o la divulgación de la presente invención que se expone en el presente documento.

10 EJEMPLOS

La invención se describe a continuación por referencia a los siguientes Ejemplos. Estos Ejemplos se proporcionan únicamente con fines de ilustración, y la invención no está limitada a estos Ejemplos, sino que en su lugar incluye todas las variaciones que son evidentes como resultado de las enseñanzas que se proporcionan en el presente documento.

Los Ejemplos 1, 2, 4-10 no son parte de la presente invención.

Ensayo de resistencia de agarre

El ensayo de resistencia de agarre es un método no invasivo usado ampliamente y diseñado para evaluar la resistencia del miembro de un ratón que se ha usado para investigar los efectos de trastornos neuromusculares y el compuesto sometido a ensayo. Se basa en la tendencia natural del ratón a agarrar una barra o asidero cuando se suspende por la cola. Durante este ensayo, el ratón agarra con los dos miembros delanteros (o los miembros posteriores) una barra individual o una malla.

Existen tres tipos de ensayos de resistencia de agarre utilizados: ensayo de agarre de malla, ensayo de agarre de alambre, y resistencia de agarre automática (GS Meter). El ensayo de agarre de malla mide la capacidad del ratón para permanecer pegado a una superficie invertida o inclinada tal como una malla de alambre o una tapa de una jaula durante un periodo de tiempo, habitualmente hasta 1 minuto; el ensayo de agarre de alambre mide la capacidad del ratón para colgar de un alambre con sus patas traseras durante una longitud de tiempo preestablecida o hasta que falle el agarre, mientras que en la resistencia de agarre automática el ratón agarra una barra metálica horizontal o una rejilla mientras se tira de la cola. La barra o la rejilla está unida a un transductor de fuerza que mide la fuerza de tracción de pico conseguida en su pantalla digital.

Este método se puede usar para medir la progresión de la afección y el comportamiento neurológico así como para efectuar un ensayo de las intervenciones terapéuticas específicas en modelos de ratón de trastornos neuromusculares; los aumentos en la resistencia de agarre se han interpretado como una evidencia de un aumento de la resistencia muscular.

El ensayo de resistencia de agarre es útil para evaluar la resistencia en modelos de animales de atrofia muscular espinal (SMA) y el efecto de las terapias experimentales. Este ensayo se puede llevar a cabo de forma fiable en ratones con SMA que comienzan con 2-4 semanas de vida (agarre de rejilla ≥ 12 días después de nacimiento (P12); ensayo de barra $\geq$ P10; automatizado $\geq$ P28). Dado que este es un ensayo de comportamiento *in vivo*, debido a su naturaleza, tiene variabilidad. En unas condiciones controladas de forma cuidadosa, la variabilidad dentro de un grupo de animales de género, edad, y genotipo similares debería variar dentro de un 10-25 %. Se debería observar una variabilidad similar entre medidas repetidas (de 3 a 5) llevadas a cabo en el mismo animal durante la prueba.

Ejemplo 1: Estudio de ratones

Un grupo de dieciséis ratones macho C57BU6 de 12 semanas de edad se distribuyó en 4 grupos (n = 4 cada uno). Los animales se alimentaron con una dieta normal complementada con meglumina 0 mM, 10 mM, 40 mM, o 75 mM en el agua de bebida. Las dosis aproximadas de meglumina fueron de 537 mg/kg/día, 2.146 mg/kg/día, y 4.027 mg/kg/día para los animales tratados, respectivamente, con meglumina 10 mM, 40 mM y 75 mM.

Los animales se observaron a diario, y se anotó la fecha de la muerte si fue aplicable. Cuatro animales se encontraron muertos en sus jaulas, y doce se sometieron a eutanasia después de mostrar síntomas de distrés (postura encorvada, pérdida de peso, disminución de la ingesta de alimento).

Pesos de los animales:

Los animales se pesaron semanalmente, y su peso medio se ilustra en la Figura 1. Para todos los grupos, los animales ganaron peso en las semanas 12-52, se mantuvieron con un peso relativamente estable en las semanas 42-84, y disminuyeron de peso después de la semana 92. Algunos animales mostraron una pérdida de peso marcada justo antes de la muerte. El grupo que recibió agua con meglumina pesó ligeramente menos que los animales en los grupos tratados con meglumina al inicio del estudio, y esto persistió durante la duración del estudio. Los animales

tratados con meglumina pesaron más que los controles, pero el aumento no fue dependiente de la dosis.

Niveles de 3-desoxiglucosona (3DG) en orina:

- 5 Se recogió orina de los animales (n = 3 para todos los grupos, excepto n = 4 para meglumina 75 mM) a una edad de 103 semanas y se midieron los niveles de 3DG usando GC-MS con un estándar interno de U-[¹³C]-3DG (Figura 2). Antes del análisis, las muestras de orina se trataron con 2,3-diaminonaftaleno para derivatizar 3DG, y a continuación se extrajeron con acetato de etilo. Los niveles de creatinina urinaria se midieron con un kit de reactivos de Oxford Biochemicals. La proporción de 3DG/creatinina ($\pm$ desviación estándar) se ilustra en la Figura 2. La proporción para
10 todos los animales tratados con meglumina fue menos que los animales de control.

Longevidad:

- El periodo medio de vida ($\pm$ desviación estándar) para los ratones tratados con meglumina 0 mM, 10 mM, 40 mM y
15 75 mM fue de $771 \pm 214,6$ días, 834 ± 124 días, $927 \pm 80,3$ días y $1.027 \pm 117,5$ días. Los animales tratados con meglumina 10 mM, 40 mM y 75 mM vivieron, respectivamente, un 8,2 %, un 20,2 %, y un 33,2 % más que los animales de control.

Ejemplo 2: Estudio en ratas

- 20 Dieciocho ratas macho Sprague-Dawley (ACE) con un peso de 150-175 g se dividieron en 3 grupos (n = 6) y se alimentaron con una dieta normal complementada con meglumina 0 mM, 25 mM, o 75 mM en el agua de bebida durante 32 semanas.

25 Productos finales de glicación avanzada en la piel:

- Al final de las 32 semanas, se determinó la proporción de productos finales de glicación avanzada (productos de AGE) con respecto las proteínas totales en la piel usando la proporción de las mediciones de fluorescencia. Se tomó una biopsia de 3 cm² de la superficie dorsal afeitada de las ratas. La dermis se separó de la epidermis a través de
30 inmersión en agua a 55 °C durante 30 segundos, seguido de raspado suave de la epidermis. La dermis se colocó en un corte de pantalla de alambre para ajustar diagonalmente en un espectrómetro de fluorescencia. Se registró la fluorescencia en un espectrómetro de fluorescencia PE 650-40 usando la geometría de superficie delantera ("diagonal"). Las intensidades de fluorescencia se monitorizaron con longitudes de onda de excitación/emisión de 270/300 nm, 270/330 nm, 270/360 nm, 270/400 nm, 325/400 nm, 270/450 nm y 370/450 nm. Para la comparación
35 directa con la misma longitud de onda de excitación, se registraron las proporciones de 1(270/330 nm) con respecto a 1(270/450 nm). Estas proporciones se corrigieron para las diferentes respuestas instrumentales a 330 y 450 nm.

- La cantidad de los productos de AGE en la piel de cada uno de los tres grupos de población de 32 semanas se ilustra a continuación en la Tabla 1 y en la Figura 3; cuanto mayor es la proporción, más productos de AGE están
40 presentes en la piel. La cantidad de los productos de AGE en la piel observada en los ratones sin tratar disminuyó en un 10 % con meglumina 25 mM y un 60 % con meglumina 50 mM (Figura 3). Sin embargo, las tendencias no alcanzaron una significación estadística.

Tabla 1:

Análisis estadísticos de productos de AGE en la piel de ratas tratadas con meglumina durante 32 semanas			
	Agua	Meg 25 mM	Meg 50 mM
Valor medio de AGE/Proteínas totales	0,594 $\pm$ 0,173	0,486 $\pm$ 0,187	0,235 $\pm$ 0,067
Valor P (tratadas frente a no tratadas)		0,686	0,086

45 Niveles urinarios de 3DG:

- Se midió el nivel de 3DG en la orina de las ratas a las 32 semanas. Los niveles de 3DG se midieron mediante GC-MS por reacción de 0,1 ml de la muestra, a la que se habían añadido 20 picomoles de 3DG marcado con [U-¹³C]
50 como estándar interno, con 1 ml de 2,3-diaminonaftaleno (DAN) 1 mM durante 24 horas a temperatura ambiente.

- Después de la reacción con DAN, la muestra se extrajo con cuatro volúmenes de acetato de etilo y a continuación se secó. El residuo se disolvió en 50 μ l de N-metil-N-(trimetilsilil)trifluoroacetamida y se calentó a 65 °C durante 30 min. Se analizaron 2 μ l mediante GC-MS. Los niveles de 3DG se normalizaron con respecto a los niveles de creatinina
55 medidos con reactivos de Oxford Biochemicals.

Después de 32 semanas, se midieron los niveles de 3DG en la orina de las ratas con agua y tratadas con meglumina 50 mM. Los niveles de 3DG fueron un 33 % menores en las ratas tratadas con meglumina 50 mM (Figura 4) y Tabla

2. Esta diferencia alcanzó una significación estadística de $< 0,005$.

Tabla 2:

Análisis estadísticos de niveles urinarios de 3DG en ratas tratadas con meglumina durante 32 semanas		
	Agua	Meg 50 mM
3DG, mM	$0,0891 \pm 0,007$	$0,0598 \pm 0,004$
Valor P (tratadas frente a no tratadas)		0,005

5 Niveles urinarios de isoprostano:

La orina de las ratas de 32 semanas se midió para la presencia de isoprostano, un marcador de estrés oxidativo usando un ELISA competitivo (Oxford Biochemicals, Oxford MI). Todos los valores se normalizaron con respecto a los niveles de creatinina para controlar las diferencias en el volumen de orina. La creatinina se midió usando un kit de Oxford Biochemicals.

Después de 32 semanas, los niveles de isoprostano se midieron en la orina de las ratas con agua y tratadas con meglumina 50 mM. Como se ilustra en la Figura 5 y la Tabla 3, los niveles de isoprostano fueron un 22 % menores en las ratas tratadas con meglumina 50 mM. Sin embargo, esta tendencia no alcanzó significación estadística.

Tabla 3:

Análisis estadísticos de los niveles urinarios de isoprostano en ratas tratadas con meglumina durante 32 semanas		
	Agua	Meg 50 mM
Isoprostano, ng/ml	$2,65 \pm 0,236$	$2,05 \pm 0,283$
Valor P (tratadas frente a no tratadas)		0,136

Niveles de aducto de 3DG en la piel

20 La presencia de imidazolona, un aducto obtenido a partir de 3DG que se forma por la reacción de 3DG y arginina se midió mediante inmunohistoquímica fluorescente, usando un anticuerpo monoclonal frente a imidazolona AG-1 (T. Niwa).

Se fijó en formalina una pieza de la piel de cada rata con agua y meglumina 50 mM, y se trataron secciones delgadas con anticuerpo AG-1 y a continuación un anticuerpo secundario fluorescente, y cada portaobjetos se exploró usando un microscopio de fluorescencia. Se midió la fluorescencia total debida a la imidazolona de cada portaobjetos.

La fluorescencia media de las pieles de las ratas tratadas con agua o meglumina 50 mM. Las ratas con meglumina tuvieron un 25 % menos de imidazolona en la piel (Figura 6) y la Tabla 4, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla 4:

Análisis estadísticos de niveles de aductos de 3DG en la piel de ratas tratadas con meglumina durante 32 semanas		
	Agua	Meg 50 mM
Fluorescencia	790567 ± 83833	593320 ± 87404
Valor P (tratadas frente a no tratadas)		0,134

35 Niveles de aducto de 3DG en túbulos y glomérulos renales:

El aducto de 3DG de imidazolona se midió en los túbulos y los glomérulos renales mediante inmunohistoquímica fluorescente usando un anticuerpo monoclonal frente a imidazolona AG-1 (T. Niwa). Los riñones de cada rata con agua o meglumina 50 mM se pusieron en formalina, y se prepararon secciones delgadas. Cada portaobjetos se trató con AG-1 y a continuación con un anticuerpo secundario fluorescente, y a continuación se exploró usando un microscopio de fluorescencia. Se midió la fluorescencia total debida a la imidazolona sobre cada estructura.

La fluorescencia media para los túbulos y los glomérulos de las ratas tratadas durante 32 semanas con agua o

meglumina 50 mM se ilustra en la Figura 7 y la Tabla 5. Las ratas con meglumina tuvieron un 13 % menos de imidazolona en sus túbulos, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. De forma similar, las ratas con meglumina tuvieron un 24 % menos de imidazolona en sus glomérulos aunque de nuevo la diferencia no fue estadísticamente significativa.

5

Tabla 5:

Análisis estadísticos de niveles de aductos de 3DG en túbulos y glomérulos de ratas tratadas con meglumina durante 32 semanas		
	Agua	Meg 50 mM
Fluorescencia en los túbulos	47.081.228 ± 6.407.142	40.158.431 ± 3.644.819
Valor de P para los túbulos		0,369
Fluorescencia en los glomérulos	85.039.251 ± 13.401.970	64.376.501 ± 7.548.981
Valor de P para los glomérulos		0,2

Ejemplo 3:**10 Ensayo de tolerancia de glucosa**

Se alimentaron "ratones amarillos" KK.Cg-A^{y/+}/J mutantes (que son propensos a desarrollar diabetes y obesidad) y "ratones negros" KK.Cg-A^{+/-}/J de control con agua y agua complementada con clorhidrato de meglumina 18 mM durante 16 semanas. Como grupo de comparación, se alimentaron ratones normoglucémicos con agua. Los animales se sometieron a ayuno durante una noche y se midió la glucosa en sangre (tiempo 0 min). Los animales se inyectaron con glucosa, y se midieron los niveles de glucosa en sangre después de 15 min, 30 min, 60 min y 120 min. Los resultados se ilustran en la Figura 8.

Los ratones amarillos mutantes que se trataron con meglumina mostraron una disminución de los niveles de glucosa en sangre para 15 min, 30 min, 60 min y 120 minutos en comparación con los que se trataron con agua.

Niveles de triglicéridos

Se midieron los niveles de triglicéridos en suero en ratones diabéticos KK.Cg-A^{y/+}/J tratados con clorhidrato de meglumina 18 mM en el agua de bebida durante 32 semanas. Los animales de control (n = 10) tuvieron un promedio de 752,21 ± 201,29 mg/dl y los animales tratados con meglumina (n = 9) tuvieron un promedio de 322,66 ± 158,85 mg/dl. Se usó un ensayo t para comparar los valores medios y se calculó un valor de p < 0,001, lo que indica que la disminución en los triglicéridos en plasma en los ratones tratados con meglumina es estadísticamente significativa.

Albúmina/creatinina en orina

Se midieron los niveles de creatinina y albúmina en orina en ratones diabéticos "mutantes" KK.Cg-A^{y/+}/J y ratones de "control" KK.Cg-A^{+/-}/J tratados con y sin clorhidrato de meglumina 18 mM en el agua de bebida durante 12 semanas. Los ratones de control tuvieron una proporción de albúmina/creatinina de 2,5 ± 1,2 (n = 6), y los ratones de control tratados con meglumina tuvieron una proporción de 1,6 ± 1,8 (n = 6). Los ratones mutantes tuvieron una proporción de 17,3 ± 15,4 (n = 6) y los ratones mutantes tratados con meglumina tuvieron una proporción de 12,4 ± 8,7 (n = 6). Para los animales tanto de control como mutantes, el tratamiento con meglumina dio como resultado una disminución de la proporción, y una comparación de ensayo t de los valores medios no indicó que la diferencia fuera significativa.

Ejemplo 4: Ensayo de resistencia en ratones

Un grupo de ratones SV129 (n = 15) y un grupo de ratones tratados con clorhidrato de meglumina 18 mM en el agua de bebida (n = 15) durante 6 semanas se sometió a ensayo para la capacidad de mantenerse en una rejilla de metal invertida. Se promedió la duración de tiempo antes de la caída por fallo de la rejilla, y se calculó el error estándar. La duración de tiempo que los animales pudieron mantenerse en la rejilla fue de 6,3 ± 3,4 segundos para el grupo de control y 17,8 ± 0,6 segundos para el grupo de meglumina. Una comparación de ensayo t de los valores medios se usó para determinar un valor de p = 0,0006, que indica que los resultados son significativos.

Ejemplo 5: efectos de la meglumina en un sujeto humano

Un varón de 59,5 años de edad que padece dolor en la articulación de la rodilla derecha, y por lo demás tiene un buen estado de salud, se administró por vía oral con 500-1500 mg de clorhidrato de meglumina a diario durante un

periodo de 5 años (con dos meses de descanso).

5 Durante el periodo del experimento, el sujeto experimentó una pérdida de peso/efecto de control global, con un aumento en el índice del músculo con respecto a la grasa, el fortalecimiento de los músculos de las piernas y un aumento de 1 pulgada en el diámetro del brazo. El sujeto experimentó además una mejora en la resistencia muscular: aumentó su peso en la prensa militar de 200 lb a 355 lb, y fue capaz de realizar contracciones con conjuntos de 100 kg de 25 x 4.

10 Las condiciones de la piel del sujeto también mejoraron, con una sensación suave de la piel y mejor hidratación, y sin el desarrollo de manchas o arrugas debidas a la edad. El sujeto temen experimentó una mejora en la resistencia sexual y el rendimiento sexual, con erecciones que duraban durante horas.

15 El sujeto experimentó una mejora en la vitalidad o los niveles de energía, llevando a cabo funciones de trabajo duro durante hasta 9 horas de forma consistente. Los reflejos del sujeto se volvieron más rápidos, y su sensación olfativa aumentó.

El sujeto experimentó un aumento de capacidad mental, con mejoras en la memoria y el desarrollo de sueños vívidos y detallados. El sujeto describió la sensación tan mentalmente activa como un adolescente.

20 **Ejemplo 6: Efectos de la meglumina en un sujeto humano**

Una hembra de 83 años de edad que padece de alta presión sanguínea se administró por vía oral con clorhidrato de meglumina a diario durante un periodo de un mes.

25 Durante el periodo del experimento, la presión sanguínea del sujeto se redujo de 220/110 a un intervalo normal (aproximadamente 130/78).

30 El sujeto experimentó un mejor sueño y se sintió con mayor energía. El sujeto también experimentó pérdida de peso, perdiendo al menos una talla de ropa.

Ejemplo 7: Efectos de la meglumina en un sujeto humano

35 Una hembra de 76 años de edad con medicación de anticoagulante se administró por vía oral con clorhidrato de meglumina a diario durante un periodo de 1 mes. Después de ese período fue capaz de discontinuar el uso del anticoagulante.

Ejemplo 8: Efecto de la meglumina en un sujeto humano

40 Un varón de 46 años de edad que tenía sobrepeso y padecía de hígado graso, experimentaba dolor articular, carecía de energía y requería un tiempo de recuperación prolongado después de ejercicio y viaje, se administró por vía oral con 500-1500 mg de cloruro de meglumina a diario durante un periodo de 14 meses.

45 Durante el periodo del experimento, el sujeto experimentó una pérdida de peso/efecto de control global, con una reducción de peso en promedio de 108 kg a 102 kg, a aproximadamente 0,5 kg de pérdida por mes. El sujeto experimentó además una mejora en la resistencia muscular y un aumento de fortaleza considerable ("aproximadamente 100 lbs más fuerte que cuando tenía 25 años de edad practicando deporte a alto nivel").

50 Las condiciones de la piel del sujeto también mejoraron, con una mejora considerablemente marcada de forma visual en las condiciones de toda la piel tanto en reducción de manchas solares como en textura (ablandamiento). El sujeto también experimentó una mejora en la resistencia sexual y el rendimiento sexual.

El sujeto experimentó una mejora de vitalidad o niveles de energía, incluyendo reflejos globales y la capacidad de recuperación de viaje y ejercicio.

55 El sujeto experimentó un aumento en la capacidad mental, con una mejora en la memoria, la retención de datos, los niveles de concentración y la solución de problemas.

El sujeto también experimentó una mejora en la salud de las uñas y el cabello.

60 **Ejemplo 9: Efectos de la meglumina en un sujeto humano**

Una hembra de 41 años de edad que padece de altos niveles de azúcar en sangre se administró por vía oral con clorhidrato de meglumina a diario durante un periodo de 7 meses.

65 Durante el periodo del experimento, el sujeto experimentó una pérdida de peso/efecto de control global, con una

pérdida de 25 libras sin volver a ganar la pérdida de peso. El sujeto experimentó además una disminución en el nivel de glucosa en sangre de 202 a 75 mg/dl.

El sujeto experimentó una mejora en la vitalidad o los niveles de energía, incluyendo reflejos globales y la capacidad de recuperación de viaje y ejercicio.

Las condiciones de la piel del sujeto también mejoraron, con una sensación de la piel más suave y más exenta de manchas.

10 El sujeto también experimentó una mejora drástica de la resistencia sexual y el rendimiento sexual.

El sujeto experimentó una mejora en la vitalidad o los niveles de energía, con la capacidad de usar mayores pesos cuando trabajaba en el exterior y una recuperación más rápida de actividades exhaustivas.

15 El sujeto experimentó un aumento en la capacidad mental, sintiéndose más concentrada y con mejores habilidades de razonamiento.

El sujeto también experimentó una mejora en la salud de las uñas y el cabello.

20 **Ejemplo 10: Efectos de la meglumina en un sujeto humano**

Una mujer de 69 años de edad, que padece de esclerodermia y diabetes de tipo 2, sobrepeso y con dificultad para perder peso a través de dieta y ejercicio, que experimenta menos energía que cuando era más joven, se administró con clorhidrato de meglumina (500 mg a 2000 mg) por vía oral casi cada día durante 5 años.

25 El sujeto perdió más de 30 libras durante los primeros dos años y medio sin dieta o aumento de la actividad de ejercicio. El sujeto fue capaz de mantener su peso.

El nivel de glucosa en sangre del sujeto mejoró tras administrarse el compuesto (con una dosis mínima de 500 mg tres veces al día). Sus niveles de insulina y creatina/albúmina son normales.

30 Los niveles de colesterol del sujeto fueron de 300 a 265 sin cambio en la dieta y sin ninguna medicina. Su nivel de LDL fue de 209 a 160 en los últimos 16 meses; sus niveles de HDL se mantuvieron iguales. Su nivel de CRP disminuyó (de 0,58 a < 0,3), y lo mismo sucedió con su nivel de Lp-PLA. Sus niveles de fibrinógeno homocisteína se mantuvieron iguales.

35 Los niveles de energía global del sujeto aumentaron y el terapeuta de masaje del sujeto indicó que los miembros del sujeto eran más flexibles y el sujeto era capaz de estirarse más. El aspecto del sujeto es más joven, y su tono de piel general y la textura mejoraron. La capacidad mental del sujeto no se deteriora durante el periodo del ensayo. La vista del sujeto mejoró durante ese periodo.

40 **Ejemplo 11: Efectos de la meglumina en un sujeto humano**

Una mujer de 68 años de edad, que padece diabetes de tipo 2, sobrepeso (altura de 5 pies y 1 pulgada, y peso de 129 libras, en lo que respecta al mes 0) y con dificultad para perder peso a través de dieta y ejercicio, se administró con clorhidrato de meglumina (3 x 500 mg) por vía oral durante un periodo de 8 meses. Durante la duración del estudio el sujeto también se administró con metformina por vía oral para controlar la diabetes de tipo 2.

50 La sangre del sujeto se analizó para lípidos, partículas de lipoproteínas y apolipoproteínas, y marcadores de inflamación/oxidación. Los resultados se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6:

Clase	Subclase	Lectura en el mes 0	Lectura en el mes 8
Lípidos (mg/dl)	Colesterol total	265	205
	LDL-C directo	160	111
	HDL-C	69	71
	Triglicéridos	135	82
	No HDL-C (calculado)	196	134
Partículas de lipoproteína y apolipoproteínas	Apo B (mg/dl)	133	79
	LDL-P (nmol/l)	2.250	1.529

Clase	Subclase	Lectura en el mes 0	Lectura en el mes 8
	sdLDL-C (mg/dl)	56	28
	% sdLDL-C (calculado)	35	25
	Apo A-I (mg/dl)	183	176
	HDL-P (μmol/l)	44,3	43,7
	HDL2-C (mg/dl)	19	22
	Proporción Apo B:Apo A-I (calculada)	0,73	0,45
	Masa de Lp(a) (mg/dl)	5	6
Inflamación/oxidación	Lp-PLA2 (ng/ml)	152	172
	Hs-CRP (mg/l)	< 0,3	0,3
	Fibrinógeno (mg/dl)	332	334

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende una cantidad eficaz de meglumina o una sal de la misma para su uso en la reversión de una afección fisiológica no saludable asociada a un mal estado de salud o bienestar del sujeto, donde dicha
5 afección es niveles elevados de triglicéridos.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición comprende además un portador aceptable.
- 10 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el portador aceptable es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en una carga líquida o sólida, azúcar, almidón, celulosa o un derivado de la misma, tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, aceite, glicol, poliol, éster, agar, agente de tamponamiento, ácido alginico, agua exenta de pirógenos, solución salina isotónica, agente isotónico, solución de Ringer, alcohol etílico, solución de tampón fosfato, diluyente, agente de granulación,
15 lubricante, aglutinante, agente disgregante, agente humectante, emulgente, agente colorante, agente de liberación, agente de revestimiento, agente edulcorante, agente aromatizante, agente perfumante, conservante, antioxidante, plastificante, agente gelificante, espesante, endurecedor, agente de endurecimiento, agente de suspensión, tensioactivo, humectante, estabilizante, revestimiento, agente antibacteriano, agente antifúngico, agente de retraso de la absorción y lecitina.
- 20 4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición se formula para administración inhalatoria, oral, rectal, vaginal, parenteral, tópica, transdérmica, pulmonar, intranasal, bucal, oftálmica, intratecal, parenteral, intravenosa, u otra ruta de administración.
- 25 5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición se formula para inyección.
- 30 6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición se formula para administración con una frecuencia seleccionada entre el grupo que consiste en una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces la semana, una vez al mes, dos veces al mes, y cualquier combinación de las mismas.
- 35 7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición se formula para administración con una dosificación que varía de aproximadamente 1 ng/kg/aplicación a aproximadamente 100 g/kg/aplicación.
- 40 8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición se formula para administración con una dosificación que varía de aproximadamente 1 ng/kg/aplicación a aproximadamente 100 mg/kg/aplicación.
- 45 9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición es una formulación de liberación controlada.
- 50 10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde se administra además al sujeto medicación para tratar síntomas de diabetes.
11. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto es un mamífero.
12. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto es un ser humano.

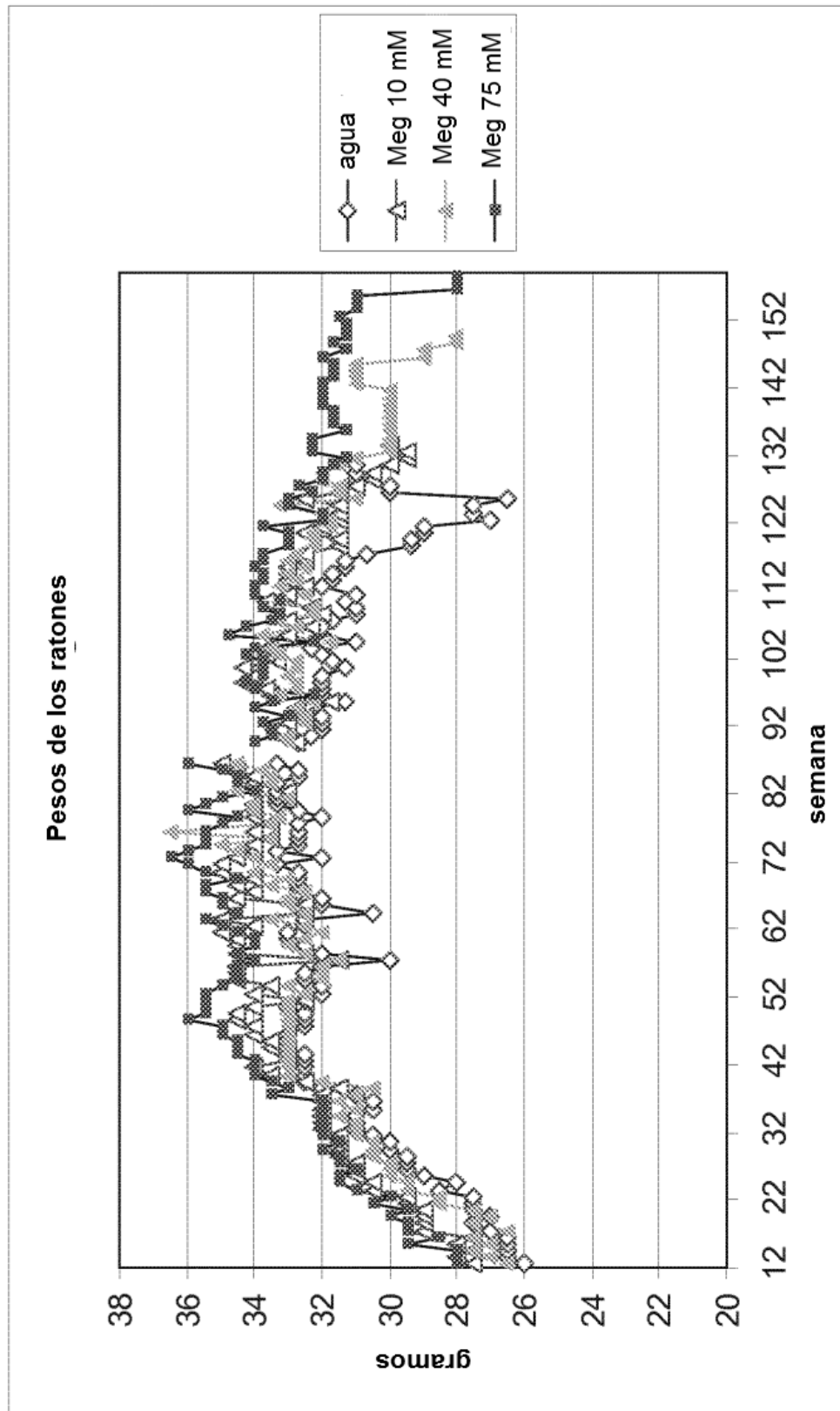
Fig. 1

Fig. 2

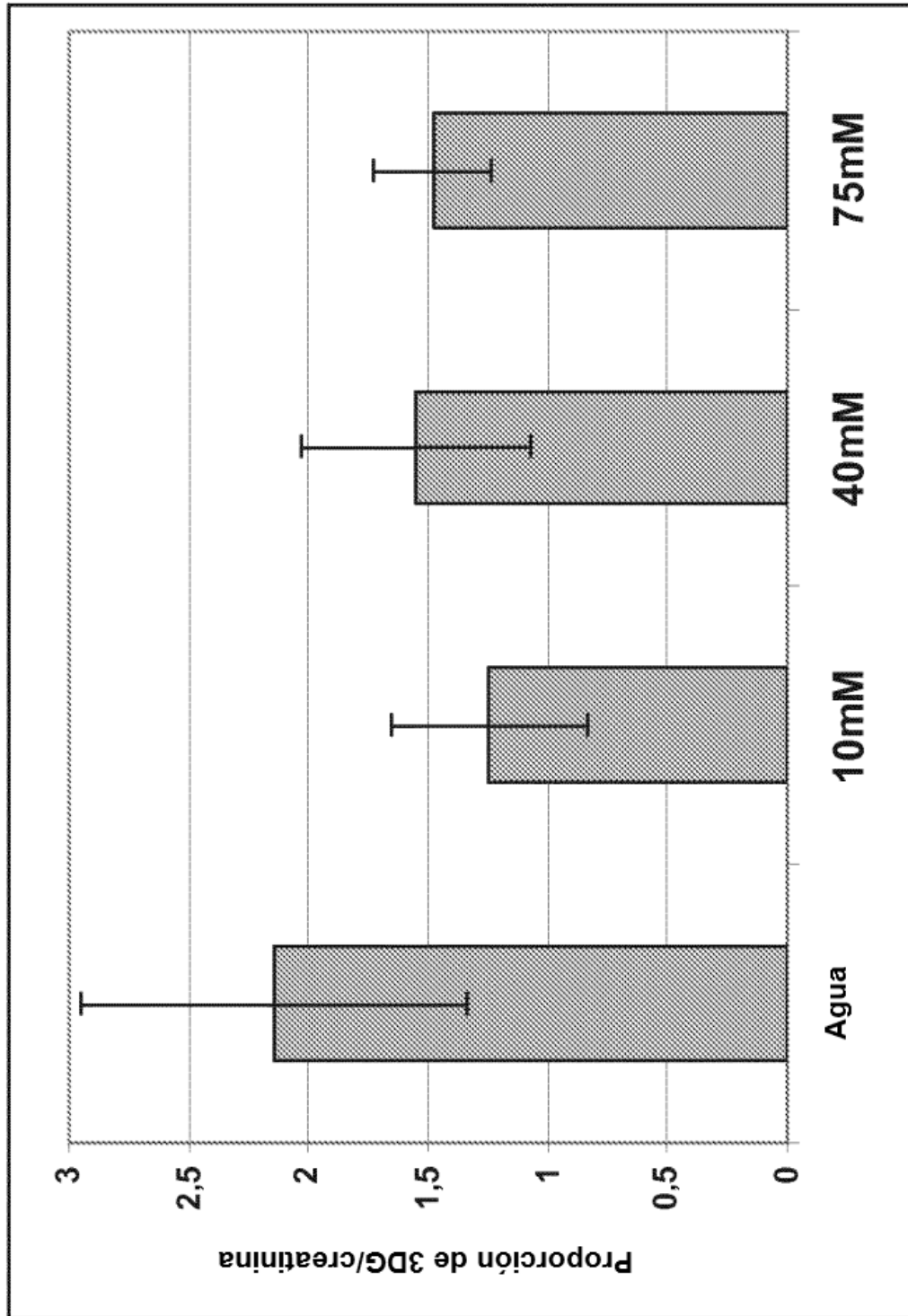


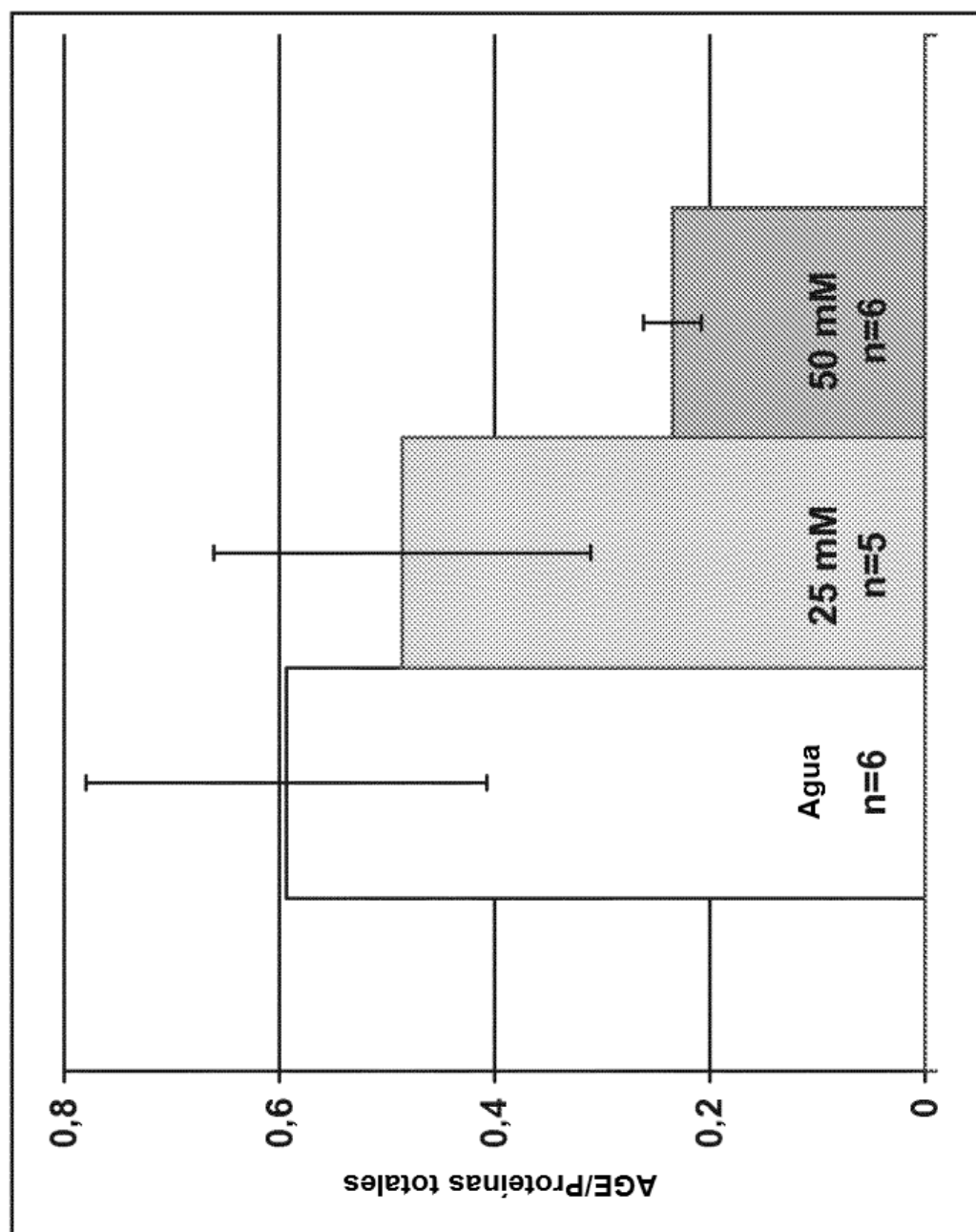
Fig. 3

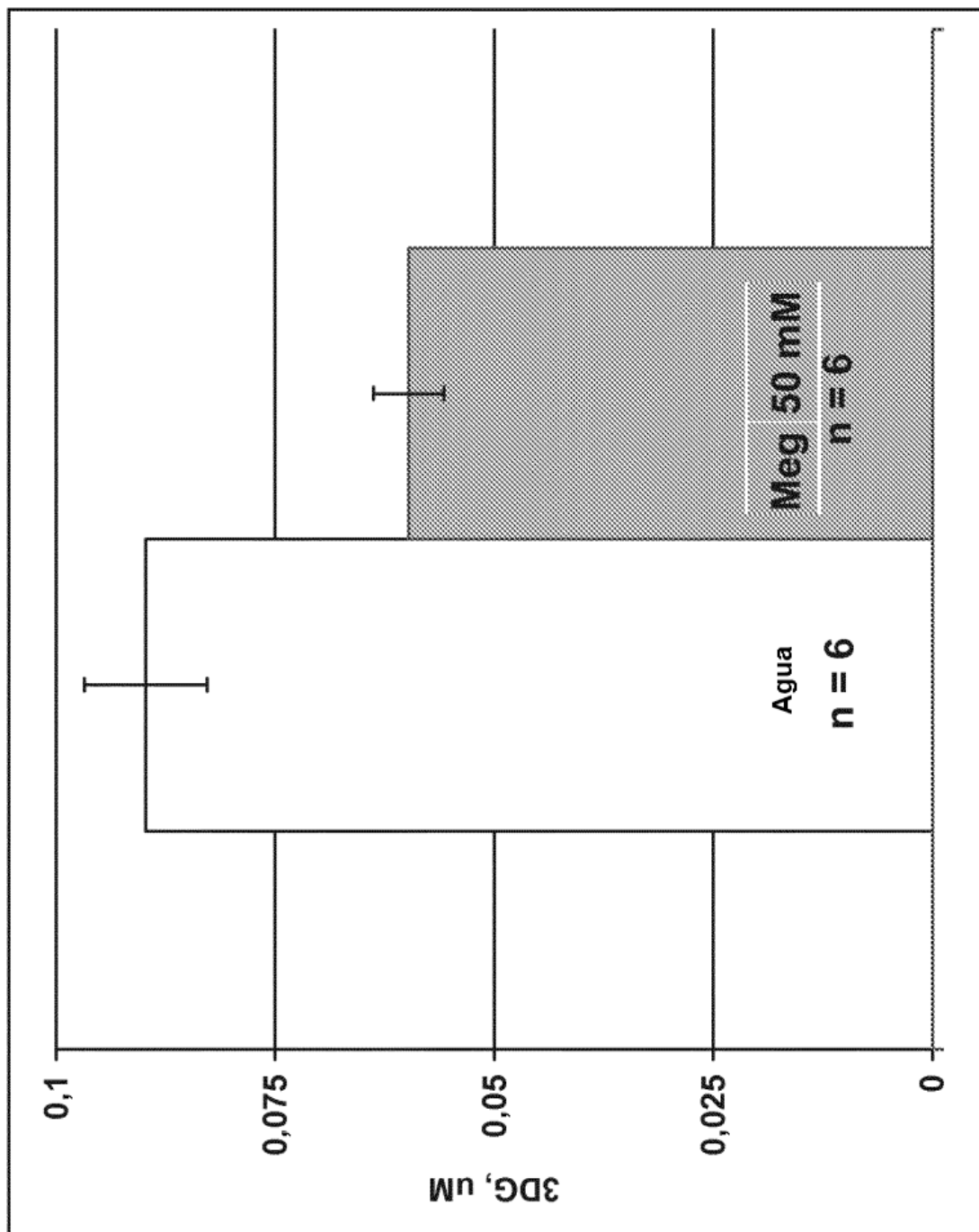
Fig. 4

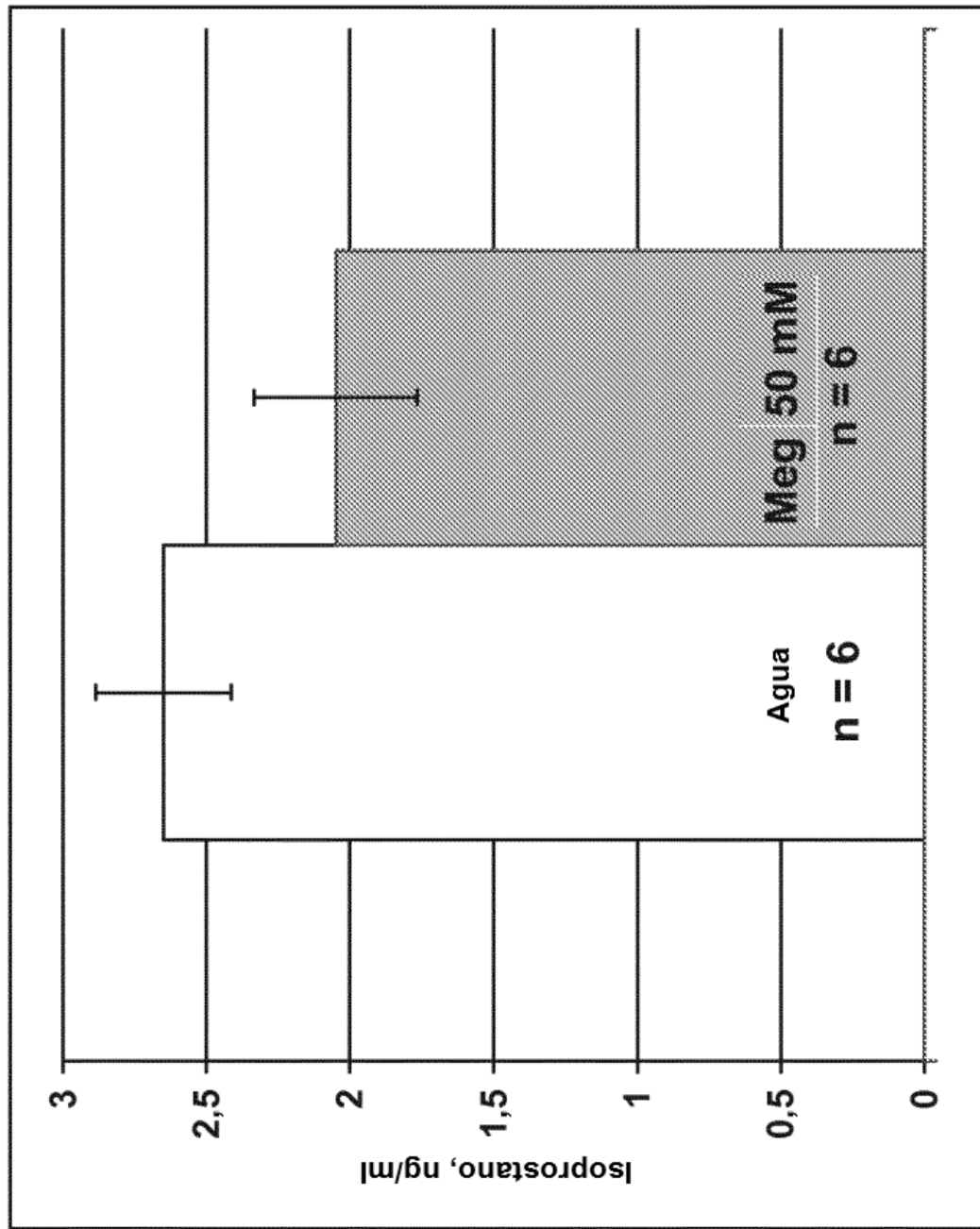
Fig. 5

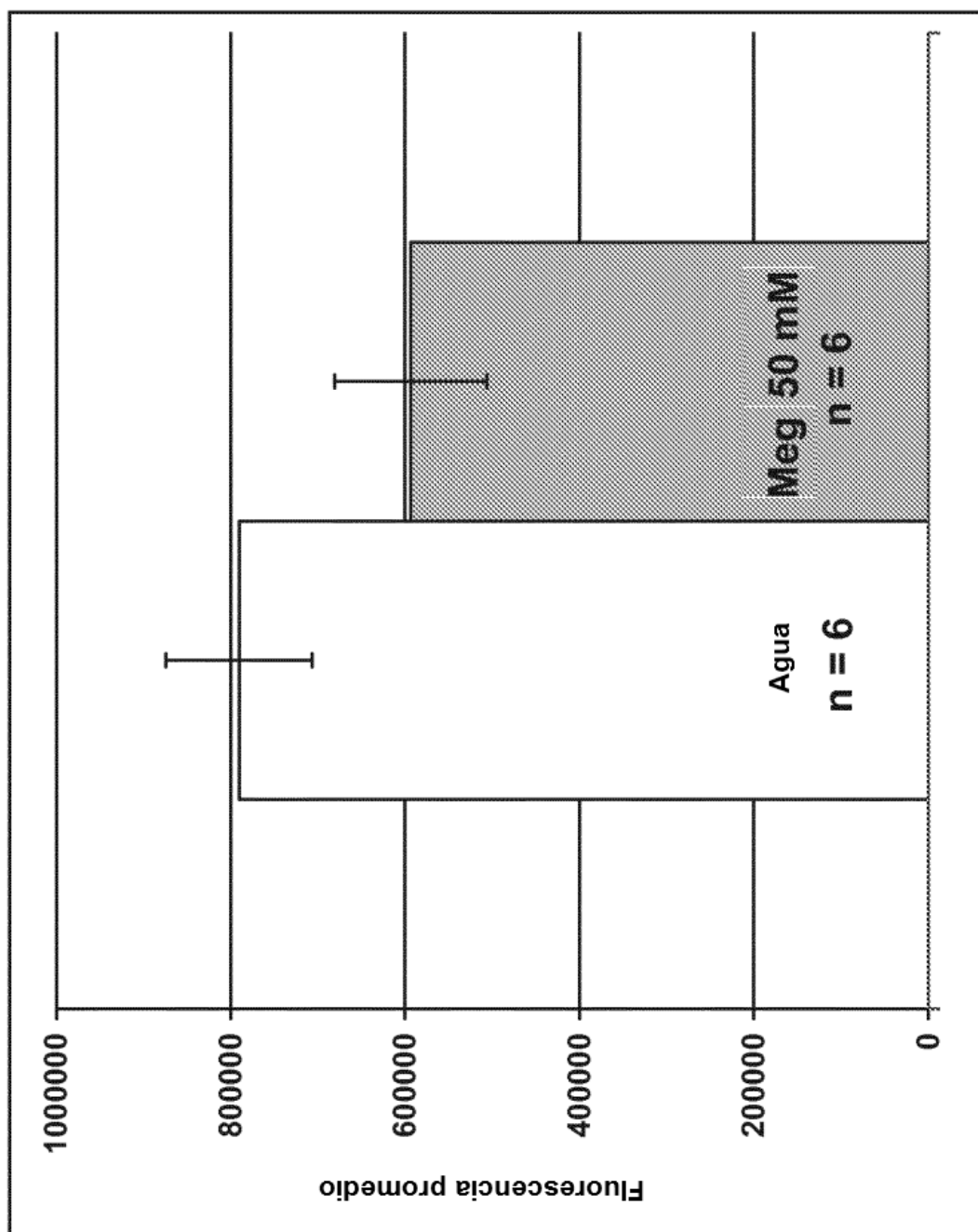
Fig. 6

Fig. 7

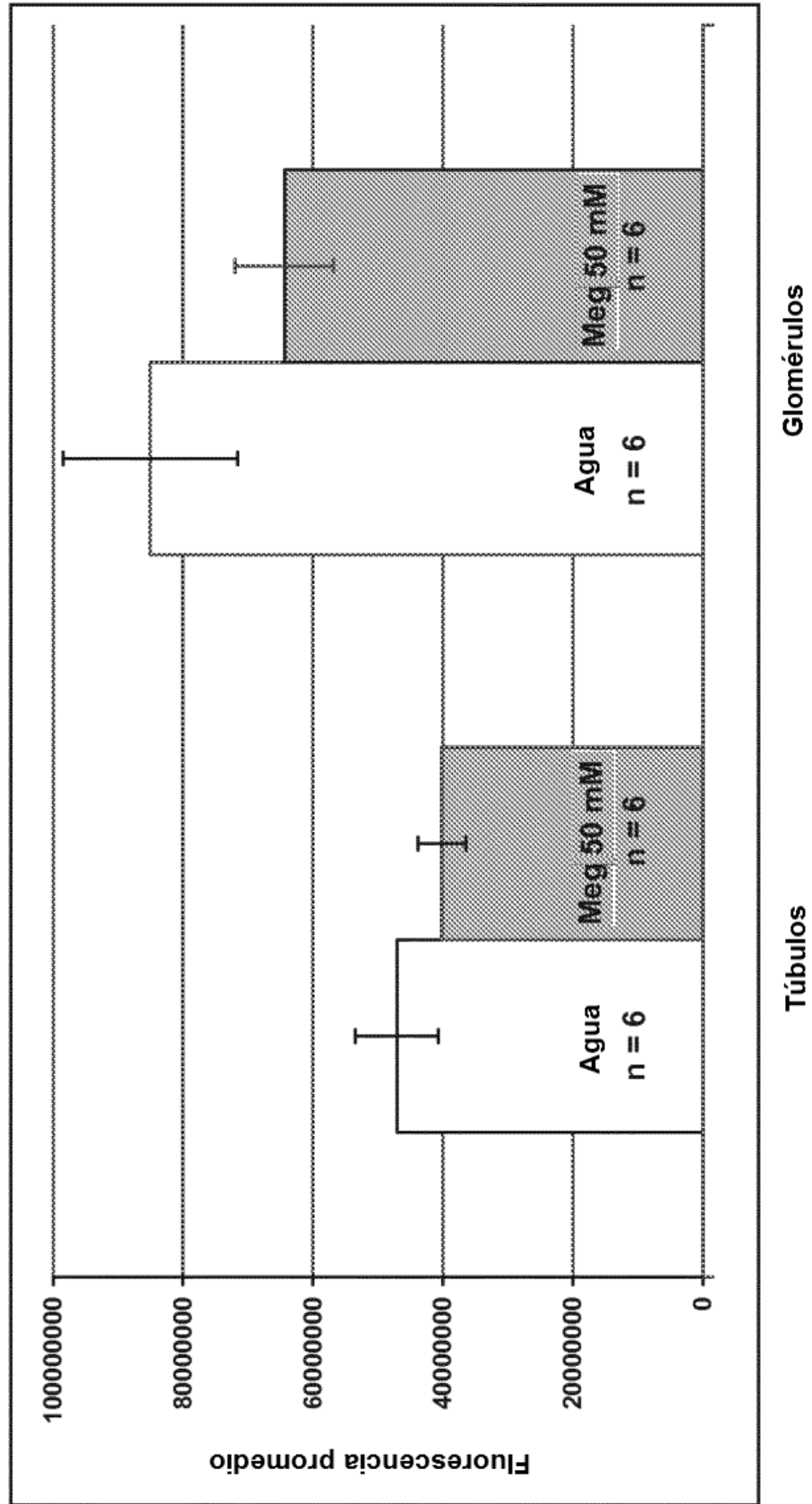
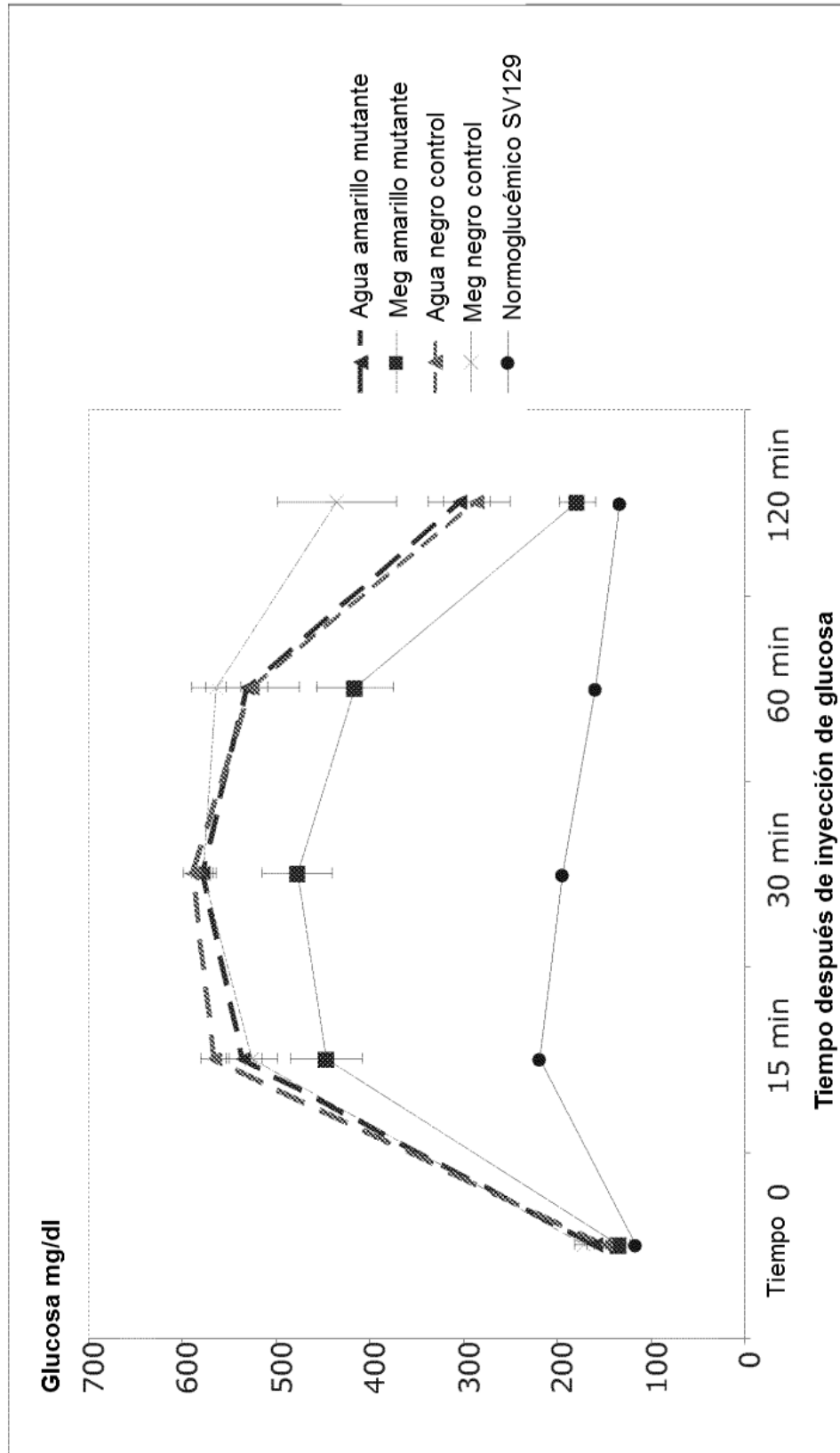


Fig. 8



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- | | | | |
|------|-------------------------|---|-------------------------|
| 10 • | WO 9833492 A1 [0002] | • | US 20020051820 A [0110] |
| • | US 4256108 A [0087] | • | WO 0335041 A [0110] |
| • | US 4160452 A [0087] | • | WO 0335040 A [0110] |
| • | US 4265874 A [0087] | • | WO 0335029 A [0110] |
| • | US 5169645 A [0095] | • | WO 0335177 A [0110] |
| 15 • | US 6323219 B [0103] | • | WO 0335039 A [0110] |
| • | US 6340475 B [0110] | • | WO 0296404 A [0110] |
| • | US 6488962 B [0110] | • | WO 0232416 A [0110] |
| • | US 6451808 B [0110] | • | WO 0197783 A [0110] |
| • | US 5972389 A [0110] | • | WO 0156544 A [0110] |
| 20 • | US 5582837 A [0110] | • | WO 0132217 A [0110] |
| • | US 5007790 A [0110] | • | WO 9855107 A [0110] |
| • | US 20030147952 A [0110] | • | WO 9811879 A [0110] |
| • | US 20030104062 A [0110] | • | WO 9747285 A [0110] |
| • | US 20030104053 A [0110] | • | WO 9318755 A [0110] |
| 25 • | US 20030044466 A [0110] | • | WO 9011757 A [0110] |
| • | US 20030039688 A [0110] | | |

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- 30 • Basic Documents. World Health Organization, Constitution of the World Health Organization, Octubre de 2006 [0001]
- health triangle. Nutter. The Health Triangle, Anchor Points, Inc, 2003 [0001]
- JIALAL, I. ; AMESS, W. ; KAUR, M. Curr Diab Rep, 2010, vol. 10, 316 [0003]
- 35 • HOLFORD ; SCHEINER. Clin. Pharmacokinet., 1981, vol. 6, 429-453 [0048]
- LOEWE ; MUISCHNEK. Arch. Exp. Pathol Pharmacol., 1926, vol. 114, 313-326 [0048]
- CHOU ; TALALAY. Adv. Enzyme Regul., 1984, vol. 22, 27-55 [0048]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publication Co, 1991 [0063]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co, 1985 [0066]
- 40 • SAMBROOK *et al.* Molecular Cloning - a Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Press, 1989 [0120]
- GLOVER. DNA Cloning: a Practical Approach, 1985 [0120]
- GAIT. Oligonucleotide Synthesis, 1984 [0120]
- HARLOW *et al.* Antibodies - a Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Press, 1988 [0120]
- ROE *et al.* DNA Isolation y Sequencing: Essential Techniques. John Wiley, 1996 [0120]
- 45 • AUSUBEL *et al.* Current Protocols in Molecular Biology. Greene Publishing, 1995 [0120]