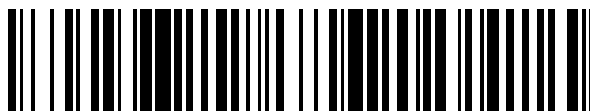


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 352**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14	(2006.01)	A61K 31/4184	(2006.01)
A61K 31/12	(2006.01)	A61K 31/522	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01)	A61K 31/616	(2006.01)
A61K 31/167	(2006.01)		
A61K 31/192	(2006.01)		
A61K 31/196	(2006.01)		
A61K 31/216	(2006.01)		
A61K 31/366	(2006.01)		
A61K 31/357	(2006.01)		
A61K 31/4178	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2014 PCT/EP2014/050637**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14108573**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2014 E 14702460 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 2925367**

54 Título: **Composiciones de solución sólida y uso en inflamación crónica**

30 Prioridad:

14.01.2013 US 201361752356 P
04.02.2013 US 201361752309 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.05.2020

73 Titular/es:

INFIRST HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Central Point, 45 Beech Street
London EC2Y 8AD, GB

72 Inventor/es:

BANNISTER, ROBIN MARK;
BREW, JOHN;
REILEY, RICHARD ROBERT y
CAPARRÓS-WANDERLEY, WILSON

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 763 352 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

Composiciones de solución sólida y uso en inflamación crónica

5 **[0001]** La inflamación implica la activación del sistema inmune en respuesta a estímulos dañinos, tales como, por ejemplo, un patógeno, infección, irritante o daño a las células. Como respuesta estereotipada, la inflamación es un mecanismo de inmunidad innata, en comparación con la inmunidad adaptativa, que es específica para cada patógeno. La inflamación se puede clasificar como aguda o crónica. En términos generales, la inflamación aguda está mediada por granulocitos, mientras que la inflamación crónica está mediada por células mononucleares como los monocitos y los linfocitos.

15 **[0002]** La inflamación aguda es una respuesta protectora inicial del cuerpo para eliminar un estímulo nocivo manteniendo integridad del tejido y contribuyendo a la reparación del tejido. Es parte del sistema de defensa natural del cuerpo contra lesiones y enfermedades, y en ausencia de inflamación aguda, las heridas y las infecciones nunca sanarían y la destrucción progresiva del tejido comprometería la supervivencia del organismo.

20 **[0003]** El proceso de la inflamación aguda es iniciado por las células que ya están presentes en todos los tejidos, principalmente macrófagos residentes, células dendríticas, histiocitos, células de Kupffer, mastocitos, células endoteliales vasculares, y de músculo liso vascular células. Al inicio de un estímulo dañino, estas células se activan y liberan moléculas inflamatorias mediadoras y sensibilizadoras, como, por ejemplo, citocinas proinflamatorias, prostaglandinas proinflamatorias, leucotrienos, histamina, serotonina, proteasas neutras, bradiquinina y óxido nítrico. Estas moléculas inflamatorias modulan una serie compleja de eventos biológicos que involucran componentes celulares y acelulares del sistema vascular local, el sistema inmune y el sitio del tejido lesionado para propagar y madurar la respuesta inflamatoria. Estos eventos son responsables de provocar una respuesta inflamatoria aguda, caracterizada típicamente por 1) vasodilatación que aumenta el flujo sanguíneo hacia el tejido, causando eritema (enrojecimiento y calor), que puede extenderse más allá de este sitio (la respuesta de la erupción); 2) permeabilidad de los vasos sanguíneos que aumenta la fuga de plasma en el tejido causando edema (inflamación); 3) alterar la excitabilidad de ciertas neuronas sensoriales que causan hipersensibilidad y dolor; 4) estimular la liberación de moléculas inductoras de inflamación tales como, por ejemplo, neuropéptidos como la sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), prostaglandinas y aminoácidos como el glutamato, desde las terminaciones nerviosas periféricas; y 5) aumentar la migración de leucocitos, principalmente granulocitos, desde los vasos sanguíneos hacia el tejido. Una respuesta inflamatoria aguda requiere una estimulación constante para ser sostenida y debe terminarse activamente cuando ya no sea necesaria. Por lo tanto, la inflamación aguda cesa una vez que se ha eliminado el estímulo perjudicial.

35 **[0004]** Sin embargo, resultados de la estimulación nociva graves o prolongados en una respuesta inflamatoria crónica que conduce a un cambio progresivo en el tipo de células presente en el sitio de la lesión tisular. La inflamación crónica puede caracterizarse como la destrucción simultánea y la curación del tejido del proceso inflamatorio, con el resultado neto de provocar lesiones en lugar de mediar la reparación. Como tal, la inflamación crónica es una enfermedad. Como una respuesta inflamatoria puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, la inflamación crónica se ha implicado en la fisiopatología de una amplia gama de trastornos aparentemente no relacionados que subyacen a un grupo grande y variado de enfermedades humanas. Por ejemplo, la inflamación crónica está involucrada en enfermedades tan diversas como enfermedades cardiovasculares, cánceres, alergias, obesidad, diabetes, enfermedades del sistema digestivo, enfermedades degenerativas, trastornos autoinmunes y enfermedad de Alzheimer.

45 **[0005]** Los intentos de tratar la inflamación crónica han tenido un éxito limitado. Esto se debe, en parte, al hecho de que la etiología de la inflamación crónica es una respuesta compleja basada en parte en las diversas moléculas inductoras de inflamación y la multitud de moléculas mediadoras y sensibilizadoras de la inflamación que parecen provocar inflamación a través de un mecanismo redundante. Además, además de bloquear las moléculas proinflamatorias, muchos medicamentos antiinflamatorios también inhiben los bucles reguladores que liberan moléculas antiinflamatorias endógenas. Por ejemplo, los AINE reducen la inflamación al bloquear la actividad enzimática de la ciclooxigenasa, una enzima clave que cataliza la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas y leucotrienos. Por lo tanto, los AINE reducen la inflamación al prevenir la síntesis de todas las prostaglandinas. Sin embargo, los AINE no solo previenen la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias, estos compuestos también evitan la síntesis de prostaglandinas antiinflamatorias. Por lo tanto, los AINE tienen un éxito limitado ya que bloquean la respuesta antiinflamatoria endógena, que en algunos casos puede prolongar la inflamación crónica. Por lo tanto, los compuestos, composiciones, usos y métodos que inhiben preferentemente las respuestas proinflamatorias serían altamente deseables para el tratamiento de la inflamación crónica.

60 **[0006]** El documento WO 92/09272 describe el suministro controlado de agentes biológicamente activos tales como productos farmacéuticos a sitios corporales usando una composición de un monoglicérido y un aceite vegetal. Al entrar en contacto con un líquido acuoso, la composición forma una matriz de fase cristalina líquida hexagonal inversa que libera el agente activo de manera controlada.

65 **[0007]** El documento WO 2000/067728 describe partículas lipídicas que portan o no agentes activos y comprenden una matriz mixta que consiste en lípidos sólidos y líquidos (las llamadas partículas sólido/líquido). Las partículas tienen

una estructura desordenada (semicristalina, principalmente no cristalina a amorfa) en la condición de materia semisólida a sólida. El documento WO 2000/067728 también describe un método para producir estas dispersiones y un método para producir dispersiones de partículas lipídicas altamente concentradas con un contenido de lípidos del 30% al 95% o un contenido de sólidos del 30% al 95% (lípidos y estabilizador).

[0008] La presente memoria descriptiva describe composiciones farmacéuticas en solución sólida según la reivindicación 1. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se formulan de una manera que esencialmente produce un sistema de administración de adyuvante lipídico que permite que un compuesto terapéutico que tiene actividad antiinflamatoria se administre de una manera que inhibe efectivamente una respuesta proinflamatoria. El resultado final es un tratamiento mejorado para la inflamación crónica.

[0009] La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en solución sólida que comprende: a) uno o más compuestos terapéuticos que comprenden del 5% al 55% en peso de la composición farmacéutica; b) uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente que son sólidos a 20°C que comprenden 30% a 75% en peso de la composición farmacéutica; c) uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente que son líquidos a 20°C que comprenden del 1% al 30% en peso de la composición farmacéutica;

en donde cuando el uno o más compuestos terapéuticos es un compuesto terapéutico que tiene un ácido o base libre con un logP de 2,2 a 3,0, uno o más agentes estabilizadores que comprenden un polímero de glicol líquido están presentes, en donde cuando uno o más compuestos terapéuticos son terapéuticos sal compuesta con un logP de 2,2 o menos, uno o más agentes neutralizantes están presentes, en donde la composición farmacéutica de solución sólida tiene un punto de fusión de 30°C o más, y en donde uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente tienen un punto de fusión de 40°C a 50°C y comprenden uno o más glicerolípidos, y en donde el uno o más glicerolípidos comprenden un triglicérido con un ácido graso saturado o insaturado que tiene una longitud de carbono de C₁₂-C₂₄, dos ácidos grasos saturados o insaturados, cada uno con una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, o tres ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄.

[0010] También se describe un método de preparación de una composición farmacéutica solución sólida que no forma parte de la invención. Un método divulgado en el presente documento, que no forma parte de la invención, comprende los pasos de a) poner en contacto un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento con uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente en condiciones que permiten que el compuesto terapéutico se disuelva en los lípidos; y b) poner en contacto la solución de compuesto/lípido con uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente en condiciones que permitan la formación de una composición de solución sólida. En aspectos de este método, se aplica calor para disolver el compuesto terapéutico en uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente para crear una solución. En otros aspectos de este método, la etapa (a) comprende poner en contacto un compuesto terapéutico descrito en este documento con uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente y/o uno o más agentes estabilizantes, y/o uno o más agentes neutralizantes en condiciones que permiten el compuesto terapéutico para disolverse en los lípidos.

[0011] También se describen, pero no se reivindican, composiciones farmacéuticas para tratar a un individuo con una inflamación crónica, el tratamiento comprende la etapa de administrar al individuo que lo necesita una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento, en donde la administración da como resultado una reducción en un síntoma asociado con la inflamación crónica, tratando así al individuo.

[0012] También se describe, pero no se reivindica, es el uso de una composición de solución farmacéutica sólida descritos en este documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una inflamación crónica.

[0013] También se describe, pero no se reivindica, una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de una inflamación crónica.

FIG. 1 muestra un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de composiciones de solución sólida descritas en el presente documento que comprenden ibuprofeno. **FIG. 1A** es un gráfico DSC de ibuprofeno solo que muestra un rango de punto de fusión de 75°C a 78°C; **FIG. 1B** es un gráfico DSC de GELUCIE® 43/01 solo que exhibe un rango de punto de fusión de 41°C a 45°C; **FIG. 1C** es un gráfico DSC de un vehículo que comprende GELUCIE® 43/01, MAISINE® 35-1 y PEG 400 que exhibe un rango de puntos de fusión de 32°C a 38°C y 41°C a 45°C; **FIG. 1D** es un gráfico DSC de la composición de ibuprofeno LA 35-1 que muestra un rango de punto de fusión de 32°C a 44°C; **FIG. 1E** es un gráfico DSC de la composición de ibuprofeno LA 35-2 que presenta un rango de punto de fusión de 32°C a 43°C; **FIG. 1F** es un gráfico DSC de la composición de ibuprofeno LA 35-1 que exhibe un rango de punto de fusión de 32°C a 42°C; **FIG. 1G** es un gráfico DSC de la composición de ibuprofeno LA 35-1 que exhibe un rango de punto de fusión de 32°C a 38°C; **FIG. 1H** es un gráfico DSC de la composición de ibuprofeno LA 35-1 que exhibe un rango de punto de fusión de 32°C a 42°C.

FIG. 2 muestra un gráfico DSC de la composición de Artemether LA 2-15-1 que muestra un intervalo de punto de fusión de 35°C a 40°C.

5 **FIG. 3** muestra un gráfico DSC de la composición de aspirina LA 3-86-3 que presenta un intervalo de puntos de fusión de 35°C a 40°C.

FIG. 4 muestra un gráfico DSC de la composición de Dantroleno LA 3-104-2 que muestra un intervalo de punto de fusión de 34°C a 39°C.

10 **FIG. 5** muestra un gráfico DSC de la composición de Diclofenaco LA 3-103 que muestra un intervalo de punto de fusión de 35°C a 40°C.

FIG. 6 muestra un gráfico DSC de la composición de fenofibrato LA 2-19 que muestra un intervalo de punto de fusión de 34°C a 39°C.

15 **FIG. 7** muestra un gráfico DSC de la composición de Lidocaína LA 3-101-2 que muestra un intervalo de punto de fusión de 34°C a 40°C.

20 **FIG. 8** muestra un gráfico DSC de la composición de Nabumetone LA 3-105-1 que exhibe un rango de punto de fusión de 35°C a 40°C.

FIG. 9 muestra un gráfico DSC de la composición de Naproxeno LA 1-23-5 que exhibe un rango de punto de fusión de 30°C a 39°C.

25 **FIG. 10** muestra un gráfico DSC de la composición LA 1 de Salbutamol que exhibe un rango de punto de fusión de 32°C a 40°C.

FIG. 11 muestra un gráfico DSC de la composición de Salmeterol LA 1-23-7 que muestra un intervalo de punto de fusión de 34°C a 43°C.

30 **FIG. 12** muestra un gráfico DSC de la composición de simvastatina LA 3-83-3 que presenta un intervalo de puntos de fusión de 32°C a 43°C.

35 **FIG. 13** muestra un gráfico DSC de la composición de Telmisartán LA 1 que muestra un intervalo de punto de fusión de 34°C a 43°C.

[0014] La presente memoria descriptiva describe composiciones de solución sólida útiles para formular una amplia variedad de compuestos terapéuticos. Las composiciones de solución sólida son sólidos cristalinos que comprenden una matriz de un material solvente (que puede ser sólido a temperaturas normales) y solutos donde las moléculas en la solución sólida están dispuestas de manera aleatoria y no en una alineación ordenada. Las composiciones farmacéuticas de solución sólida descritas en el presente documento actúan como un sistema de administración que permite que un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento se administre o dirija de manera más efectiva a un tipo de célula, tejido, órgano o región del cuerpo de una manera que inhiba más eficazmente una respuesta pro-inflamatoria. Esta inhibición da como resultado un tratamiento mejorado de una inflamación crónica.

45 [0015] Por ejemplo, una composición farmacéutica descrita en este documento puede facilitar la administración de un compuesto terapéutico describe aquí en macrófagos. Los macrófagos existen en la encrucijada de dos vías fundamentales, siendo las células principales del sistema inmunitario y también el metabolismo de los lípidos. Con respecto al sistema inmune, la mayoría de los patógenos tienen un componente superficial que contiene lípidos que los macrófagos reconocen y luego engullen al patógeno. Un posible mecanismo que logra esta biodistribución selectiva es que las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden diseñarse para aprovechar la actividad de los quilomicrones. Los quilomicrones son partículas de lipoproteínas relativamente grandes que tienen un diámetro de 75 nm a 1,200 nm. Compuesto por triglicéridos (85-92%), fosfolípidos (6-12%), colesterol (1-3%) y apolipoproteínas (1-2%), los quilomicrones transportan lípidos de la dieta desde los intestinos a otros lugares del cuerpo. Los quilomicrones son uno de los cinco grupos principales de lipoproteínas, los otros son VLDL, IDL, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), que permiten que las grasas y el colesterol se muevan dentro de la solución a base de agua del torrente sanguíneo.

60 [0016] Durante la digestión, ácidos grasos y colesterol objeto de tratamiento en el tracto gastrointestinal por la acción de los jugos pancreáticos, incluyendo lipasas y emulsificación con sales biliares para generar micelas. Estas micelas permiten la absorción de lípidos como ácidos grasos libres por las células absorbentes del intestino delgado, conocidas como enterocitos. Una vez en los enterocitos, los triglicéridos y el colesterol se ensamblan en quilomicrones nacientes. Los quilomicrones nacientes están compuestos principalmente de triglicéridos (85%) y contienen algunos ésteres de colesterol y colesterol. El principal componente de la apolipoproteína es la apolipoproteína B-48 (APOB48). Estos quilomicrones nacientes se liberan por exocitosis de los enterocitos a los lácteos, los vasos linfáticos que se originan

en las vellosidades del intestino delgado, y luego se secretan en el torrente sanguíneo en la conexión del conducto torácico con la vena subclavia izquierda.

5 **[0017]** Mientras que circula en la linfa y la sangre, los quilomicrones intercambian componentes con HDL. El HDL dona apolipoproteína C-II (APOC2) y apolipoproteína E (APOE) al quilomicrón naciente y, por lo tanto, lo convierte en un quilomicrón maduro (a menudo denominado simplemente "quilomicrón"). APOC2 es el cofactor para la actividad de lipoproteína lipasa (LPL). Una vez que se distribuyen las reservas de triglicéridos, el quilomicrón devuelve el APOC2 al HDL (pero mantiene el APOE) y, por lo tanto, se convierte en un remanente del quilomicrón, ahora solo de 30-50 nm. APOB48 y APOE son importantes para identificar el remanente de quilomicrones en el hígado para la endocitosis y la descomposición en lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL). Estas lipoproteínas son procesadas y almacenadas por células competentes, incluidos, por ejemplo, hepatocitos, adipocitos y macrófagos. Por lo tanto, sin desear estar limitado por ninguna teoría, tras la administración oral, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede procesarse en micelas mientras está en el tracto gastrointestinal, ser absorbida por los enterocitos y ensamblada en quilomicrones nacientes, permanecer asociada con los restos de quilomicrones captados por el hígado, y finalmente cargado en macrófagos que están presentes en los tejidos inflamados.

20 **[0018]** Como otro ejemplo, una composición farmacéutica descrita en este documento puede facilitar la entrega de un agente terapéutico compuesto descrito en el presente documento en las células dendríticas. Un posible mecanismo para lograr la biodistribución selectiva de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede ser aprovechar la actividad endocitótica/fagocítica de las células dendríticas. Las células dendríticas son células inmunes que forman parte del sistema inmunitario de los mamíferos. La función principal de las células dendríticas es procesar el material antigénico y presentarlo en la superficie a otras células del sistema inmunitario. Por lo tanto, las células dendríticas funcionan como células presentadoras de antígeno que actúan como mensajeros entre la inmunidad innata y la adaptativa. Las células dendríticas están presentes en los tejidos en contacto con el entorno externo, como, por ejemplo, la piel (donde hay un tipo especializado de células dendríticas llamadas células de Langerhans) y el revestimiento interno de la nariz, los pulmones, el estómago y los intestinos. Estas células también se pueden encontrar en un estado inmaduro en la sangre. Una vez activados, migran a los ganglios linfáticos donde interactúan con las células T y las células B para iniciar y dar forma a la respuesta inmune adaptativa. Las células dendríticas son conocidas por partículas de lípidos de endocitosis y fagocitosis como parte de sus procesos de monitorización ambiental y presentación de antígenos. Sin desear estar limitado por ninguna teoría, tras la administración tópica o inhalatoria, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede penetrar en la piel o el revestimiento interno de la nariz, los pulmones, el estómago y los intestinos, ser endocitados/fagocitados por las células dendríticas, y finalmente cargarse en células T y/o células B que están presentes en los tejidos inflamados.

35 **[0019]** Además de la administración dirigida del compuesto terapéutico descrito en la presente, una solución farmacéutica sólida composición según la invención se aprovechan de las diferentes temperaturas de punto de fusión de los diversos lípidos utilizados. Al controlar los tipos y cantidades de los lípidos añadidos, se puede hacer una composición farmacéutica descrita en el presente documento que es sustancialmente sólida a temperatura ambiente, pero se funde cuando alcanza la temperatura corporal, tal como, por ejemplo, después de ser ingerida. La composición fundida resultante forma fácilmente micelas que son absorbidas por el intestino, ensambladas en quilomicrones y finalmente absorbidas por los macrófagos o captadas por las células dendríticas como se describió anteriormente.

40 **[0020]** La presente invención proporciona una composición de solución sólida. Una composición de solución sólida descrita en el presente documento se administra generalmente como una composición farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier entidad molecular o composición que no produce una reacción adversa, alérgica u otra reacción adversa o no deseada cuando se administra a un individuo. Como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéuticamente aceptable" es sinónimo de "composición farmacéutica" y significa una concentración terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo, tal como, por ejemplo, cualquiera de los compuestos terapéuticos descritos en el presente documento. Una composición farmacéutica descrita en el presente documento es útil para aplicaciones médicas y veterinarias. Una composición farmacéutica puede administrarse a un individuo solo, o en combinación con otros ingredientes activos complementarios, agentes, fármacos u hormonas.

55 **[0021]** Para influir en la farmacodinámica de un compuesto terapéutico descrito aquí tres características de la sólida composición de la solución debe estar presente. Primero, al menos un lípido usado en la composición de solución sólida debe estar compuesto de al menos un ácido graso en donde la longitud de la cadena de carbono es superior a 12 y inferior a 24 y, por lo tanto, adecuada para la absorción a través de las vías de los enterocitos. Los ácidos grasos por debajo de esta longitud no forman una matriz de lípidos y fármacos, por lo que el cuerpo absorbe el fármaco mediante el proceso de absorción normal. Los ácidos grasos por encima de esta longitud C₁₂-C₂₄, aunque forman matrices de fármacos lipídicos, no pueden ser absorbidos y el fármaco se filtra de la composición de solución sólida y es eliminado por el cuerpo a través del tracto gastrointestinal.

65 **[0022]** En segundo lugar, el propio compuesto terapéutico debería tener una lipofilicidad que le permita formar una solución sólida matricial con el lípido C₁₂-C₂₄. Como se discute a continuación, esta lipofilicidad puede ser inherente al compuesto terapéutico (formulaciones de fármacos solubles en lípidos), o se pueden usar ciertos aditivos que

facilitan una gama más amplia de fármacos solubles en lípidos en la matriz (formulaciones de fármacos de ácido libre/base libre, formulaciones de fármaco salino y formulaciones de drogas combinadas).

[0023] En tercer lugar, el compuesto terapéutico en sí mismo debería influir en la biología de ciertos tipos de células que están en contacto con la naturaleza adyuvante de lípidos de una composición de solución sólida que finalmente circula en el cuerpo. Tales construcciones incluyen quilomicrón, partículas de LDL y partículas de HDL. Los tipos de células contactadas pueden incluir macrófagos, células dendríticas y células adiposas y células cancerosas. Los tejidos que tienen un alto contenido de lípidos en la superficie también pueden dirigirse preferentemente. Estos incluyen tejidos nerviosos y el cerebro.

[0024] La presente memoria descriptiva describe cuatro tipos generales de composiciones de solución sólida, a saber formulaciones de fármacos de lípidos solubles, ácido libre/formulaciones de fármaco de base libre, formulaciones de fármacos de sal, y formulaciones de combinación de fármacos. Las composiciones de solución sólida formuladas usando una formulación de fármaco soluble en lípidos solo requieren un componente lipídico para formular un compuesto terapéutico descrito en el presente documento en una composición de solución sólida. Sin desear estar limitados por una teoría, los fármacos solubles en lípidos generalmente se pueden disolver en un lípido bajo calor. Al enfriarse, se cree que el componente lipídico y el fármaco forman matrices lípido-fármaco organizadas de manera que los lípidos encierran al fármaco. Dado que solo están presentes las interacciones hidrofóbicas, no hay una alineación organizada de estas matrices de fármacos lipídicos que da como resultado una composición de solución sólida (es decir, no hay cristalización en una forma sólida clásica).

[0025] Generalmente, los compuestos terapéuticos que tienen un logP de 3,0 o mayor son útiles en una formulación de fármaco soluble en lípidos. Ejemplos no limitativos incluyen una artemisinina como arteéter, arteméter, artemisinina, artesunato y dihidroartemisinina; un fibrato como bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato y gemfibrozilo; y una estatina como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

[0026] Una formulación de fármaco soluble en lípidos no utiliza o requiere un agente tensioactivo. Además, una formulación de fármaco soluble en lípidos no utiliza ni requiere solventes no basados en lípidos.

[0027] Las composiciones de solución sólida formularse usando una formulación de fármaco ácido libre/base libre requieren un agente estabilizante, además de un componente lipídico para formular un compuesto terapéutico descrito en la presente en una composición de solución sólida. Un compuesto terapéutico que tiene un ácido libre o una base libre puede disolverse en un lípido bajo calor, pero al enfriarse a temperatura ambiente cristalizará para formar una composición sólida clásica. Esto ocurre porque las propiedades termodinámicas de estas mezclas favorecen la fase sólida de menor energía. Para producir una composición de solución sólida, se debe agregar un agente de estabilidad para estabilizar el fármaco y evitar su transición a una fase sólida clásica al enfriarse. Sin desear estar limitado por una teoría, se cree que el agente de estabilidad recubre las matrices de lípido-fármaco tras su formación. Este recubrimiento impide las interacciones entre matrices evitando así las alineaciones necesarias para formar una matriz cristalina de una composición en fase sólida. Como tal, no se produce la transición a una fase sólida y se forma una composición de solución sólida. Por lo tanto, un agente de estabilidad es un compuesto que proporciona una barrera a la transición termodinámica a una fase sólida clásica o prolonga esta transición hasta tal punto que no ocurre. Los ejemplos de agentes de estabilidad incluyen polietilenglicoles líquidos, isosorbida dimetilo éter, dietilenglicol monoetilo éter (2-(2-etoxietoxi)etanol), alcoholes monohidratados.

[0028] En general, los compuestos terapéuticos que tienen un logP de 2,2 a 3,0 son útiles en una formulación de fármaco de ácido libre/base libre. Los ejemplos no limitantes incluyen un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y un éster de ácido aminobenzoico. Un AINE incluye un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico (Oxicam), un AINE derivado de ácido fenámico, una ciclooxigenasa no selectiva (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2). Un éster de ácido aminobenzoico incluye Amilocaína, Benzocaína, Butacaína, Butamben, Cloroprocaína, Dimetocaína, Lidocaína, Meprilcaína, Metabutetamina, Metabutocaína, Ortocaína, Prilocaína, Propoxicaína, Procaína (Novocaína), Proxicataína, Proxicataína.

[0029] Las composiciones de solución sólida formuladas usando una formulación de fármaco de sal requieren un agente de neutralización, además de un componente lipídico para formular un compuesto terapéutico descrito en la presente en una composición de solución sólida. Una sal de compuesto terapéutico puede disolverse en un lípido bajo calor, pero al enfriarse a temperatura ambiente cristalizará para formar una composición sólida clásica. Esto ocurre porque las propiedades termodinámicas de estas mezclas favorecen la fase sólida de menor energía. Para producir una composición de solución sólida, se debe agregar un agente neutralizante para neutralizar una sal de compuesto terapéutico y evitar su transición a una fase sólida clásica al enfriarse. Sin desear estar limitado por una teoría, se cree que el agente neutralizante elimina la presencia de cargas en las drogas salinas. Esta neutralización impide las interacciones iónicas entre las matrices evitando así las alineaciones necesarias para formar una matriz cristalina de una composición en fase sólida. Como tal, la transición a una fase sólida no ocurre y se forma una composición de solución sólida. Por lo tanto, un agente neutralizante es un compuesto que proporciona una barrera a la transición termodinámica a una fase sólida clásica o prolonga esta transición hasta tal punto que no ocurre.

[0030] Los agentes neutralizantes incluyen ácidos grasos para fármacos de sal base y trietanolamina para fármacos de sal ácida. El grado de neutralización depende de la cantidad de agente neutralizante añadido a la formulación. Para una neutralización completa, se agrega un equivalente molar de agente neutralizante a la formulación. Para la neutralización parcial, se agrega menos de un equivalente molar. La neutralización parcial es ventajosa para producir una formulación de liberación sostenida. Tras la administración, una parte del medicamento se pone inmediatamente a disposición del cuerpo (biodisponibilidad instantánea) mientras que la biodisponibilidad de otra parte se retrasa hasta que el agente neutralizante la neutraliza. También se puede agregar un agente neutralizante en una cantidad excesiva, es decir, más de un equivalente molar. Además de neutralizar el fármaco salino, las cantidades excesivas de agente neutralizante también pueden permitir ajustes en el punto de fusión de la composición de solución sólida.

[0031] Generalmente, los compuestos terapéuticos que tienen un logP de 2,2 o menos son útiles en una formulación de fármaco de sal. Ejemplos no limitativos incluyen antagonistas del receptor de rianodina como Azumoleno y Dantroleno; y antagonistas de los receptores de angiotensina II como Azilsartan, Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan y Valsartan.

[0032] Las composiciones de solución sólida también puede comprender diferentes combinaciones de fármacos liposolubles, libre de ácido/drogas de base libre, y las drogas de sal. Dependiendo de los fármacos utilizados, tales formulaciones, además del componente lipídico y el fármaco, también pueden incluir un agente estabilizante, un agente neutralizante o ambos.

[0033] La composición de la presente invención comprende un compuesto terapéutico. Un compuesto terapéutico es un compuesto que proporciona actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades, o que afecta la estructura o cualquier función del cuerpo del hombre o los animales. Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede usarse en forma de una sal, solvato o solvato farmacéuticamente aceptable de una sal, por ejemplo, el hidrocloreto. Además, el compuesto terapéutico descrito en este documento puede proporcionarse como racematos o como enantiómeros individuales, incluido el enantiómero R o S. Por lo tanto, el compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede comprender un enantiómero R solamente, un enantiómero S solamente, o una combinación de un enantiómero R y un enantiómero S de un compuesto terapéutico. Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede tener actividad antiinflamatoria.

[0034] En una realización, un compuesto terapéutico descrito en este documento tiene una actividad anti-inflamatoria capaz de reducir los niveles de una inflamación inducida por molécula. En un aspecto de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), glutamato o una combinación de los mismos. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de SP, CGRP, glutamato o una combinación de los mismos liberados de una neurona sensorial, por ejemplo, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90% o al menos 95%. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de SP, CGRP, glutamato o una combinación de los mismos liberados de una neurona sensorial en un rango de, por ejemplo, 10% a 100%, 20% a 100%, 30% a 100%, 40% a 100%, 50% a 100%, 60% a 100%, 70% a 100%, 80% a 100%, 10% a 90%, 20% a 90%, 30% a 90%, 40% a 90%, 50% a 90%, 60% a 90%, 70% a 90%, 10% a 80%, 20% a 80%, 30% a 80%, 40% a 80%, 50% a 80%, o 60% a 80%, 10% a 70%, 20% a 70%, 30% a 70%, 40% a 70%, o 50% a 70%.

[0035] Las prostaglandinas median en una respuesta inflamatoria local y están involucradas en todas las funciones inflamatorias a través de acción sobre los receptores de prostaglandina y median la señalización inflamatoria, incluyendo la quimiotaxis (macrófagos, neutrófilos y eosinófilos), vasodilatación y algesia. Sin embargo, la respuesta inflamatoria mediada por PG es autolimitada (resolviendo). El factor de resolución principal es una prostaglandina llamada 15dPGJ2, que es un agonista endógeno de la señalización gamma del receptor activador del proliferador de peroxisomas (PPAR- γ). La vía de señalización PPAR γ 1) induce la apoptosis de las células de Macrófago M1, reduciendo así los niveles de citocinas proinflamatorias Th1 y 2) promueve la diferenciación de monocitos en células Macrófago M2. Las células M2 de macrófagos producen y liberan citocinas antiinflamatorias Th2.

[0036] En una realización, un compuesto terapéutico descrito en este documento tiene una actividad anti-inflamatoria capaz de reducir los niveles de una inflamación inducida por prostaglandina. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de una prostaglandina inductora de inflamación liberada de una neurona sensorial en, por ejemplo, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90% o al menos 95%. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de una prostaglandina inductora de inflamación liberada de una neurona sensorial en un rango de, por ejemplo, 10% a 100%, 20% a 100%, 30% a 100%, 40% a 100%, 50% a 100%, 60% a 100%, 70% a 100%, 80% a 100%, 10% a 90%, 20% a 90%, 30% a 90%,

40% a 90%, 50% a 90%, 60% a 90%, 70% a 90%, 10% a 80%, 20% a 80%, 30% a 80%, 40 % a 80%, 50% a 80%, o 60% a 80%, 10% a 70%, 20% a 70%, 30% a 70%, 40% a 70%, o 50% a 70%.

5 **[0037]** En otra realización, un compuesto terapéutico descrito en este documento tiene una actividad anti-inflamatoria sustancialmente similar a 15dPGJ2. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento es una actividad antiinflamatoria que es, por ejemplo, al menos 5%, al menos 15%, al menos 25%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90% o al menos 95% de la actividad observada para 15dPGJ2. En otros aspectos de esta
10 realización, un compuesto terapéutico divulgado aquí una actividad antiinflamatoria que está en un intervalo de, por ejemplo, 5% a 100%, 50% a 100%, 60% a 100%, 70% a 100%, 80% a 100%, 25% a 90%, 50% a 90%, 60% a 90%, 70% a 90%, 80% a 90%, 25% a 80%, 50% a 80%, 60% a 80%, 70% a 80%, 25% a 70%, 50% a 70%, 25% a 60%, 50% a 60%, o 25% a 50% de la actividad observada para 15dPGJ2.

15 **[0038]** Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) son un grupo de proteínas receptoras nucleares que funcionan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes. Se sabe que todos los PPAR se heterodimerizan con el receptor retinoide X (RXR) y se unen a regiones específicas en el ADN de genes diana llamados elementos de respuesta a la hormona proliferadora de peroxisomas (PPRE). Los PPAR desempeñan funciones esenciales en la regulación de la diferenciación celular, el desarrollo y el metabolismo (carbohidratos, lípidos, proteínas) y la tumorigénesis de organismos superiores. La familia consta de tres miembros, PPAR- α , PPAR- γ y PPAR- δ (también conocido como PPAR- β). PPAR- α se expresa en hígado, riñón, corazón, músculo, tejido adiposo, así como
20 en otros tejidos. PPAR- δ se expresa en muchos tejidos pero notablemente en el cerebro, el tejido adiposo y la piel. PPAR- γ comprende tres formas empalmadas alternativamente, cada una con un patrón de expresión diferente. PPAR- γ 1 se expresa en prácticamente todos los tejidos, incluidos corazón, músculo, colon, riñón, páncreas y bazo. PPAR- γ 2 se expresa principalmente en el tejido adiposo. PPAR- γ 3 se expresa en macrófagos, intestino grueso y tejido
25 adiposo blanco. Los ligandos endógenos para los PPAR incluyen ácidos grasos libres y eicosanoides. PPAR- γ es activado por PGJ2 (una prostaglandina), mientras que PPAR- α es activado por leucotrieno B4.

30 **[0039]** En una realización, un compuesto terapéutico descrito en este documento tiene una actividad anti-inflamatoria capaz de estimular todas las vías de señalización de PPAR. Tal compuesto terapéutico incluye un agonista de PPAR. En otras realizaciones, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de estimular una o dos de las rutas de señalización de PPAR. Tal compuesto terapéutico incluye un agonista selectivo de PPAR.

35 **[0040]** En otra realización, un compuesto terapéutico descrito en este documento tiene una actividad anti-inflamatoria capaz de estimular una vía de señalización PPAR- α . En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento estimula una vía de señalización de PPAR- α mediante, por ejemplo, al menos 5%, al menos 15%, al menos 25%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o al menos 90%. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento estimula una vía de
40 señalización de PPAR- α en un intervalo de, por ejemplo, 5% a 100%, 50% a 100%, 60% a 100%, 70% a 100%, 80% a 100%, 25% a 90%, 50% a 90%, 60% a 90%, 70% a 90%, 80% a 90%, 25% a 80%, 50% a 80%, 60% al 80%, del 70% al 80%, del 25% al 70%, del 50% al 70%, del 25% al 60%, del 50% al 60% o del 25% al 50%.

45 **[0041]** En otra realización, un compuesto terapéutico descrito en este documento tiene una actividad anti-inflamatoria capaz de estimular una vía de señalización PPAR- δ . En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento estimula una vía de señalización de PPAR- δ por, por ejemplo, al menos 5%, al menos 15%, al menos 25%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o al menos 90%. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento estimula una vía de
50 señalización de PPAR- δ en un intervalo de, por ejemplo, 5% a 100%, 50% a 100%, 60% a 100%, 70% a 100%, 80% a 100%, 25% a 90%, 50% a 90%, 60% a 90%, 70% a 90%, 80% a 90%, 25% a 80%, 50% a 80%, 60% al 80%, del 70% al 80%, del 25% al 70%, del 50% al 70%, del 25% al 60%, del 50% al 60% o del 25% al 50%.

55 **[0042]** En otra realización, un compuesto terapéutico descrito en este documento tiene una actividad anti-inflamatoria capaz de estimular una vía de señalización PPAR- γ . Un compuesto terapéutico dado a conocer en el presente documento puede ser capaz de unirse a todas las isoformas de PPAR- γ , o puede ser capaz de unirse selectivamente a PPAR- γ 1, PPAR- γ 2, PPAR- γ 3, o cualquier combinación de dos de los mismos. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento estimula una vía de señalización de PPAR γ , por ejemplo,
60 al menos 5%, al menos 15%, al menos 25%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o al menos 90%. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento estimula una vía de señalización de PPAR γ en un intervalo de, por ejemplo, 5% a 100%, 50% a 100%, 60% a 100%, 70% a 100%, 80 % a 100%, 25% a 90%, 50% a 90%, 60% a 90%, 70% a 90%, 80% a 90%, 25% a 80%, 50% a 80%, 60% a 80%, 70% a 80%, 25% a 70%, 50% a 70%, 25% a 60%, 50% a 60%, o 25% a 50%.

65 **[0043]** Los macrófagos se activan y polarizan en fenotipos distintos que expresan moléculas únicas de la superficie celular y secretan conjuntos discretos de citocinas y quimiocinas. El fenotipo M1 clásico admite respuestas Th1 proinflamatorias impulsadas por citocinas como, por ejemplo, Interleucina-6 (IL-6), IL-12 e IL-23, mientras que el

fenotipo M2 alternativo generalmente apoya procesos antiinflamatorios impulsados por IL-10. Las células M2 pueden clasificarse en subconjuntos, M2a, M2b y M2c, según el tipo de estimulación y la posterior expresión de moléculas de superficie y citocinas.

5 **[0044]** En otra realización más, un compuesto terapéutico descrito en este documento tiene una actividad anti-inflamatoria capaz de promover el cambio fenotípico de resolución de M1 a M2. En un aspecto de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en este documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de inducir apoptosis de células de macrófago M1. En otro aspecto de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en este documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de promover la diferenciación de las células M2 de macrófagos. En otro
10 aspecto más de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de inducir apoptosis de células Macrófago M1 y promover la diferenciación de células Macrófago M2.

15 **[0045]** En otra realización más, un compuesto terapéutico descrito en este documento tiene una actividad anti-inflamatoria capaz de modular citocinas Th1 y Th2. En un aspecto de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de interferón gamma (IFN γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-12 (IL-12), o una combinación de los mismos liberados de una célula Th1. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de IFN γ , TNF- α , IL-12, o una combinación de los mismos liberados de una célula Th1, por ejemplo, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%,
20 al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o al menos 90%. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de IFN γ , TNF- α , IL-12, o una combinación de los mismos liberados de una célula Th1 en un rango de, por ejemplo, 5% a 100%, 10% a 100%, 20% a 100%, 30% a 100%, 40% a 100%, 50% a 100%, 60% a 100%, 70% a 100%, 80% a 100%, 10% a 90%, 20% a 90%, 30% a 90%, 40% a 90%, 50% a 90%, 60% a 90%, 70% a 90%, 10% a 80%, 20% a 80%, 30% a 80%, 40% a 80%, 50% a 80%, o 60% a 80%, 10% a 70%, 20% a 70%, 30% a 70%, 40% a 70%, o 50% a 70%.

30 **[0046]** En otro aspecto de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en este documento tiene una actividad anti-inflamatoria capaz de aumentar los niveles de IL-10 liberados de una célula Th2. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de aumentar los niveles de IL-10 liberados de una célula Th2 en, por ejemplo, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90% o al menos 95%. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de aumentar los niveles de IL-10 liberados de una célula Th2 en un rango de, por ejemplo, 5% a 100%, 10% a 100%, 20% a 100%, 30% a 100%, 40% a 100%, 50% a 100%, 60% a 100%, 70% a 100%, 80% a 100%, 10% a 90%, 20% a 90%, 30% a 90%, 40% a 90%, 50% a 90%, 60% a 90%, 70% a 90%, 10% a 80%, 20% a 80%, 30% a 80%, 40% a 80%, 50% a 80%, o 60% a 80%, 10% a 70%, 20% a 70%, 30% a 70%, 40% a 70%, o 50% a 70%.

45 **[0047]** En otro aspecto de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en este documento tiene una actividad anti-inflamatoria capaz de reducir los niveles de IFN γ , TNF- α , IL-12, o una combinación de los mismos liberados de una célula Th1 y el aumento de los niveles de IL-10 liberados de una célula Th2. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de IFN γ , TNF- α , IL-12, o una combinación de los mismos liberados de una célula Th1, por ejemplo, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90% o al menos 95%, y capaz de aumentar los niveles de IL-10 liberados de una célula Th2 por, por ejemplo, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90% o al menos 95%. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de IFN γ , TNF- α , IL-12, o una combinación de los mismos liberados de una célula Th1 en un rango de, por ejemplo, 5% a 100%, 10% a 100%, 20% a 100%, 30% a 100%, 40% a 100%, 50% a 100%, 60% a 100%, 70% a 100%, 80% a 100%, 10% a 90%, 20% a 90%, 30% a 90%, 40% a 90%, 50% a 90%, 60% a 90%, 70% a 90%, 10% a 80%, 20% a 80%, 30% a 80%, 40% a 80%, 50% a 80%, o 60% a 80%, 10% a 70%, 20% a 70%, 30% a 70%, 40% a 70%, o 50% a 70%, y capaz de aumentar los niveles de IL-10 liberados de una célula Th2 en un rango de, por ejemplo, 10% a 100%, 20% a 100%, 30% a 100%, 40% a 100%, 50% a 100%, 60% a 100%, 70% a 100%, 80% a 100%, 10% a 90%, 20% a 90%, 30% a 90%, 40% a 90%, 50% a 90%, 60% a 90%, 70% a 90%, 10% a 80%, 20% a 80%, 30% a 80%, 40% a 80%, 50% a 80%, o 60% a 80%, 10% a 70%, 20% a 70%, 30% a 70%, 40% a 70% o 50% a 70%.

65 **[0048]** Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede tener un valor log P que indica que el compuesto es soluble en un disolvente orgánico. Como se usa en el presente documento, el término "valor de log P" se refiere al logaritmo (base 10) del coeficiente de partición (P) para un compuesto y es una medida de lipofilia. Típicamente, P se

define como la relación de concentraciones de un compuesto sindicalizado en las dos fases de una mezcla de dos solventes inmiscibles en equilibrio. Por lo tanto, $\log P = \text{Log } 10 (P)$, donde $P = [\text{solute en el disolvente inmiscible 1}]/[\text{solute en el disolvente inmiscible 2}]$. Con respecto a las fases orgánicas y acuosas, el valor de $\log P$ de un compuesto es constante para cualquier par dado de disolventes acuosos y orgánicos, y su valor puede determinarse empíricamente mediante uno de varios métodos de partición de fases conocidos por un experto en la técnica que incluyen, por ejemplo, un ensayo de matraz de agitación, un ensayo de HPLC y una interfaz entre dos soluciones de electrolitos inmiscibles (ITIES).

[0049] En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico según la invención puede tener un valor de $\log P$ que indica que el compuesto es sustancialmente soluble en un disolvente orgánico. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un valor $\log P$ que indica que el compuesto es, por ejemplo, al menos 50% soluble en un disolvente orgánico, al menos 60% soluble en un disolvente orgánico, al menos 70% soluble en un solvente orgánico, al menos 80% soluble en un solvente orgánico, o al menos 90% soluble en un solvente orgánico. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un valor $\log P$ que indica que el compuesto está entre, por ejemplo, 50% a 100% soluble en un disolvente orgánico, 60% a 100% soluble en un disolvente orgánico, 70% a 100% soluble en un solvente orgánico, 80% a 100% soluble en un solvente orgánico, o 90% a 100% soluble en un solvente orgánico.

[0050] En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico según la invención puede tener un valor de $\log P$ de, por ejemplo, más de 1,1, más de 1,2, más de 1,4, más de 1,6, más de 1,8, más de 2,0, más de 2,2, más de 2,4, más de 2,6, más de 2,8, más de 3,0, más de 3,2, más de 3,4 o más de 3,6. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un valor $\log P$ en el intervalo de, por ejemplo, entre 1,8 y 4,0, entre 2,0 y 4,0, entre 2,1 y 4,0, entre 2,2 y 4,0, o entre 2,3 y 4,0, entre 2,4 y 4,0, entre 2,5 y 4,0, entre 2,6 y 4,0, o entre 2,8 y 4,0. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un valor $\log P$ en el intervalo de, por ejemplo, entre 3,0 y 4,0, o entre 3,1 y 4,0, entre 3,2 y 4,0, entre 3,3 y 4,0, entre 3,4 y 4,0, entre 3,5 y 4,0, o entre 3,6 y 4,0. En aún otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un valor $\log P$ en el intervalo de, por ejemplo, entre 2,0 y 2,5, entre 2,0 y 2,7, entre 2,0 y 3,0, o entre 2,2 y 2,5.

[0051] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede tener un área de superficie polar que es hidrófobo. Como se usa en el presente documento, el término "área de superficie polar" se refiere a la suma de la superficie sobre todos los átomos polares en la estructura de un compuesto y es una medida de hidrofobicidad. Típicamente, estos átomos polares incluyen, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno y sus hidrógenos unidos. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un área de superficie polar de, por ejemplo, menos de 8,0 nm², menos de 7,0 nm², menos de 6,0 nm², menos de 5,0 nm², menos de 4,0 nm², o menos de 3,0 nm². En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un área de superficie polar en el intervalo de, por ejemplo, entre 3,0 nm² y 6,5 nm², entre 3,0 nm² y 6,0 nm², entre 3,0 nm² y 5,5 nm², entre 3,0 nm² y 5,0 nm², entre 3,0 nm² y 4,5 nm², entre 3,5 nm² y 6,5 nm², entre 3,5 nm² y 6,0 nm², entre 3,5 nm² y 5,5 nm², entre 3,5 nm² y 5,0 nm², entre 3,5 nm² y 4,5 nm², entre 4,0 nm² y 6,5 nm², entre 4,0 nm² y 6,0 nm², entre 4,0 nm² y 5,5 nm², o entre 4,0 nm² y 5,0 nm², entre 4,0 nm² y 4,5 nm², o entre 4,5 nm² y 5,5 nm². En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un área de superficie polar en el intervalo de, por ejemplo, entre 2,0 nm² y 6,5 nm², entre 2,0 nm² y 6,0 nm², entre 2,0 nm² y 5,5 nm², entre 2,0 nm² y 5,0 nm², entre 2,0 nm² y 4,5 nm², entre 2,5 nm² y 6,5 nm², entre 2,5 nm² y 6,0 nm², entre 2,5 nm² y 5,5 nm², entre 2,5 nm² y 5,0 nm², o entre 2,5 nm² y 4,5 nm².

[0052] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE son un gran grupo de compuestos terapéuticos con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Los AINE reducen la inflamación al bloquear la ciclooxigenasa. Los AINE incluyen, sin limitación, aceclofenaco, acemetacina, actarit, Alcofenac, alminoprofeno, amfenaco, Aloxipirin, aminofenazona, Antrafenina, aspirina, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bencidamina, butibufeno, Celecoxib, Clortenoxacina, colina salicilato, clometacina, dexketoprofeno, diclofenaco, diflunisal, Emorfazona, eprizol; Etodolac, Etoricoxib, Feclobuzona, Felbinac, Fenbufen, Fenclofenac, Flurbiprofen, Glafenine, Hidroxiletilo salicilato, Ibuprofen, Indometacin, Indoprofen, Ketoprofen, Ketorolac, Lactilo fenetidina, Loxoprofen, Lumiracoxib, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, ácido metiazínico, mofebutazona, mofezolac, nabumetona, naproxeno, nifenazona, ácido niflúmico, oxametacina, fenacetina, pipebuzona, pranoprofeno, propifenazona, proquazona, ácido protizínico, rofecoxib, salicilamida, salsalato, sulindac, suprofen, tiaramida, tinoridina, ácido tolfenámico, valdecoxib y zomepirac.

[0053] Los AINE pueden clasificarse en función de su estructura química o mecanismo de acción. Los ejemplos no limitantes de AINE incluyen un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor de la ciclooxigenasa no selectivo (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1) y un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2). Un AINE puede ser un profen. Los ejemplos de un AINE derivado de salicilato adecuado incluyen, sin limitación, ácido acetilsalicílico (aspirina), diflunisal y salsalato. Los ejemplos de un AINE derivado de p-amino fenol adecuado incluyen, sin limitación, paracetamol y fenacetina. Los ejemplos de un AINE derivado de ácido propiónico adecuado incluyen, sin limitación, Alminoprofeno, Benoxaprofeno, Dexketoprofeno, Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Indoprofeno, Ketoprofeno, Loxoprofeno, Naproxeno,

- Oxaprozina, Pranoprofeno y Suprofeno. Los ejemplos de un AINE derivado de ácido acético adecuado incluyen, sin limitación, Aceclofenaco, Acemetacina, Actarit, Alcofenaco, Amfenaco, Clometacina, Diclofenaco, Etodolac, Felbinac, Fenclofenaco, Indometacina, Ketorolaco, Ácido metiazínico, Mofezolaco, Nabumetona, Nabumetona, Nabumetona, Nabumetona y Zomepirac. Los ejemplos de un AINE derivado de ácido enólico (Oxicam) adecuado incluyen, sin limitación, Droxicam, Isoxicam, Lornoxicam, Meloxicam, Piroxicam y Tenoxicam. Los ejemplos de un AINE derivado de ácido fenámico adecuado incluyen, sin limitación, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico y ácido tolfenámico. Los ejemplos de inhibidores de COX-2 selectivos adecuados incluyen, sin limitación, Celecoxib, Etoricoxib, Firocoxib, Lumiracoxib, Meloxicam, Paracetamol (acetaminofeno), Parecoxib, Rofecoxib y Valdecoxib.
- 5
- 10 **[0054]** Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un agonista PPAR α . Los ejemplos de un agonista de PPARA adecuado incluyen, sin limitación, Pirinixic (WY 14643), GW6471 y un Fibrato.
- [0055]** Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un agonista de PPAR β/δ . Los ejemplos de un agonista de PPAR β/δ adecuado incluyen, sin limitación, ácido tetradeciltioacético (TTA). GSK0660, GSK3787, GW501516 (GW-501,516, GW1516, GSK-516 y Endurobol), GW0742 y GW610742X.
- 15
- [0056]** Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un agonista PPAR γ . Los ejemplos de un agonista de PPAR γ adecuado incluyen, sin limitación, monascina, tiazolidinedionas como rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona y T0070907. Otros agonistas de PPAR γ adecuados se describen en Masson y Caumont-Bertrand, *Compuestos agonistas de PPAR, preparación y usos*, US 2011/0195993.
- 20
- [0057]** Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un Glitazar (un agonista dual de PPAR α y γ). Los ejemplos de un Glitazar adecuado incluyen, sin limitación, Aleglitazar, Muraglitazar, Saroglitazar y Tesaglitazar.
- 25
- [0058]** Un compuesto terapéutico según la invención puede ser un fármaco inmunosupresor. Los ejemplos de un fármaco inmunosupresor adecuado incluyen, sin limitación, azatioprina y ácido micofenólico.
- [0059]** Un compuesto terapéutico según la invención puede ser un fármaco uricosúrico. Los ejemplos de un fármaco uricosúrico adecuado incluyen, sin limitación, Benzbromarona.
- 30
- [0060]** Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser una aglicona. Los ejemplos de un fármaco Aglicona adecuado incluyen, sin limitación, Piceatannol, Pinosilvina, Pterostilbeno y Resveratrol.
- [0061]** Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un Cannabidiol. Los ejemplos de un fármaco uricosúrico adecuado incluyen, sin limitación, un Fitocannabinoide, un Endocannabinoide y un cannabinoide sintético. Un fitocannabinoide incluye un tetrahidrocannabinol (como, por ejemplo, Delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC, THC) y Delta-8-tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC)), un cannabidiol, un cannabinol, un cannabigerol, un tetrahidrocamb, una cannabidivarina y un cannabicromeno. Un endocannabinoide incluye araquidonoiletanolamina (anandamida o AEA), 2-araquidonoilglicerol (2-AG), 2-araquidonilglicerilo éter (noladina), N-araquidonoil-dopamina (NADA), virodhamina (OAE) y lisofosfatidilinositol. Un cannabinoide sintético incluye Dronabinol (Marinol), Nabilona (Cesamet), Sativex, Rimonabant (SR141716), JWH-018, JWH-073, CP-55940, Dimetilheptilpirano, HU-210, HU-331, SR144528, WIN 55,212-2, JWH-133, Levonantradol (Nantrodolum) y AM-2201.
- 35
- 40
- [0062]** Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un agente de unión al receptor nuclear. Los ejemplos de un agente de unión al receptor nuclear adecuado incluyen, sin limitación, un agente de unión al Receptor de ácido retinoico (RAR), un agente de unión al Receptor X de retinoide (RXR), un agente de unión al Receptor de hígado X (LXR) y un agente de unión a la vitamina D.
- 45
- [0063]** Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un antagonista del receptor de la angiotensina II. Los ejemplos de un antagonista del receptor de angiotensina II adecuado incluyen, sin limitación, Azilsartán, Candesartán, Eprosartán, Irbesartán, Losartán, Olmesartán, Telmisartán y Valsartán.
- 50
- [0064]** Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un inhibidor de la acetilcolinesterasa (ACE). Los ejemplos de un inhibidor de la ECA adecuado incluyen, sin limitación, un agente que contiene sulfhidrilo, un agente que contiene dicarboxilato, un agente que contiene fosfonato, una casokinina y una lactokinina. Un agente que contiene sulfhidrilo incluye captopril (capoten) y zofenopril. Un agente que contiene dicarboxilato incluye Enalapril (Vasotec/Renitec), Ramipril (Altace/Prilace/Ramace/Ramiwin/Triatec/Tritace), Quinapril (Accupril), Perindopril (Coversyl/Aceon), Lisinopril (Lisril/Lopril/Novatec/Prinivil/Zestril), Benazepril (Lotensin), Imidapril (Tanatril), Zofenopril (Zofecard) y Trandolapril (Mavik/Odrik/Gopten). Un agente que contiene fosfonato incluye Fosinopril (Fositen/Monopril).
- 55
- 60
- [0065]** Un compuesto terapéutico según la invención puede ser un inhibidor de la fosfodiesterasa. Los ejemplos de un inhibidor de fosfodiesterasa adecuado incluyen, sin limitación, un inhibidor selectivo de PDE 1, un inhibidor selectivo de PDE 2, un inhibidor selectivo de PDE 3, un inhibidor selectivo de PDE 4, un inhibidor selectivo de PDE 5 y un inhibidor selectivo de PDE 10. Un inhibidor selectivo de PDE1 incluye vinpocetina. Un inhibidor selectivo de PDE2
- 65

incluye BAY 60-7550 (2-[(3,4-dimetoxifenilo)metilo]-7-[(1R)-1-hidroxietil]-4-fenilbutil]-5-metilo-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(1H)-ona), EHNA (eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina), Oxindol y PDP (9-(6-Fenil-2-oxohex-3-ilo)-2-(3,4-dimetoxibencil)-purin-6-ona). Un inhibidor selectivo de PDE3 incluye Anagrelida, Cilostazol, Enoximona, Inamrinona y Milrinona. Un inhibidor selectivo de PDE4 incluye Drotaverina, Ibudilast, Luteolin, Mesembrina, Piclamilast, Roflumilast y Rolipram. Un inhibidor selectivo de PDE5 incluye Avanafil, Dapiridamol, Icarin, 4-Metilpiperazina, Pirazolo Pirimidin-7-1, Sildenafil, Tadalafil, Udenafil y Vardenafil. Un inhibidor selectivo de PDE10 incluye papaverina.

[0066] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un fibrato. Los fibratos son una clase de ácidos carboxílicos anfipáticos con propiedades modificadoras del nivel de lípidos. Estos compuestos terapéuticos se usan para una variedad de trastornos metabólicos. Un uso no limitante es como agente anti-hiperlipidémico, donde puede reducir los niveles de, por ejemplo, triglicéridos y LDL, así como aumentar los niveles de HDL. Los ejemplos de un fibrato adecuado incluyen, sin limitación, Bezafibrato, Ciprofibrato, Clofibrato, Gemfibrozilo y Fenofibrato.

[0067] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser una estatina. Las estatinas (o inhibidores de la HMG-CoA reductasa) son una clase de compuestos terapéuticos utilizados para reducir los niveles de LDL y/o colesterol al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa, que desempeña un papel central en la producción de colesterol en el hígado. Para compensar la disminución de la disponibilidad de colesterol, se incrementa la síntesis de los receptores hepáticos de LDL, lo que resulta en una mayor eliminación de partículas de LDL de la sangre. Los ejemplos de una estatina adecuada incluyen, sin limitación, Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina y Simvastatina.

[0068] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un tocotrienol. Los tocotrienoles son otra clase de inhibidores de la reductasa HMG-CoA y pueden usarse para reducir los niveles de LDL y/o colesterol induciendo la regulación positiva del receptor de LDL hepático y/o disminuyendo los niveles plasmáticos de LDL. Los ejemplos de un tocotrienol adecuado incluyen, sin limitación, un γ -tocotrienol y un δ -ocotrienol.

[0069] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser una niacina. Las niacinas son una clase de compuestos terapéuticos con propiedades modificadoras del nivel de lípidos. Por ejemplo, una niacina puede reducir las LDL al inhibir selectivamente la hexaciglicerol aciltransferasa hepática 2, reducir la síntesis de triglicéridos y la secreción de VLDL a través de un receptor HM74 y HM74A o GPR109A. Estos compuestos terapéuticos se usan para una variedad de trastornos metabólicos. Un uso no limitante es como agente anti-hiperlipidémico, donde puede inhibir la descomposición de las grasas en el tejido adiposo. Debido a que la niacina bloquea la descomposición de las grasas, causa una disminución de los ácidos grasos libres en la sangre y, como consecuencia, disminuye la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y colesterol por el hígado. Al reducir los niveles de VLDL, una niacina también puede aumentar el nivel de HDL en la sangre. Los ejemplos de una niacina adecuada incluyen, sin limitación, Acipimox, Niacina, Nicotinamida y Vitamina B3.

[0070] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un secuestrante de ácidos biliares. Los secuestradores de ácidos biliares (también conocidos como resinas) son una clase de compuestos terapéuticos utilizados para unir ciertos componentes de la bilis en el tracto gastrointestinal. Interrumpen la circulación enterohepática de los ácidos biliares al secuestrarlos y evitar su reabsorción intestinal. Los secuestradores de ácidos biliares son particularmente efectivos para reducir el LDL y el colesterol al secuestrar los ácidos biliares que contienen colesterol liberados en el intestino y evitan su reabsorción del intestino. Además, un secuestrante de ácido biliar también puede elevar los niveles de HDL. Los ejemplos de un secuestrante de ácido biliar adecuado incluyen, sin limitación, colestiramina, colesvelam y colestipol.

[0071] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un inhibidor de la absorción de colesterol. Los inhibidores de la absorción de colesterol son una clase de compuestos terapéuticos que inhiben la absorción de colesterol del intestino. La disminución de la absorción de colesterol conduce a una regulación positiva de los receptores de LDL en la superficie de las células y a una mayor absorción de colesterol LDL en estas células, disminuyendo así los niveles de LDL en el plasma sanguíneo. Los ejemplos de un inhibidor de absorción de colesterol adecuado incluyen, sin limitación, Ezetimiba, un fitosterol, un esteroles y un estanol.

[0072] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un inhibidor de la absorción de grasa. Los inhibidores de la absorción de grasa son una clase de compuestos terapéuticos que inhiben la absorción de grasa del intestino. La disminución de la absorción de grasas reduce la ingesta calórica. En un aspecto, un inhibidor de la absorción de grasa inhibe la lipasa pancreática, una enzima que descompone los triglicéridos en el intestino. Los ejemplos de un inhibidor de absorción de grasa adecuado incluyen, sin limitación, Orlistat.

[0073] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser una amina simpaticomimética. Las aminas simpaticomiméticas son una clase de compuestos terapéuticos que imitan los efectos de las sustancias transmisoras del sistema nervioso simpático como las catecolaminas, la epinefrina (adrenalina), la noradrenalina y/o la dopamina. Una amina simpaticomimética puede actuar como un agonista α -adrenérgico, un agonista β -adrenérgico, un agonista dopaminérgico, un inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO) y un inhibidor de la COMT. Dichos compuestos terapéuticos, entre otras cosas, se usan para tratar el paro cardíaco, la presión arterial baja o incluso retrasar el parto

prematureo. Los ejemplos de una amina simpaticomimética adecuados incluyen, sin limitación, Clenbuterol, salbutamol, efedrina, pseudoefedrina, metanfetamina, anfetamina, fenilefrina, isoproterenol, dobutamina, metilfenidato, lisdexamfetamina, catina, catinona, metcatinona, cocaína, bencilpiperazina (BZP), metilendioxiprovalerona (MDPV), 4-metilaminorex, pemolina, fenmetrazina y propilhexedrina. Un agonista β -adrenérgico incluye fenilefrina, propilhexedrina y pseudoefedrina. Un agonista β -adrenérgico incluye clenbuterol, dobutamina, efedrina, isoproterenol y salbutamol. Un agonista dopaminérgico/norepinefrinérgico incluye cocaína (inhibidor de la recaptación de DA/NE), lisdexamfetamina (inhibidor de la recaptación de 5HT/DA/NE), metilfenidato (inhibidor de la recaptación de DA/NE) y metilendioxiprovalerona (inhibidor de la recaptación de DA/NE). Un agente de liberación de neurotransmisores incluye anfetamina (agente de liberación de DA/NE), bencilpiperazina (agente de liberación de DA/NE), catina (agente de liberación de DA/NE), catinona (agente de liberación de DA/NE), metanfetamina (agente de liberación de DA/NE), Metcatinona (agente de liberación de DA/NE), 4-metilaminorex (agente de liberación de DA/NE), pemolina, fenmetrazina (agente de liberación de DA/NE) y Fenetilamina (agente de liberación de DA/NE).

[0074] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un antagonista de receptor de rianodina. Los ejemplos de un antagonista del receptor de Rianodina incluyen, sin limitación, Azumoleno y Dantroleno.

[0075] Un compuesto terapéutico según la invención puede ser un medicamento contra el cáncer. Los ejemplos de un medicamento contra el cáncer adecuado incluyen, sin limitación, un agente alquilante, un antimetabolito, un alcaloide y terpenoide vegetal, un inhibidor de topoisomerasa y un antibiótico citotóxico. Un agente alquilante incluye carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, oxaliplatino y mecloretamina. Un antimetabolito incluye azatioprina y mercaptopurina. Un alcaloide y un terpenoide de plantas incluyen un alcaloide de Vinca como Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina y Vindesina, una podofilotoxina como Etopósido y Tenipósido, y un Taxano como Docetaxel y Ortataxel. Un inhibidor de topoisomerasa incluye un inhibidor de topoisomerasa tipo I como las camptotecinas, como, por ejemplo, Exatecan, Irinotecan, Lurtotecan, Topotecan, BNP 1350, CKD 602, DB 67 (AR67) y ST 1481, y un inhibidor de tipo II como una epipodofilotoxina tales como, por ejemplo, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y tenipósido. Un antibiótico citotóxico incluye una actinomicina como la actinomicina D, la bacitracina, la colistina (polimixina E) y la polimixina B, una antracenodiona como la mitoxantrona y la pixantrona, y una antraciclina como la bleomicina, la doxorubicina (adriamicina), la daunorubicina, la epiricina, la daunomicina, la daunomicina, plicamicina y valrubicina.

[0076] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser metformina, la curcumina, ácido glicirretínico, o 6-shogaol.

[0077] Un compuesto terapéutico según la invención puede ser un antibiótico. Los ejemplos de una amina simpaticomimética adecuada incluyen, sin limitación, isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.

[0078] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un fármaco anti-helmintos. Entre los ejemplos de un fármaco antihelmíntico adecuado se incluyen, sin limitación, Abamectina, un Aminoacetónitrilo como Monepantel, un Benzimidazol, Dietilcarbamazina, Ivermectina, Levamisol, Niclosamida, un Octadepsipeptido como Emodepsida, Ácido fosfónico (Metrifonato), praziquantel, un espiroindol como derquantel y pamoato de suramina pirantel. Un bencimidazol incluye albendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, tiabendazol y triclabendazol.

[0079] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un fármaco anti-malaria. Los ejemplos de un medicamento antipalúdico adecuado incluyen, sin limitación, amodiaquina, artemisinina, atovacuona, cloroquina, clindamicina, doxiciclina, halofantrina, mefloquina, primaquina, proguanil, pirimetamina, quinina y agentes relacionados como quinimax y quinidina, rufigallol y sulfonamida como la sulfadoxina y la sulfametoxipiridazina. Una artemisinina incluye arteeter, arteméter, artemisinina, artesunato y dihidroartemisinina.

[0080] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un agente anti-hiperlipidémico. Hay varias clases de agentes anti-hiperlipidémicos (también conocidos como agentes hipolipidémicos). Pueden diferir tanto en su impacto en el perfil de colesterol como en los efectos adversos. Por ejemplo, algunos pueden reducir la lipoproteína de baja densidad (LDL), mientras que otros pueden aumentar preferentemente la lipoproteína de alta densidad (HDL). Clínicamente, la elección de un agente dependerá del perfil de colesterol de un individuo, el riesgo cardiovascular de un individuo y/o las funciones hepáticas y renales de un individuo. Los ejemplos de un agente anti-hiperlipidémico adecuado incluyen, sin limitación, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la ECA, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un fibrato, una estatina, un tocotrienol, una niacina, un secuestrante de ácidos biliares (resina), una absorción de colesterol inhibidor, un inhibidor de la lipasa pancreática y una amina simpaticomimética.

[0081] Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un éster de un compuesto terapéutico. Un éster de un compuesto terapéutico aumenta el valor de logP en relación con el mismo compuesto terapéutico, pero sin la modificación del éster. Un grupo éster puede unirse a un compuesto terapéutico mediante, por ejemplo, un ácido carboxílico o un grupo funcional hidroxilo presente del compuesto terapéutico. Un éster de un compuesto terapéutico puede tener una mayor hidrofobicidad y, como tal, puede disolverse en un volumen reducido de disolvente descrito aquí. En algunos casos, un éster de un compuesto terapéutico puede combinarse directamente con un adyuvante descrito aquí, eliminando así la necesidad de un disolvente. Un éster de un compuesto terapéutico puede permitir la preparación de una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en situaciones en las que una forma

no esterificada del mismo compuesto terapéutico es inmisible en un disolvente descrito en el presente documento. Todavía se puede administrar un éster de un compuesto terapéutico de una manera que inhiba más eficazmente una respuesta proinflamatoria siempre que el compuesto se combine con un adyuvante descrito aquí. En una realización, se puede hacer reaccionar un compuesto terapéutico con éster etílico para formar un éster etílico del compuesto terapéutico.

[0082] Una composición farmacéutica de solución sólida descrita en este documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad suficiente para permitir la administración habitual de un individuo. En aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad de, por ejemplo, al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 30 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 55 mg, al menos 60 mg, al menos 65 mg, al menos 70 mg, al menos 75 mg, al menos 80 mg, al menos 85 mg, al menos 90 mg, al menos 95 mg o al menos 100 mg. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad de, por ejemplo, al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 50 mg, al menos 75 mg, al menos 100 mg, al menos 200 mg, al menos 300 mg, al menos 400 mg, al menos 500 mg, al menos 600 mg, al menos 700 mg, al menos 800 mg, al menos 900 mg, al menos al menos 1,000 mg, al menos 1,100 mg, al menos 1,200 mg, al menos 1,300 mg, al menos 1,400 mg o al menos 1,500 mg. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad de, por ejemplo, 5 mg a 100 mg, 10 mg a 100 mg, 50 mg a 150 mg, 100 mg a 250 mg, 150 mg a 350 mg, 250 mg a 500 mg, 350 mg a 600 mg, 500 mg a 750 mg, 600 mg a 900 mg, 750 mg a 1,000 mg, 850 mg a 1,200 mg, o 1,000 mg a 1,500 mg. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad de, por ejemplo, 10 mg a 250 mg, 10 mg a 500 mg, 10 mg a 750 mg, 10 mg a 1,000 mg, 10 mg a 1,500 mg, 50 mg a 250 mg, 50 mg a 500 mg, 50 mg a 750 mg, 50 mg a 1000 mg, 50 mg a 1500 mg, 100 mg a 250 mg, 100 mg a 500 mg, 100 mg a 750 mg, 100 mg a 1000 mg, 100 mg a 1500 mg, 200 mg a 500 mg, 200 mg a 750 mg, 200 mg a 1000 mg, 200 mg a 1500 mg, 5 mg a 1500 mg, 5 mg a 1000 mg, o de 5 mg a 250 mg.

[0083] La composición farmacéutica descrita en este documento comprende 5% a 55% en peso de uno o más compuestos terapéuticos.

[0084] En otros aspectos de esta realización, la concentración final de un compuesto terapéutico en una composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, al menos 0,00001 mg/ml, al menos 0,0001 mg/ml, al menos 0,001 mg/ml, al menos 0,01 mg/ml, al menos 0,1 mg/ml, al menos 1 mg/ml, al menos 10 mg/ml, al menos 25 mg/ml, al menos 50 mg/ml, al menos 100 mg/ml, al menos 200 mg/ml mL, al menos 500 mg/mL, al menos 700 mg/mL, al menos 1000 mg/mL, o al menos 1,200 mg/mL. En otros aspectos de esta realización, la concentración de un compuesto terapéutico divulgado aquí en la solución puede ser, por ejemplo, como máximo 1000 mg/mL, como máximo 1,100 mg/mL, como máximo 1,200 mg/mL, como máximo 1,300 mg/mL, como máximo 1,400 mg/ml, como máximo 1500 mg/ml, como máximo 2,000 mg/ml, como máximo 2,000 mg/ml o como máximo 3,000 mg/ml. En otros aspectos de esta realización, la concentración final de un compuesto terapéutico en una composición farmacéutica puede estar en un rango de, por ejemplo, 0,00001 mg/ml a 3,000 mg/ml, 0,0001 mg/ml a 3,000 mg/ml, 0,01 mg/ml a 3,000 mg/ml, 0,1 mg/ml a 3,000 mg/ml, 1 mg/ml a 3,000 mg/ml, 250 mg/ml a 3,000 mg/ml, 500 mg/ml a 3,000 mg/ml, 750 mg/ml a 3,000 mg/ml, 1000 mg/ml a 3,000 mg/ml, 100 mg/ml a 2,000 mg/ml, 250 mg/ml a 2,000 mg/ml, 500 mg/ml a 2,000 mg/ml, 750 mg/ml a 2,000 mg/ml, 1000 mg/ml a 2,000 mg/ml, 100 mg/ml a 1500 mg/ml, 250 mg/ml a 1500 mg/ml, 500 mg/ml a 1500 mg/ml, 750 mg/ml ml a 1500 mg/ml, 1000 mg/ml a 1500 mg/ml, 100 mg/ml a 1,200 mg/ml, 250 mg/ml a 1,200 mg/ml, 500 mg/ml a 1,200 mg/ml, 750 mg/mL a 1,200 mg/mL, 1000 mg/mL a 1,200 mg/mL, 100 mg/mL a 1000 mg/mL, 250 mg/mL a 1000 mg/mL, 500 mg/mL a 1000 mg/mL, 750 mg/mL ml a 1000 mg/ml, 100 mg/ml a 750 mg/ml, 250 mg/ml a 750 mg/ml, 500 mg/ml a 750 mg/ml, 100 mg/ml a 500 mg/ml, 250 mg/mL a 500 mg/ml, 0,00001 mg/ml a 0,0001 mg/ml, 0,00001 mg/ml a 0,001 mg/ml, 0,00001 mg/ml a 0,01 mg/ml, 0,00001 mg/ml a 0,1 mg/ml, 0,00001 mg/ml a 1 mg/ml, 0,001 mg/ml a 0,01 mg/ml, 0,001 mg/ml a 0,1 mg/ml, 0,001 mg/ml a 1 mg/ml, 0,001 mg/ml a 10 mg/ml, o 0,001 mg/ml a 100 mg/ml.

[0085] La composición de la presente invención comprende lípidos. Un lípido se puede definir ampliamente como una molécula pequeña hidrofóbica o anfifílica. La naturaleza anfifílica de algunos lípidos les permite formar estructuras como vesículas, liposomas o membranas en un ambiente acuoso. Ejemplos no limitativos de lípidos incluyen ácidos grasos, glicerolípidos, fosfolípidos, esfingolípidos, lípidos de esteroides, lípidos prenol, sacarolípidos y policétidos.

[0086] Un lípido útil en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria puede ser un graso farmacéuticamente aceptable de ácido. Un ácido graso comprende un ácido carboxílico con una cadena de hidrocarburo larga no ramificada que puede estar saturada o insaturada. Por lo tanto, la disposición confiere un ácido graso con un extremo polar hidrófilo y un extremo no polar hidrófobo que es insoluble en agua. La mayoría de los ácidos grasos naturales tienen una cadena de hidrocarburos de un número par de átomos de carbono, típicamente entre 4 y 24 carbonos, y pueden unirse a grupos funcionales que contienen oxígeno, halógenos, nitrógeno y azufre. Los ácidos grasos sintéticos o no naturales pueden tener una cadena de hidrocarburos de cualquier número de átomos de carbono entre 3 y 40 carbonos. Cuando existe un doble enlace, existe la posibilidad de una isomería geométrica cis o trans, que afecta significativamente la configuración molecular de la molécula. Los enlaces dobles cis provocan

que la cadena de ácidos grasos se doble, un efecto que es más pronunciado cuanto más enlaces dobles hay en una cadena. La mayoría de los ácidos grasos naturales tienen la configuración *cis*, aunque la forma *trans* existe en algunas grasas y aceites naturales y parcialmente hidrogenados. Los ejemplos de ácidos grasos incluyen, sin limitación, ácido capílico (8: 0), ácido pelargónico (9: 0), ácido cáprico (10: 0), ácido undecílico (11: 0), ácido láurico (12: 0), ácido tridecílico (13: 0), ácido mirístico (14: 0), ácido miristoleico (14: 1), ácido pentadecílico (15: 0), ácido palmítico (16: 0), ácido palmitoleico (16: 1), ácido sapiénico (16: 1), ácido margarico (17: 0), ácido esteárico (18: 0), ácido oleico (18: 1), ácido elaidico (18: 1), ácido vaccénico (18: 1), ácido linoleico (18: 2), ácido linoelaidico (18: 2), ácido α -linolénico (18: 3), ácido γ -linolénico (18: 3), ácido estearidónico (18: 4), ácido no adecíclico (19: 0), ácido araquídico (20: 0), ácido eicosenoico (20: 1), dihomogamma-ácido linolénico (20: 3), ácido hidromiel (20: 3), ácido araquidónico (20: 4), ácido eicosapentaenoico (20: 5), ácido heneicosílico (21: 0), ácido behénico (22: 0), ácido erúcico (22: 1), ácido docosahexaenoico (22: 6), ácido tricostílico (23: 0), ácido lignocérico (24: 0), ácido nervónico (24: 1), ácido pentacosílico (25: 0), ácido cerótico (26: 0), ácido heptacosílico (27: 0), ácido montánico (28: 0), ácido no cososílico (29: 0), ácido melísico (30: 0), ácido henatriacontílico (31: 0), ácido lacceroico (32: 0), ácido psílico (33: 0), ácido gédico (34: 0), ácido ceroplástico (35: 0) y ácido hexatriacontílico (36: 0).

[0087] En una realización, un lípido puede ser un ácido graso farmacéuticamente aceptable saturado o insaturado. En aspectos de esta realización, un ácido graso saturado o insaturado comprende, por ejemplo, al menos 8, al menos 10, al menos 12, al menos 14, al menos 16, al menos 18, al menos 20, al menos 22, al menos 24, al menos 26, al menos 28, o al menos 30 átomos de carbono. En otros aspectos de esta realización, un ácido graso saturado o insaturado comprende, por ejemplo, entre 4 y 24 átomos de carbono, entre 6 y 24 átomos de carbono, entre 8 y 24 átomos de carbono, entre 10 y 24 átomos de carbono, entre 12 y 24 átomos de carbono, entre 14 y 24 átomos de carbono, o entre 16 y 24 átomos de carbono, entre 4 y 22 átomos de carbono, entre 6 y 22 átomos de carbono, entre 8 y 22 átomos de carbono, entre 10 y 22 átomos de carbono, entre 12 y 22 átomos de carbono, entre 14 y 22 átomos de carbono, o entre 16 y 22 átomos de carbono, entre 4 y 20 átomos de carbono, entre 6 y 20 átomos de carbono, entre 8 y 20 átomos de carbono, entre 10 y 20 átomos de carbono, entre 12 y 20 átomos de carbono, entre 14 y 20 átomos de carbono, o entre 16 y 20 átomos de carbono. Si no está saturado, el ácido graso puede tener, por ejemplo, 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, o 6 o más dobles enlaces.

[0088] Un lípido útil en las composiciones farmacéuticas según la invención es una grasa dura farmacéuticamente aceptable. También conocida como "grasa sólida", lípido sólido a temperatura ambiente", o simplemente "grasa", una grasa dura incluye cualquier ácido graso que sea sólido a temperatura ambiente normal, como por ejemplo, 20°C. Las grasas consisten en un amplio grupo de compuestos que son generalmente solubles en disolventes orgánicos y generalmente insolubles en agua. Ejemplos de mezclas de grasas duras farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, una mezcla de uno o más glicerolípidos descritos en el presente documento, una mezcla de uno o más ésteres de ácido graso de glicol descritos en este documento, una mezcla de ésteres de ácidos grasos más poliéter descrita en el presente documento, una mezcla de más glicéridos descrita en este documento.

[0089] La grasa dura de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento es un glicerolípido farmacéuticamente aceptable. Glicerolípidos se componen principalmente de glicerol mono-, di- y trisustituidos. Un grupo de glicerolípidos son los glicéridos, donde uno, dos o los tres grupos hidroxilo de glicerol se esterifican cada uno usando un ácido graso descrito aquí para producir monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, respectivamente. En estos compuestos, cada grupo hidroxilo de glicerol puede estar esterificado por el mismo ácido graso o diferentes ácidos grasos. Además, los glicéridos pueden acetilarse para producir monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados y triglicéridos acetilados. En aspectos de esta realización, un monoglicérido puede incluir un ácido graso saturado o insaturado que tiene una longitud de carbonos de C_{12} - C_{24} . En otros aspectos de esta realización, un diglicérido puede incluir un ácido graso saturado o insaturado que tiene una longitud de carbonos de C_{12} - C_{24} , o dos ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C_{12} - C_{24} . En otros aspectos de esta realización, un triglicérido puede incluir un ácido graso saturado o insaturado que tiene una longitud de carbono de C_{12} - C_{24} , dos ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbono de C_{12} - C_{24} , o tres ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C_{12} - C_{24} .

[0090] El uno o más lípidos farmacéuticamente aceptables incluye una mezcla de mono-, di-, y/o triglicéridos que tienen un punto de 40°C a 50°C de fusión.

[0091] En otros aspectos de esta realización, una mezcla de lípidos farmacéuticamente aceptables incluye una mezcla de ésteres de ácidos grasos PEG que tienen un punto de fusión de, por ejemplo, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C, 40°C, 41°C, 43°C, 43°C, 44°C, 45°C, 45°C, 47°C, 48°C, 49°C, 50°C. En aspectos de esta realización, una mezcla de lípidos farmacéuticamente aceptables incluye una mezcla de ésteres de ácidos grasos PEG que tienen un punto de fusión de, por ejemplo, 30°C a 44°C, 30°C a 45°C, 30°C a 46°C, 30°C a 47°C, 30°C a 48°C, 30°C a 49°C, 30°C a 50°C, 32°C a 44°C, 32°C a 45°C, 32°C a 46°C, 32°C a 47°C, 32°C a 48°C, 32°C a 49°C, 32°C a 50°C, 34°C a 44°C, 34°C a 45°C, 34°C a 46°C, 34°C a 47°C, 34°C a 48°C, 34°C a 49°C, 34°C a 50°C, 36°C a 44°C, 36°C a 45°C, 36°C a 46°C, 36°C a 47°C, 36°C a 48°C, 36°C a 49°C, 36°C a 50°C, 38°C a 44°C, 38°C a 45°C, 38°C a 46°C, 38°C a 47°C, 38°C a 48°C, 38°C a 49°C, 38°C a 50°C, 40°C a 44°C, 40°C a 45°C, 40°C a 46°C, 40°C a 47°C, 40°C a 48°C, 40°C a 49°C, 40°C a 50°C, 42°C a 44°C, 42°C a 45°C, 42°C a 46°C, 42°C a 47°C, 42°C a 48°C, 42°C a 49°C, o 42°C a 50°C.

[0092] En otros aspectos de esta realización, una mezcla de lípidos farmacéuticamente aceptables incluye una mezcla de mono-, di- y/o triglicéridos y ésteres de ácidos grasos de PEG que tienen un punto de fusión, por ejemplo, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C, 40°C, 41°C, 43°C, 43°C, 44°C, 45°C, 45°C, 47°C, 48°C, 49°C, 50°C. En aspectos de esta realización, una mezcla de lípidos farmacéuticamente aceptables incluye una mezcla de mono-, di- y/o triglicéridos y ésteres de ácido graso PEG que tienen un punto de fusión de, por ejemplo, 30°C a 44°C, 30°C a 45°C, 30°C a 46°C, 30°C a 47°C, 30°C a 48°C, 30°C a 49°C, 30°C a 50°C, 32°C a 44°C, 32°C a 45°C, 32°C a 46°C, 32°C a 47°C, 32°C a 48°C, 32°C a 49°C, 32°C a 50°C, 34°C a 44°C, 34°C a 45°C, 34°C a 46°C, 34°C a 47°C, 34°C a 48°C, 34°C a 49°C, 34°C a 50°C, 36°C a 44°C, 36°C a 45°C, 36°C a 46°C, 36°C a 47°C, 36°C a 48°C, 36°C a 49°C, 36°C a 50°C, 38°C a 44°C, 38°C a 45°C, 38°C a 46°C, 38°C a 47°C, 38°C a 48°C, 38°C a 49°C, 38°C a 50°C, 40°C a 44°C, 40°C a 45°C, 40°C a 46°C, 40°C a 47°C, 40°C a 48°C, 40°C a 49°C, 40°C a 50°C, 42°C a 44°C, 42°C a 45°C, 42°C a 46°C, 42°C a 47°C, 42°C a 48°C, 42°C a 49°C, o 42°C a 50°C.

[0093] La composición de la solución farmacéutica sólida se reivindica comprende un lípido sólido de temperatura ambiente farmacéuticamente aceptable (grasa dura) en una cantidad de 30% a 75% en peso.

[0094] Mezclas comercialmente disponibles de glicerolípidos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, mantequilla de cacao, mezclas de PEG-6 estearato y etileno palmitoestearato de glicol y PEG-32 estearato (Tefose® 1500; Tefose® 63), mezclas de triceteareth-4 fosfato y palmitostearato de etilenglicol y palmitostearato de dietilenglicol (SEDEFOS® 75), mezclas de monoestearato de glicerol y estearato de PEG-75 (GELOT®), mezclas de alcohol cetílico y alcoholes grasos etoxilados (seteth-2-, steareth-20) (EMULCIRE®), mezclas de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados que tienen un punto de fusión de alrededor de 33°C (GELUCIRE® 33/01), mezclas de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados que tienen un punto de fusión de alrededor de 39°C (GELUCIRE® 39/01), mezclas de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados que tienen un punto de fusión de alrededor de 43°C (GELUCIRE® 43/01), mezclas de monoestearato de glicerol 40-55 (tipo I) y diglicéridos (GELEOL® Mono y Diglicéridos) y mezclas de triglicéridos de cadena media (LABRAFAC® Lipophile WL 1349).

[0095] Una grasa dura útil en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria puede ser un éster de ácido graso de glicol farmacéuticamente aceptable. Un éster de ácido graso de glicol farmacéuticamente aceptable puede ser un monoéster de un glicol, un diéster de un glicol o un triéster de un glicol. Un éster de ácido graso de glicol incluye, sin limitación, un éster de ácido graso de etilenglicol, un éster de ácido graso de dietilenglicol, un éster de ácido graso de propilenglicol y un éster de ácido graso de dipropileno. Los ejemplos no limitantes de ésteres de ácido graso de glicol incluyen, por ejemplo, etilenglicol caprilato, etilenglicol pelargonato, etilenglicol caprato, etilenglicol undecilato, etilenglicol laurato, etilenglicol tridecilato, etilenglicol miristato, etilenglicol miristolato, etilenglicol pentadecilato, etilenglicol palmitato, etilenglicol palmitoleato, etilenglicol sapienato, etilenglicol margarato, etilenglicol estearato, etilenglicol palmitoestearato, etilenglicol oleato, etilenglicol elaidato, etilenglicol vaccinato, etilenglicol linoleato, etilenglicol linoelaidato, etilenglicol α -linolenato, etilenglicol γ -linolenato, etilenglicol estearidonato, etilenglicol caprilocaprato de etilenglicol, caprilato de dietilenglicol, pelargonato de dietilenglicol, caprato de dietilenglicol, undecilato de dietilenglicol, laurato de dietilenglicol, tridecilato de dietilenglicol, miristato de dietilenglicol, miristolato de dietilenglicol, dietilenglicol palmitato, dietilenglicol palmitoleato, dietilenglicol sapienato, dietilenglicol margarato, dietilenglicol estearato, dietilenglicol palmitoestearato, dietilenglicol oleato, dietilenglicol elaidato, dietilenglicol vaccinato, dietilenglicol linoleato, dietilenglicol linoelaidato, dietilenglicol α -linolenato, dietilenglicol γ -linolenato, dietilenglicol estearidonato, dietilenglicol caprilocaprato, dietilenglicol dicaprilocaprato, propilenglicol caprilato, propileno glicol pelargonato, caprato de propilenglicol, propilenglicol undecilato, laurato de propilenglicol, propilenglicol tridecilato, propilenglicol miristato, propilenglicol miristolato, propilenglicol pentadecilato, palmitato de propilenglicol, palmitoleato de propilenglicol, sapienato de propilenglicol, margarato de propilenglicol, estearato de propilenglicol, palmitoestearato de propilenglicol, oleato de propilenglicol, elaidato de propilenglicol, vacunato de propilenglicol, propilenglicol linoleato, propilenglicol linoelaidato, propilenglicol α -linolenato, propilenglicol γ -linolenato, propilenglicol estearidonato, propilenglicol caprilocaprato, propilenglicol dicaprilocaprato, dipropilenglicol caprilato, pelargonato de dipropilenglicol, caprato, dipropilenglicol undecilato, dipropilenglicol laurato, dipropilenglicol tridecilato, dipropilenglicol miristato, dipropilenglicol miristolato, dipropilenglicol pentadecilato, dipropilenglicol palmitato, dipropilenglicol palmitoleato, dipropilenglicol sapienato, dipropilenglicol margarato, dipropilenglicol estearato, dipropilenglicol palmitoestearato, dipropilenglicol oleato, dipropilenglicol elaidato, dipropilenglicol vaccinato, dipropilenglicol linoleato, dipropilenglicol linoelaidato, dipropilenglicol α -linolenato, dipropilenglicol γ -linolenato, dipropilenglicol estearidonato, dipropilenglicol caprilocaprato, dipropilenglicol dicaprilocaprato, o cualquier combinación de los mismos.

[0096] Ésteres del ácido graso glicol comercialmente disponible farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, monopalmitoestearato de propilenglicol (MONOSTEOL®), dicaprilocaprato propilenglicol (PG Labrafac®), monolaurato de propilenglicol (tipo I) (LAUROGLYCOL® FCC), monolaurato de propilenglicol (tipo II) (LAUROGLYCOL® 90), monocaprilato de propilenglicol (tipo I) (CAPRYOL® PGM) y monocaprilato de propilenglicol (tipo II) (CAPRYOL® 90).

[0097] Una grasa dura útil en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria puede ser un éster de ácido graso de poliéter farmacéuticamente aceptable. Un éster de ácido graso de poliéter farmacéuticamente aceptable puede ser un éster de ácido mono-graso de un poliéter, un éster de ácido di-graso de un poliéter o un éster de ácido tri-graso de un poliéter. Un éster de ácido graso de poliéter incluye, sin limitación, un éster de ácido graso

PEG, un ácido graso de glicérido PEG, un glicérido de éster de ácido graso PEG, un éster de ácido graso PPG, un ácido graso de glicérido PPG y un glicérido de éster de ácido graso PPG. Un PEG o PPG puede ser una masa molecular de, por ejemplo, 5-20.000. Ejemplos no limitantes de ésteres de ácidos grasos de poliéter incluyen, por ejemplo, un PEG caprilato, un PEG pelargonato, un PEG caprato, un PEG undecilato, un PEG laurato, un PEG tridecilato, un PEG miristato, un PEG miristolato, un PEG pentadecilato, un palmitato de PEG, un palmitoleato de PEG, un sapienato de PEG, un margarato de PEG, un estearato de PEG, un palmitostearato de PEG, oleato de PEG, elaidato de PEG, vacunado de PEG, linoleato de PEG, linoelaidato de PEG, PEG α -linolenato, PEG γ -esteroideato de PEG, PEG caprilocaprato, PEG dicaprilocaprato, un PEG de glicérido caprilato, un PEG de glicérido pelargonato, un PEG de glicérido caprato, un PEG de glicérido undecilato, un PEG laurato de glicérido, un PEG de glicérido tridecilato, un PEG de glicérido miristato, un PEG de glicérido miristolato, un glicérido PEG pentadecilato, un palmitato de glicérido PEG, un palmitoleato de glicérido PEG, un sapienato de glicérido PEG, un margarato de glicérido PEG, un estearato de glicérido PEG, un estemitato de glicérido PEG, un oleato de glicérido PEG, un vacunato de glicérido PEG, un vacunato de glicerol PEG linoleato, PEG glicérido linoelaidato, PEG glicérido α -linolenato, PEG glicérido γ -linolenato, PEG glicérido estearidonato, PEG glicérido caprilocaprato, PEG glicérido dicaprilocaprato, un PEG capriiloil glicérido, un PEG pelargonato glicérido, PEG glicérido caprato, PEG glicérido undeciloil, un PEG glicérido lauroil, un PEG glicérido trideciloil, un PEG glicérido miristoil, un PEG glicérido miristoloil, un PEG glicérido pentadeciloil, un PEG glicérido palmitoil, un PEG glicérido palmitoleoil, un PEG glicérido sapienoil, un PEG glicérido margarilo, un PEG glicérido gárico, un PEG glicérido palmitostearoil, un PEG glicérido oleoil, un PEG glicérido elaidoil, un PEG glicérido vaccinoil, un PEG glicérido linoleoil, un PEG glicérido linoelaidoil, un PEG glicérido α -linolenoil, un PEG glicérido γ -linolenoil, un PEG glicérido estearidonoil, un PEG glicérido caprilocaproil, un PEG glicérido dicaprilocaproil, un PPG caprilato, un PPG pelargonato, un PPG caprato, un PPG undecilato, un laurato PPG, un tridecilato PPG, un miristato PPG, un miristolato PPG, un pentadecilato PPG, un palmitato PPG, un palmitoleato PPG, un sapienato PPG, un margarato PPG, un estearato PPG, un PPG palmitoestearato, un oleato de PPG, un elaidato PPG, un vaccinato PPG, un linoleato de PPG, un linoelaidato PPG, un PPG α -linolenato, un PPG γ -linolenato, un estearidonato PPG, un caprilocaprato PPG, un dicaprilocaprato PPG, un glicérido PPG caprilato, un pelargonato de glicérido PPG, un caprato de glicérido PPG, un undecilato de glicérido PPG, un laurato de glicérido PPG, un tridecilato de glicérido PPG, un miristato de glicérido PPG, un miristolato de glicérido PPG, un pentadecilato de glicérido PPG, un glicerol PPG, palmera de glicerol PPG palmitoleato, un PPG de glicérido sapienato, un PPG de glicérido margarato, un PPG estearato de glicérido, un PPG palmitoestearato de glicérido, un PPG de glicérido, oleato de un PPG de glicérido elaidato, un PPG de glicérido vaccinato, un PPG de glicérido linoleato, un PPG de glicérido linoelaidato, un PPG de glicérido α -linolenato, un PPG glicérido γ -linolenato, un PPG glicérido estearidonato, un PPG glicérido caprilocaprato, un PPG glicérido dicaprilocaprato, un PPG glicérido capriiloil, un PPG glicérido pelargonoil, un PPG glicérido caproil, un PPG glicérido undeciloil, un PPG glicérido lauroil, un PPG glicérido trideciloil, PPG glicérido miristoil, un PPG glicérido miristoloil, un PPG glicérido de pentadeciloil, un PPG glicérido de palmitoil, un PPG glicérido de palmitoleoil, un PPG glicérido de sapienoil, un PPG glicérido de margarilo, un PPG glicérido de estearoil, un PPG glicérido de palmitoestearoil, un PPG glicérido oleoil, un PPG glicérido elaidoil, un PPG glicérido vaccinoil, un PPG glicérido linoleoil, un PPG glicérido linoelaidoil, un PPG glicérido α -linolenoil, un PPG glicérido γ -linolenoil, un PPG glicérido estearidonoil, un PPG glicérido caprilocaproil, un PPG glicérido dicaprilocaproil, o cualquier combinación de los mismos.

[0098] Ésteres del ácido graso de poliéter farmacéuticamente aceptables comercialmente disponibles incluyen, sin limitación, caprilocaproilo macrogol-8 glicéridos (Labrasol®), PEG-8 cera de abejas (APIFIL®), lauroil macrogol-32 glicéridos (Gelucire 44/14), estearoil macrogol-32 glicéridos (GELUCIRE 50,13), linoleoil macrogol-6 glicéridos (LABRAFIL® M2125CS), oleoil macrogol-6 glicéridos (LABRAFIL® M1944CS) y lauroil macrogol-6 glicéridos (LABRAFIL® M2130CS).

[0099] Otro de los lípidos presentes en composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento es un lípido líquido a temperatura ambiente farmacéuticamente aceptable. También conocido como "grasa líquida", un lípido líquido a temperatura ambiente incluye cualquier ácido graso que sea líquido a temperatura ambiente normal, tal como, por ejemplo, 20°C. Los lípidos líquidos a temperatura ambiente comprenden un amplio grupo de compuestos que generalmente son solubles en solventes orgánicos y generalmente insolubles en agua. Los ejemplos de mezclas de lípidos líquidos a temperatura ambiente farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, una mezcla de uno o más ácidos grasos descritos aquí, una mezcla de una o más grasas parcialmente hidrolizadas y una mezcla de una o más grasas parcialmente hidrogenadas.

[0100] Un lípido líquido a temperatura ambiente farmacéuticamente aceptable incluye una grasa parcialmente hidrogenada farmacéuticamente aceptable. El proceso de hidrogenación agrega átomos de hidrógeno a los lípidos insaturados, eliminando los dobles enlaces y convirtiéndolos en lípidos parcial o completamente saturados. La hidrogenación parcial es una sustancia química en lugar de enzimática, que convierte una parte de los isómeros cis en lípidos transaturados en lugar de hidrogenarlos por completo. En la primera etapa de reacción, se agrega un hidrógeno, con el otro, el carbono insaturado de forma coordinada, se une al catalizador. El segundo paso es la adición de hidrógeno al carbono restante, produciendo un ácido graso saturado. El primer paso es reversible, de modo que el hidrógeno se reabsorbe en el catalizador y se forma nuevamente el doble enlace. El intermedio con solo un hidrógeno agregado no contiene doble enlace y puede rotar libremente. Por lo tanto, el doble enlace puede volver a formarse como cis o trans, de los cuales trans es favorecido, independientemente del material de partida.

[0101] Una composición farmacéutica de solución sólida descrita en el presente documento puede comprender un lípido líquido a temperatura ambiente en una cantidad suficiente para disolver un compuesto terapéutico descrito en el presente documento. Comprende un lípido líquido a temperatura ambiente en una cantidad de 1% a 30% en peso, 1% a 20% en peso, 1% a 10% en peso, 2% a 30% en peso, 2% a 20% en peso, 2% a 10% en peso, 4% a 30% en peso, 4% a 20% en peso, 4% a 10% en peso, 6% a 30% en peso, 6% a 20% en peso, 6% a 10% en peso, 8% a 30% en peso, 8% a 20% en peso, 8% a 15% en peso, o 8% a 12% en peso.

[0102] Los ejemplos de lípidos líquidos farmacéuticamente aceptables a temperatura ambiente incluyen monoglicéridos, que incluyen, sin limitación, monomiristoleato de glicerol, monopalmitoleato de glicerol, monosapienato de glicerol, monooolato de glicerol, monoelaidato de glicerol, monovaccenato de glicerol, monolinoleato de glicerol, monolinoelaidato de glicerol, monomeadato de glicerol, monoaraquidonato de glicerol, monoicosapentaenoato de glicerol, monoerucato de glicerol, monodocosahexaenoato de glicerol y mononervonato de glicerol.

[0103] Los lípidos líquidos a temperatura ambiente farmacéuticamente aceptables disponibles comercialmente incluyen, sin limitación, dibehenato de glicérido (COMPRITOL® 888), behenato de glicerol (COMPRITOL® E ATO), dipalmitostearato de glicerol (Biogapress Vegetal BM297ATO), diestearato de glicerol (tipo I) (PRECIROL® ATO 5) y monolinoleato de glicerol (MAISINE™ 35-1).

[0104] Los aspectos de la presente memoria descriptiva describen, en parte, un agente estabilizante. Un agente de estabilidad es un compuesto que interactúa con un ácido o base libre presente en un compuesto terapéutico descrito aquí para proteger las cargas, impidiendo así las interacciones iónicas entre el compuesto terapéutico/las matrices lipídicas evitando las alineaciones necesarias para formar una matriz cristalina de una composición en fase sólida.. Por lo tanto, un agente estabilizador previene la transición termodinámica de una composición a una fase sólida clásica o prolonga esta transición hasta tal punto que no ocurre. Los ejemplos de agentes de estabilidad incluyen un polímero líquido de glicol, un alcohol monohídrico, isosórbido dimetilo éter y dietilenglicol monoetilo éter (2-(2-etoxietoxi)etanol) (TRANSCUTOL®).

[0105] Una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente estabilizante en una cantidad suficiente para estabilizar el ácido o base libre presente en un compuesto terapéutico descrito en el presente documento. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente estabilizante en una cantidad de, por ejemplo, menos del 40% en peso, menos del 35% en peso, menos del 30% en peso, menos del 25% en peso, menos del 20% en peso, menos del 19% en peso, menos del 18% en peso, menos del 17% en peso, menos del 16% en peso, menos del 15% en peso, menos del 14% en peso, menos del 13% en peso, menos del 12% en peso, menos del 11% en peso, menos del 10% en peso, menos del 9% en peso, menos del 8% en peso, menos del 7% en peso, menos del 6% en peso, menos del 5% en peso, menos del 4% en peso, menos del 3% en peso, menos del 2% en peso o menos del 1%. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente estabilizante en una cantidad de, por ejemplo, 1% a 5% en peso, 1% a 7% en peso, 1% a 10% en peso, 1% hasta 12% en peso, 1% a 15% en peso, 1% a 18% en peso, 1% a 20% en peso, 2% a 5% en peso, 2% a 7% en peso, 2% a 10% en peso, 2% a 12% en peso, 2% a 15% en peso, 2% a 18% en peso, 2% a 20% en peso, 3% a 5% en peso, 3% a 7% en peso, 3% a 10% en peso, 3% a 12% en peso, 3% a 15% en peso, 3% a 18% en peso, 3% a 20% en peso, 4% a 5% en peso, 4% a 7% en peso, 4% a 10% en peso, 4% a 12% en peso, 4% a 15% en peso, 4% a 18% en peso, 4% a 20% en peso, 5% hasta 7% en peso, 5% a 10% en peso, 5% a 12% en peso, 5% a 15% en peso, 5% a 18% en peso, 5% a 20% en peso, 6% a 7% en peso, 6% a 10% en peso, 6% a 12% en peso, 6% a 15% en peso, 6% a 18% en peso, 6% a 20% en peso, 7% a 10% en peso, 7% a 12% por peso, 7% a 15% en peso, 7% a 18% en peso, 7% a 20% en peso, 8% a 10% en peso, 8% a 12% en peso, 8% a 15% en peso, 8% a 18% en peso, 8% a 20% en peso, 9% a 10% en peso, 9% a 12% en peso, 9% a 15% en peso, 9% a 18% en peso, 9% hasta 20% en peso, 10% a 12% en peso, 10% a 15% en peso, 10% a 18% en peso, o 10% a 20% en peso.

[0106] Un agente de estabilidad como se describe en el presente documento no es un disolvente ya que se usa en una cantidad que no da como resultado una disolución sustancial de un soluto. Como tal, el agente de estabilidad de la cantidad usada en una composición de solución sólida descrita en el presente documento da como resultado una disolución de no más del 85% de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento. En aspectos de esta realización, el agente de estabilidad de la cantidad usado en una composición de solución sólida descrita en el presente documento da como resultado, por ejemplo, no más del 80%, no más del 75%, no más del 70%, no más del 65%, no más del 60%, no más del 55%, no más del 50%, no más del 45%, no más del 40%, no más del 35%, no más del 30%, no más del 25%, no más del 20%, no más del 15%, no más del 10%, o no más del 5% de disolución de un compuesto terapéutico descrito aquí.

[0107] En la composición de la presente invención, está presente un polímero de glicol y puede comprender un polímero de PEG farmacéuticamente aceptable. Los polímeros PEG, también conocidos como polímeros de óxido de polietileno (PEO) o polímeros de polioxi-etileno (POE), se preparan por polimerización de óxido de etileno y están disponibles comercialmente en una amplia gama de pesos moleculares de 100 g/mol a 10.000.000 g/mol. Los polímeros PEG con una masa molecular baja son líquidos o sólidos de bajo punto de fusión, mientras que los polímeros

PEG de masa molecular más alta son sólidos. En un aspecto de esta realización, un polímero de PEG usado como agente de estabilidad es un polímero de PEG líquido. En aspectos de esta realización, un polímero PEG tiene un peso molecular de, por ejemplo, no más de 100 g/mol, no más de 200 g/mol, no más de 300 g/mol, no más de 400 g/mol, no más de 500 g/mol, no más de 600 g/mol, no más de 700 g/mol, no más de 800 g/mol, no más de 900 g/mol, o no más de 1000 g/mol.

[0108] Un polímero PEG incluye, sin limitación, PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 500, PEG 600, PEG 700, PEG 800, PEG 900, PEG 1000, PEG 1100, PEG 1200, PEG 1300, PEG 1400, PEG 1500, PEG 1600, PEG 1700, PEG 1800, PEG 1900, PEG 2000, PEG 2100, PEG 2200, PEG 2300, PEG 2400, PEG 2500, PEG 2600, PEG 2700, PEG 2800, PEG 2900, PEG 3000, PEG 3250, PEG 3350, PEG 3500, PEG 3750, PEG 4000, PEG 4250, PEG 4500, PEG 4750, PEG 5000, PEG 5500, PEG 6000, PEG 6500, PEG 7000, PEG 7500, PEG 8000, PEG 8500, PEG 9000, PEG 9500, PEG 10.000, PEG 11.000, PEG 12.000, PEG 13.000, PEG 14.000, PEG 15.000, PEG 16.000, PEG 17.000, PEG 18.000, PEG 19.000 o PEG 20.000.

[0109] En otra realización, un polímero de glicol puede comprender una sal farmacéuticamente aceptable de polímero de polipropilenglicol (PPG). Los polímeros PPG, también conocidos como polímeros de óxido de polipropileno (PPO) o polímeros de polioxipropileno (POP), se preparan por polimerización de óxido de propileno y están disponibles comercialmente en una amplia gama de pesos moleculares de 100 g/mol a 10.000.000 g/mol. Los polímeros PPG con una masa molecular baja son líquidos o sólidos de bajo punto de fusión, mientras que los polímeros PPG de una masa molecular más alta son sólidos. En un aspecto de esta realización, un polímero PPG usado como agente de estabilidad es un polímero PPG líquido. En aspectos de esta realización, un polímero PPG tiene un peso molecular de, por ejemplo, no más de 100 g/mol, no más de 200 g/mol, no más de 300 g/mol, no más de 400 g/mol, no más de 500 g/mol, no más de 600 g/mol, no más de 700 g/mol, no más de 800 g/mol, no más de 900 g/mol, o no más de 1000 g/mol.

[0110] Un polímero PPG incluye, sin limitación, PPG 100, PPG 200, PPG 300, PPG 400, PPG 500, PPG 600, PPG 700, PPG 800, PPG 900, PPG 1000, PPG 1100, PPG 1200, PPG 1300, PPG 1400, PPG 1500, PPG 1600, PPG 1700, PPG 1800, PPG 1900, PPG 2000, PPG 2100, PPG 2200, PPG 2300, PPG 2400, PPG 2500, PPG 2600, PPG 2700, PPG 2800, PPG 2900, PPG 3000, PPG 3250, PPG 3350, PPG 3500, PPG 3750, PPG 4000, PPG 4250, PPG 4500, PPG 4750, PPG 5000, PPG 5500, PPG 6000, PPG 6500, PPG 7000, PPG 7500, PPG 8000, PPG 8500, PPG 9000, PPG 9500, PPG 10.000, PPG 11.000, PPG 12.000, PPG 13.000, PPG 14.000, PPG 15.000, PPG 16.000, PPG 17.000, PPG 18.000, PPG 19.000, o PPG 20.000.

[0111] También se puede usar un alcohol monohidroxilado como agente de estabilidad. En aspectos de esta realización, el alcohol monohídrico puede ser, por ejemplo, un alcohol C₂₋₄, un alcohol C₁₋₄, un alcohol C₁₋₅, un alcohol C₁₋₇, un alcohol C₁₋₁₀, un alcohol C₁₋₁₅, o un alcohol C₁₋₂₀. Los ejemplos de un alcohol monohídrico incluyen, sin limitación, metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol y 1-hexadecanol.

[0112] Los aspectos de la presente memoria descriptiva revelan, en parte, un agente neutralizante. Un agente neutralizante es un compuesto que interactúa con un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento que es una sal para neutralizar las cargas iónicas producidas cuando el compuesto terapéutico se disuelve, impidiendo así las interacciones iónicas entre el compuesto terapéutico/matrices lipídicas evitando las alineaciones necesarias para formar una matriz cristalina de Una composición en fase sólida. Por lo tanto, un agente neutralizante evita la transición termodinámica de una composición a una fase sólida clásica o prolonga esta transición hasta tal punto que no ocurre. Los ejemplos de agentes neutralizantes incluyen ácidos grasos como se describe en el presente documento para fármacos de sal base y acetato de sodio o trietanolamina para fármacos de sal ácida.

[0113] La cantidad de agente neutralizante utilizada se basa en el grado de neutralización de carga deseado. Para la neutralización completa, se agrega a la formulación un equivalente molar de agente neutralizante con respecto al compuesto terapéutico. Para la neutralización parcial, se agrega menos de un equivalente molar. La neutralización parcial es ventajosa para producir una formulación de liberación sostenida. Tras la administración, una porción del compuesto terapéutico se pone inmediatamente a disposición del cuerpo (biodisponibilidad instantánea) mientras que la biodisponibilidad de otra porción se retrasa hasta que el agente neutralizante neutraliza el compuesto terapéutico. También se puede agregar un agente neutralizante en una cantidad excesiva, es decir, más de un equivalente molar en relación con el compuesto terapéutico. Además de neutralizar el fármaco salino, las cantidades excesivas de agente neutralizante también pueden permitir ajustes en el punto de fusión de la composición de solución sólida.

[0114] En aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente neutralizante en una cantidad de, por ejemplo, al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 30 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 55 mg, al menos 60 mg, al menos 65 mg, al menos 70 mg, al menos 75 mg, al menos 80 mg, al menos 85 mg, al menos 90 mg, al menos 95 mg o al menos 100 mg. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente neutralizante en una cantidad de, por ejemplo, al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 50 mg, al menos 75 mg, al menos 100 mg, al menos 200 mg, al menos 300 mg, al menos 400 mg, al menos 500 mg, al menos 600 mg, al menos 700 mg, al menos 800 mg, al menos 900 mg, al menos al menos 1000 mg, al menos 1.100 mg, al

menos 1,200 mg, al menos 1,300 mg, al menos 1,400 mg o al menos 1500 mg. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente neutralizante en una cantidad de, por ejemplo, 5 mg a 100 mg, 10 mg a 100 mg, 50 mg a 150 mg, 100 mg a 250 mg, 150 mg a 350 mg, 250 mg a 500 mg, 350 mg a 600 mg, 500 mg a 750 mg, 600 mg a 900 mg, 750 mg a 1000 mg, 850 mg a 1,200 mg, o 1000 mg a 1500 mg. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente neutralizante en una cantidad de, por ejemplo, 10 mg a 250 mg, 10 mg a 500 mg, 10 mg a 750 mg, 10 mg a 1000 mg, 10 mg a 1500 mg, 50 mg a 250 mg, 50 mg a 500 mg, 50 mg a 750 mg, 50 mg a 1000 mg, 50 mg a 1500 mg, 100 mg a 250 mg, 100 mg a 500 mg, 100 mg a 750 mg, 100 mg a 1000 mg, 100 mg a 1500 mg, 200 mg a 500 mg, 200 mg a 750 mg, 200 mg a 1000 mg, 200 mg a 1500 mg, 5 mg a 1500 mg, 5 mg a 1000 mg, o de 5 mg a 250 mg.

[0115] En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente neutralizante en una cantidad de, por ejemplo, menos del 90% en peso, menos del 80% en peso, menos del 70% en peso, menos del 65% en peso, menos del 60% en peso, menos del 55% en peso, menos del 50% en peso, menos del 45% en peso, menos del 40% en peso, menos del 35% en peso, menos del 30% en peso, menos del 25% en peso, menos del 20% en peso, menos del 15% en peso, menos del 10% en peso, menos del 5% en peso o menos del 1% en peso. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente neutralizante en una cantidad de, por ejemplo, 1% a 90% en peso, 1% a 80% en peso, 1% a 75% en peso, 1% a 70% en peso, 1% a 65% en peso, 1% a 60% en peso, 1% a 55% en peso, 1% a 50% en peso, 1% a 45% en peso, 1% a 40% en peso, 1% a 35% en peso, 1% a 30% en peso, 1% a 25% en peso, 1% a 20% en peso, 1% a 15% en peso, 1% a 10% en peso, 1% a 5% en peso, 2% a 50% en peso, 2% a 40% en peso, 2% a 30% en peso, 2% a 20% en peso, 2% a 10% en peso, 4% a 50% en peso, 4% a 40% en peso, 4% a 30% en peso, 4% a 20% en peso, 4% a 10% en peso, 6% a 50% en peso, 6% hasta 40% en peso, 6% a 30% en peso, 6% a 20% en peso, 6% a 10% en peso, 8% a 50% en peso, 8% a 40% en peso, 8% a 30% en peso, 8% a 20% en peso, 8% a 15% en peso, o 8% a 12% en peso.

[0116] En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente neutralizante en una cantidad de, por ejemplo, 0,1% a 45% en peso, 0,1% a 40% en peso, 0,1% a 35% en peso, 0,1% a 30% en peso, 0,1% a 25% en peso, 0,1% a 20% en peso, 0,1% a 15% en peso, 0,1% a 10% en peso, 0,1% a 5% en peso, 1% a 45% en peso, 1% a 40% en peso, 1% a 35% en peso, 1% a 30% en peso, 1% a 25% en peso, 1% a 20% en peso, 1% a 15% en peso, 1% a 10% en peso, 1% a 5% en peso, 5% a 45% en peso, 5% a 40% en peso, 5% a 35% en peso, 5% a 30% en peso, 5% a 25% en peso, 5% a 20% en peso, 5% a 15% en peso, 5% a 10% en peso, 10% a 45% en peso, 10% a 40% en peso, 10% a 35% en peso, 10% a 30% en peso, 10% a 25% en peso, 10% a 20% en peso, 10% a 15% en peso, 15% a 45% en peso, 15% a 40% en peso, 15% a 35% en peso, 15% a 30% en peso, 15% a 25% en peso, 15% a 20% en peso, 20% a 45% en peso, 20% a 40% en peso, 20% a 35% en peso, 20% a 30% en peso, 20% a 25% en peso, 25% a 45% en peso, 25% a 40% en peso, 25% a 35% en peso, o 25% a 30% en peso.

[0117] Una composición farmacéutica según la invención puede incluir opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable que facilita el procesamiento de un ingrediente activo en composiciones farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, el término "vehículo farmacológicamente aceptable" es sinónimo de "vehículo farmacológico" y significa cualquier vehículo que no tenga sustancialmente ningún efecto perjudicial a largo plazo o permanente cuando se administra y abarca términos tales como "vehículo farmacológicamente aceptable, estabilizador, diluyente, aditivo, auxiliar o excipiente". Tal portador generalmente es mezclado con un compuesto activo o permitido diluir o encerrar el compuesto activo y puede ser un agente sólido, semisólido o líquido. Se entiende que los ingredientes activos pueden ser solubles o pueden administrarse como una suspensión en el vehículo o diluyente deseado. Se puede usar cualquiera de una variedad de vehículos farmacéuticamente aceptables que incluyen, sin limitación, medios acuosos tales como, por ejemplo, agua, solución salina, glicina, ácido hialurónico y similares; vehículos sólidos tales como, por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares; solventes; medios de dispersión; recubrimientos; agentes antibacterianos y antifúngicos; agentes isotónicos y retardantes de la absorción; o cualquier otro ingrediente inactivo. La selección de un vehículo farmacológicamente aceptable puede depender del modo de administración. Excepto en la medida en que cualquier vehículo farmacológicamente aceptable sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en composiciones farmacéuticamente aceptables. Se pueden encontrar ejemplos no limitativos de usos específicos de dichos vehículos farmacéuticos en formas de dosificación farmacéutica y sistemas de administración de fármacos (Howard C. Ansel y otros, eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7ª ed. 1999); REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20ª ed. 2000); Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman et al., Eds., McGraw-Hill Professional, 10ª edición, 2001); y Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe et al., APhA Publications, cuarta edición, 2003).

[0118] Una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede incluir opcionalmente, sin limitación, otros componentes farmacéuticamente aceptables (o componentes farmacéuticos), incluyendo, sin limitación, tampones, conservantes, ajustadores de tonicidad, sales, antioxidantes, agentes de ajuste de la osmolalidad, sustancias fisiológicas, sustancias farmacológicas, agentes de carga, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes o aromatizantes, y similares. Se pueden usar diversos tampones y medios para ajustar el pH

para preparar una composición farmacéutica descrita en este documento, siempre que la preparación resultante sea farmacéuticamente aceptable. Tales tampones incluyen, sin limitación, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato, solución salina tamponada neutra, solución salina tamponada con fosfato y tampones de borato. Se entiende que los ácidos o bases pueden usarse para ajustar el pH de una composición según sea necesario. Los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. Los conservantes útiles incluyen, sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurio, nitrato fenilmercurio, una composición de oxícloro estabilizado y quelantes, tales como, por ejemplo, DTPA o DTPA-bisamida, calcio DTPA y CaNaDTPA-bisamida. Los ajustadores de la tonicidad útiles en una composición farmacéutica incluyen, sin limitación, sales tales como, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol o glicerina y otros ajustadores de tonicidad farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede proporcionarse como una sal y puede formarse con muchos ácidos, que incluyen pero no se limitan a, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en agua u otros disolventes protónicos que son las formas de base libre correspondientes. Se entiende que estas y otras sustancias conocidas en la técnica de la farmacología pueden incluirse en una composición farmacéutica.

[0119] La composición farmacéutica descrita en este documento es sólida a temperatura ambiente. La composición farmacéutica descrita tiene una temperatura de punto de fusión de 30°C o más, 31°C o más, 32°C o más, 33°C o más, 34°C o más, 35°C o más, 36°C o mayor, o 37°C o mayor. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita tiene una temperatura de punto de fusión en el intervalo de 30°C a 32°C, 31°C a 33°C, 32°C a 34°C, 33°C a 35°C, 34°C a 36°C, o 35°C a 37°C. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita tiene una temperatura de punto de fusión en el intervalo de 30°C a 34°C, 32°C a 36°C, o 34°C a 38°C.

[0120] También se describe en el presente documento, pero no se reivindica, un método para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende los pasos de a) poner en contacto un compuesto terapéutico descrito en este documento con uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente en condiciones que permiten el compuesto terapéutico disolverse en uno o más lípidos; y b) poner en contacto la solución de compuesto/lípido con uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente descritos aquí en condiciones que permiten la formación de una composición de solución sólida.

[0121] Un método descrito en este documento comprende las etapas de a) poner en contacto un compuesto terapéutico descrito en este documento con uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente y uno o más agentes estabilizadores en condiciones que permiten que el compuesto terapéutico se disuelva en uno o más lípidos; y b) poner en contacto la solución de compuesto/lípido con uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente descritos aquí en condiciones que permiten la formación de una composición de solución sólida.

[0122] Un método descrito en este documento comprende los pasos de a) poner en contacto un compuesto terapéutico descrito en este documento con uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente y uno o más agentes neutralizantes en condiciones que permiten el compuesto terapéutico para disolver en uno o más lípidos; y b) poner en contacto la solución de compuesto/lípido con uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente descritos aquí en condiciones que permiten la formación de una composición de solución sólida.

[0123] Un método divulgado en el presente documento comprende las etapas de a) poner en contacto un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento con uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente, uno o más agentes estabilizadores y uno o más agentes neutralizantes en condiciones que permiten que el compuesto terapéutico se disuelva en el uno o más lípidos; y b) poner en contacto la solución de compuesto/lípido con uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente descritos aquí en condiciones que permiten la formación de una composición de solución sólida.

[0124] El método descrito en este documento se lleva a cabo bajo condiciones que permiten que el compuesto terapéutico se disuelva en otros componentes. Un método divulgado en el presente documento puede llevarse a cabo a una temperatura suficiente para disolver el compuesto terapéutico en uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente, y/o uno o más agentes estabilizadores, y/o uno o más agentes neutralizantes para crear una solución. Además, un método descrito aquí comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico descrito aquí a una temperatura de, por ejemplo, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C, 70°C, o 75°C. Además, un método divulgado en el presente documento comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento a una temperatura de, por ejemplo, al menos 40°C, al menos 45°C, al menos 50°C, al menos 55°C, al menos 60°C, al menos 65°C, al menos 70°C o al menos 75°C. Además, un método divulgado en el presente documento comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento a una temperatura de, por ejemplo, como máximo 40°C, como máximo 45°C, como máximo 50°C, como máximo 55°C, como máximo 60°C, como máximo 65°C, como máximo 70°C o como máximo 75°C. Además, un método descrito en este documento comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico descrito en este documento a una temperatura de, por ejemplo, 40°C a 45°C, 40°C a 50°C, 40°C a 55°C, 40°C a 60°C, 40°C a 65°C, 40°C a 70°C, 40°C a 75°C, 45°C a 50°C, 45°C a 55°C, 45°C a 60°C, 45°C a 65°C, 45°C a 70°C, 45°C a 75°C, 50°C a 55°C, 50°C a 60°C, 50°C a 65°C, 50°C a 70°C, 50°C a 75°C, 55°C a 60°C, 55°C a 65°C, 55°C a 70°C, 55°C a 75°C, 60°C a 65°C, 60°C a 70°C, 60°C a 75°C, 65°C a 70°C, 65°C a 75°C o 70°C a 75°C.

[0125] Un método descrito en este documento puede llevarse a cabo a una temperatura suficiente para incorporar uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente en la solución que comprende el compuesto terapéutico. Además, un método descrito aquí comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico descrito aquí a una temperatura de, por ejemplo, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C, 70°C, o 75°C para incorporar uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente. Además, un método divulgado en el presente documento comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento a una temperatura de, por ejemplo, como máximo 40°C, como máximo 45°C, como máximo 50°C, como máximo 55°C, como máximo 60°C, como máximo 65°C, como máximo 70°C, o como máximo 75°C para incorporar uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente. Además, un método descrito en este documento comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico descrito en este documento a una temperatura de, por ejemplo, 40°C a 45°C, 40°C a 50°C, 40°C a 55°C, 40°C a 60°C, 40°C a 65°C, 40°C a 70°C, 40°C a 75°C, 45°C a 50°C, 45°C a 55°C, 45°C a 60°C, 45°C a 65°C, 45°C a 70°C, 45°C a 75°C, 50°C a 55°C, 50°C a 60°C, 50°C a 65°C, 50°C a 70°C, 50°C a 75°C, 55°C a 60°C, 55°C a 65°C, 55°C a 70°C, 55°C a 75°C, 60°C a 65°C, 60°C a 70°C, 60°C a 75°C, 65°C a 70°C, 65°C a 75°C, o 70°C a 75°C en orden para incorporar uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente.

[0126] Los aspectos de la presente memoria descriptiva describen, en parte, poner en contacto un compuesto terapéutico descrito en este documento con uno o más lípidos. En aspectos de esta realización, uno o más lípidos incluyen uno, dos, tres, cuatro o cinco lípidos diferentes descritos aquí. En otros aspectos de esta realización, uno o más lípidos incluyen dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más lípidos diferentes descritos aquí. En otros aspectos de esta realización, uno o más lípidos incluyen uno a cinco lípidos diferentes descritos aquí, dos a cinco lípidos diferentes descritos aquí, tres a cinco lípidos diferentes descritos aquí, uno a cuatro lípidos diferentes descritos aquí, dos a cuatro lípidos diferentes divulgados aquí, o dos o tres lípidos diferentes divulgados aquí.

[0127] En otros aspectos de esta realización, uno o más lípidos incluyen uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente y uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente. En aspectos de esta realización, uno o más lípidos incluyen una, dos, tres, cuatro o cinco grasas duras diferentes descritas en este documento y uno, dos, tres, cuatro o cinco lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes descritos en este documento. En otros aspectos de esta realización, uno o más lípidos incluyen dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más lípidos sólidos a temperatura ambiente diferentes descritos aquí y dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes descritos aquí. En otros aspectos de esta realización, uno o más lípidos incluyen una a cinco grasas duras diferentes descritas en el presente documento, dos a cinco lípidos sólidos a temperatura ambiente diferentes descritos en el presente documento, tres a cinco lípidos sólidos a temperatura ambiente diferentes descritos en el presente documento, una a cuatro temperaturas ambiente diferentes lípidos sólidos descritos en este documento, dos a cuatro lípidos sólidos a temperatura ambiente diferentes descritos en el presente documento, o dos a tres lípidos sólidos a temperatura ambiente diferentes descritos en el presente documento y uno a cinco lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes descritos en el presente documento, dos a cinco lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes descritos en el presente documento, tres a cinco lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes descritos aquí, uno a cuatro lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes revelados aquí, dos a cuatro lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes revelados aquí, o dos a tres lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes revelados en este documento.

[0128] Un método descrito en este documento puede usar un lípido sólido a temperatura ambiente y un lípido líquido a temperatura ambiente en una relación de lípido sólido: lípido líquido de, por ejemplo, al menos 1:1, al menos 2:1, al menos 3:1, al menos 4:1, al menos 5:1, al menos 6:1, al menos 7:1, al menos 8:1, al menos 9:1, al menos 10:1, al menos 15:1, o al menos 20:1. En otros aspectos de esta realización, el método descrito aquí puede usar un lípido sólido a temperatura ambiente y un lípido líquido a temperatura ambiente en una relación de lípido sólido: lípido líquido de, por ejemplo, 1:1 a 20:1, 5:1 a 20:1, 2:1 a 15:1, 5:1 a 15:1, 4:1 a 12:1, o 6:1 a 10:1.

[0129] Un método descrito en este documento puede usar una pluralidad de lípidos sólidos a temperatura ambiente y una pluralidad de lípidos líquidos a temperatura ambiente en una relación de lípido sólido total: lípido líquido total de, por ejemplo, al menos 1:1, al menos 2:1, al menos 3:1, al menos 4:1, al menos 5:1, al menos 6:1, al menos 7:1, al menos 8:1, al menos 9:1, al menos 10:1, al menos al menos 15:1, o al menos 20:1. En otros aspectos de esta realización, el método descrito en el presente documento puede usar una pluralidad de lípidos sólidos a temperatura ambiente y una pluralidad de lípidos líquidos a temperatura ambiente en una relación de lípido sólido total: lípido líquido total de, por ejemplo, 1:1 a 20:1, 5:1 a 20:1, 2:1 a 15:1, 5:1 a 15:1, 4:1 a 12:1, o 6:1 a 10:1.

[0130] El contacto de un compuesto terapéutico y uno o más lípidos puede comprender mezclar, por ejemplo, mediante agitación, inversión, sonicación o agitación vorticial. La mezcla se puede llevar a cabo, por ejemplo, al menos 1 segundo, al menos 5 segundos, al menos 10 segundos, al menos 20 segundos, al menos 30 segundos, al menos 45 segundos, al menos 60 segundos o más, hasta que el El compuesto terapéutico se disuelve completamente en la mezcla de lípidos/polímeros de glicol.

[0131] Los aspectos de la presente memoria descriptiva describen, en parte, poner en contacto la solución de compuesto/lípido con uno o más polímeros de glicol descritos aquí.

5 **[0132]** El método descrito en este documento se lleva a cabo bajo condiciones que permiten la solidificación de una composición de solución sólida. Además, el método puede llevarse a cabo a una temperatura suficiente para enfriar la composición a una temperatura en donde la solución se solidifica.

10 **[0133]** En ciertos métodos descritos en este documento, se puede usar una etapa de enfriamiento rápido para reducir la temperatura de una composición farmacéutica descrita en el presente documento después de su formación. Por ejemplo, se puede usar una etapa de enfriamiento rápido en procedimientos en los que se usan temperaturas superiores a la temperatura ambiente para permitir que un compuesto terapéutico se disuelva completamente en el disolvente farmacéuticamente aceptable y/o para permitir que la solución que comprende el compuesto terapéutico forme la composición farmacéutica. En aspectos de este método, un paso de enfriamiento rápido produce una disminución de la temperatura de, por ejemplo, 30°C en 20 minutos, 25°C en 20 minutos, 20°C en 20 minutos, 15°C en 20 minutos, 30°C en 15 minutos, 25°C en 15 minutos, 20°C en 15 minutos, 15°C en 15 minutos, 30°C en 10 minutos, 25°C en 10 minutos, 20°C en 10 minutos, 15°C en 10 minutos, 30°C en 5 minutos, 25°C en 5 minutos, 20°C en 5 minutos, 15°C en 5 minutos. En otros aspectos de esta realización, una etapa de enfriamiento rápido da como resultado una disminución de la temperatura de, por ejemplo, 20°C a 30°C en 20 minutos, 20°C a 30°C en 15 minutos, 20°C a 30°C en 10 minutos, 20°C a 30°C en 5 minutos, 15°C a 25°C en 20 minutos, 15°C a 25°C en 15 minutos, 15°C a 25°C en 10 minutos, 15°C a 25°C en 5 minutos, 10°C a 20°C en 20 minutos, 10°C a 20°C en 15 minutos, 10°C a 20°C en 10 minutos, o 10°C a 20°C en 5 minutos.

25 **[0134]** En otros aspectos de este método, un paso de enfriamiento rápido da como resultado una disminución de la temperatura de, por ejemplo, 2,0°C/minuto, 1,9°C/minuto, 1,8°C/minuto, 1,7°C/minuto, 1,6°C/minuto, 1,5°C/minuto, 1,4°C/minuto, 1,3°C/minuto, 1,2°C/minuto, 1,1°C/minuto, 1,0°C/minuto, 0,9°C/minuto, 0,8°C/minuto, 0,7°C/minuto, 0,6°C/minuto, 0,5°C/minuto, 0,4°C/minuto, 0,3°C/minuto, 0,2°C/minuto o 0,1°C/minuto. En otros aspectos de este método, una etapa de enfriamiento rápido da como resultado una disminución de la temperatura de, por ejemplo, 0,1°C a 0,4°C/minuto, 0,2°C a 0,6°C/minuto, 0,4°C a 0,8°C/minuto, 0,6°C a 1,0°C/minuto, 0,8°C a 1,2°C/minuto, 1,0°C a 1,4°C/minuto, 1,2°C a 1,6°C/minuto, 1,4°C a 1,8°C/minuto, 1,6°C a 2,0°C/minuto, 0,1°C a 0,5°C/minuto, 0,5°C a 1,0°C/minuto, 1,0°C a 1,5°C/minuto, 1,5°C a 2,0°C/minuto, 0,5°C a 1,5°C/minuto, o 1,0°C a 2,0°C/minuto.

35 **[0135]** Una formulación descrita en este documento como resultado la formación de una solución sólida de los lípidos y compuesto terapéutico. Dichas formulaciones no forman emulsiones liposomales y/o partículas micelulares y/o cualquier otro tipo de composiciones multifásicas. Además, tales formulaciones no requieren un solvente hidrofílico, tal como, por ejemplo, agua o una solución tamponada. Como tal, una composición farmacéutica descrita en el presente documento no necesita formularse con un disolvente hidrófilo. En una realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable.

40 **[0136]** La cantidad de un compuesto terapéutico, lípido líquido a temperatura ambiente, lípido sólido (grasa dura) a temperatura ambiente, agente estabilizante y agente neutralizante usado en el método descrito aquí puede ser en cualquier cantidad deseada. Los factores utilizados para determinar la cantidad de cada componente utilizado incluyen, sin limitación, la cantidad final del compuesto terapéutico deseado en la composición farmacéutica, la concentración deseada de un compuesto terapéutico en la solución, la hidrofobicidad del compuesto terapéutico, la lipofobia del agente terapéutico compuesto, la cantidad final de una composición farmacéutica deseada, y las condiciones utilizadas para producir la composición farmacéutica en solución sólida.

50 **[0137]** En una realización, una composición farmacéutica comprende a) uno o más compuestos terapéuticos que comprenden 5% a 55% en peso de la composición farmacéutica; b) uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente que son sólidos a 20°C que comprenden 30% a 75% en peso de la composición farmacéutica; c) uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente que son líquidos a 20°C que comprenden del 1% al 30% en peso de la composición farmacéutica; en donde cuando el uno o más compuestos terapéuticos es un compuesto terapéutico que tiene un ácido o base libre con un logP de 2,2 a 3,0, uno o más agentes estabilizadores que comprenden un están presentes polímeros de glicol líquido, en donde cuando el uno o más compuestos terapéuticos es una sal de compuesto terapéutico con un logP de 2,2 o menos, uno o más agentes neutralizantes están presentes, en donde la composición farmacéutica de solución sólida tiene un punto de fusión de 30°C o mayor, y en donde uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente tienen un punto de fusión de 40°C a 50°C y comprenden uno o más glicerolípidos, y en donde uno o más glicerolípidos comprenden un triglicérido con un ácido graso saturado o insaturado que tiene una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, dos ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, o tres ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, pero no comprende un solvente hidrofílico farmacéuticamente aceptable.

65 **[0138]** En una realización, una composición farmacéutica comprende a) uno o más compuestos terapéuticos que comprenden 5% a 55% en peso de la composición farmacéutica; b) uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente que son sólidos a 20°C que comprenden 30% a 75% en peso de la composición farmacéutica; c) uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente que son líquidos a 20°C que comprenden del 1% al 30% en peso de la composición

farmacéutica; en donde cuando el uno o más compuestos terapéuticos es un compuesto terapéutico que tiene un ácido o base libre con un logP de 2,2 a 3,0, uno o más agentes estabilizadores que comprenden un polímero de glicol líquido están presentes, en donde cuando uno o más compuestos terapéuticos es la sal de compuesto terapéutico con un logP de 2,2 o menos, uno o más agentes neutralizantes están presentes, en donde la composición farmacéutica de solución sólida tiene un punto de fusión de 30°C o más, y en donde uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente tienen un punto de fusión de 40°C a 50°C y comprenden uno o más glicerolípidos, y en donde el uno o más glicerolípidos comprenden un triglicérido con un ácido graso saturado o insaturado que tiene una longitud de carbono de C₁₂-C₂₄, dos ácidos grasos saturados o insaturados, cada uno con una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, o tres ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, y uno o más agentes estabilizantes, pero no comprende un solvente hidrofílico farmacéuticamente aceptable. En aspectos de esta realización, una composición farmacéutica en solución sólida comprende un compuesto terapéutico, un lípido sólido o grasa dura a temperatura ambiente, un lípido líquido a temperatura ambiente y un polímero de glicol líquido y/o un alcohol monohidroxilado, y/o isosórbido dimetilo éter, y/o dietilenglicol monoetilo éter (2-(2-etoxietoxi)etanol), pero no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica en solución sólida comprende un compuesto terapéutico, una mezcla de triglicéridos, una mezcla de monoglicéridos y un polímero de PEG líquido y/o un alcohol monohidroxilado C₁-C₅ y/o isosórbido dimetilo éter, y/o dietilenglicol monoetilo éter (2-(2-etoxietoxi)etanol), pero no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica comprende un compuesto terapéutico, GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados, MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido y un polímero PEG líquido y/o un alcohol monohidroxilado C₁-C₅ y/o isosórbido dimetilo éter, y/o dietilenglicol monoetilo éter (2-(2-etoxietoxi)etanol), pero no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable.

[0139] Una composición de solución sólida descrita en este documento comprende 1% a 55% en peso de compuesto terapéutico, el 40% a 90% en peso de lípido sólido a temperatura ambiente o grasa dura, 1% a 10% en peso de lípido líquido a temperatura ambiente, y 1% a 5% de un agente estabilizante. Una versión de esta composición de solución sólida comprende 1% a 55% en peso de compuesto terapéutico, 40% a 90% en peso de lípido sólido o grasa dura a temperatura ambiente, 1% a 10% en peso de lípido líquido a temperatura ambiente, y 1% a 5% de un polímero líquido de glicol y/o un alcohol monohidroxilado, y/o isosórbido dimetiléter, y/o dietilenglicol monoetiléter (2-(2-etoxietoxi)etanol). En una realización, una composición de solución sólida comprende 5% a 50% en peso de compuesto terapéutico, 40% a 70% en peso de lípido sólido o grasa dura a temperatura ambiente, 1% a 7% en peso de lípido líquido a temperatura ambiente, y 1% a 3% de un polímero de glicol líquido y/o un alcohol monohidrico, y/o isosórbido dimetilo éter, y/o dietilenglicol monoetilo éter (2-(2-etoxietoxi)etanol).

[0140] En una realización, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos terapéuticos, uno o más lípidos sólidos o grasas duras a temperatura ambiente, uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente y uno o más agentes neutralizantes, pero no comprende un fármaco solvente hidrofílico aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica en solución sólida comprende un compuesto terapéutico, un lípido sólido o grasa dura a temperatura ambiente, un lípido líquido a temperatura ambiente y un ácido graso, pero no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición de solución farmacéutica sólida comprende un agente terapéutico compuesto, una mezcla de triglicéridos, una mezcla de monoglicérido, y un ácido graso C₁₆-C₁₈, pero no comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable hidrófilo. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica comprende un compuesto terapéutico, GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de saturados C₁₀-C₁₈ triglicéridos, MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido y ácido esteárico, pero no comprende un farmacéuticamente aceptable hidrófilo disolvente.

[0141] Una composición de solución sólida descrita en este documento comprende 1% a 55% en peso de compuesto terapéutico, el 30% a 70% en peso de lípidos de sólido temperatura ambiente o grasa dura, 1% a 10% en peso de lípido líquido temperatura ambiente, y 1% a 55% de agente neutralizante. En una realización, una composición de solución sólida comprende 1% a 55% en peso de compuesto terapéutico, 30% a 70% en peso de lípido sólido a temperatura ambiente o grasa dura, 1% a 10% en peso de lípidos líquidos a temperatura ambiente y 1% a 55% de ácido graso. En otros aspectos de esta realización, una composición de solución sólida comprende 5% a 50% en peso de compuesto terapéutico, 30% a 60% en peso de lípidos sólidos o grasa dura a temperatura ambiente, 1% a 7% en peso de temperatura ambiente lípidos líquidos y 5% a 50% de un ácido graso.

[0142] En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica en solución sólida comprende uno o más compuestos terapéuticos, uno o más lípidos sólidos o grasas duras a temperatura ambiente, uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente y trietanolamina, pero no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica en solución sólida comprende un compuesto terapéutico, una mezcla de triglicéridos, una mezcla de monoglicéridos y trietanolamina, pero no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica comprende un compuesto terapéutico, GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de

triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados, MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido y trietanolamina, pero no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable.

5 **[0143]** Una composición de solución sólida descrita en este documento comprende 1% a 55% en peso de compuesto terapéutico, el 30% a 70% en peso de lípidos de sólido temperatura ambiente o grasa dura, 1% a 10% en peso de lípido líquido temperatura ambiente, y 1% a 55% de trietanolamina. En una realización, una composición de solución sólida comprende 5% a 50% en peso de compuesto terapéutico, 30% a 60% en peso de lípido sólido o grasa dura a temperatura ambiente, 1% a 7% en peso de lípido líquido a temperatura ambiente, y 5% a 50% de una trietanolamina.

10 **[0144]** En una realización, una composición farmacéutica comprende a) uno o más compuestos terapéuticos que comprenden 5% a 55% en peso de la composición farmacéutica; b) uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente que son sólidos a 20°C que comprenden 30% a 75% en peso de la composición farmacéutica; c) uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente que son líquidos a 20°C que comprenden del 1% al 30% en peso de la composición farmacéutica; en donde cuando el uno o más compuestos terapéuticos es un compuesto terapéutico que tiene un ácido o base libre con un logP de 2,2 a 3,0, uno o más agentes estabilizadores que comprenden un polímero de glicol líquido están presentes, en donde cuando uno o más compuestos terapéuticos es una sal terapéutica compuesta con un logP de 2,2 o menos, uno o más agentes neutralizantes están presentes, en donde la composición farmacéutica de solución sólida tiene un punto de fusión de 30°C o más, y en donde uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente tienen un punto de fusión de 40°C a 50°C y comprenden uno o más glicerolípidos, y en donde el uno o más glicerolípidos comprenden un triglicérido con un ácido graso saturado o insaturado que tiene una longitud de carbono de C₁₂-C₂₄, dos ácidos grasos saturados o insaturados, cada uno con una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, o tres ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, uno o más agentes estabilizantes, y uno o más agentes de neutralización, pero hace no comprende un solvente hidrofílico farmacéuticamente aceptable.

25 **[0145]** En el presente documento también se describen, pero no se reivindican, composiciones farmacéuticas de la invención para tratar a un individuo con una inflamación crónica. El tratamiento con las composiciones farmacéuticas de la invención comprende la etapa de administrar a un individuo que lo necesite una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en donde la administración reduce un síntoma asociado con la inflamación crónica, tratando así al individuo.

30 **[0146]** Los aspectos de la presente memoria descriptiva describen, pero no reivindican, una composición de solución sólida descrita en el presente documento para uso en el tratamiento de la inflamación crónica.

35 **[0147]** Los aspectos de la presente memoria descriptiva revelan, pero no reivindican, el uso de una composición de solución sólida descrita en el presente documento para el tratamiento de la inflamación crónica.

40 **[0148]** Los aspectos de la presente memoria descriptiva describen, pero no reivindican, las composiciones farmacéuticas de la invención para usar en el tratamiento de un individuo que padece una inflamación crónica. Como se usa en el presente documento, el término "tratar" se refiere a reducir o eliminar en un individuo un síntoma clínico de una inflamación crónica; o retrasar o prevenir en un individuo la aparición de un síntoma clínico de una inflamación crónica. Por ejemplo, el término "tratar" puede significar reducir un síntoma de una afección caracterizada por una inflamación crónica, por ejemplo, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90% al menos 95% o al menos 100%. Los síntomas reales asociados con la inflamación crónica son bien conocidos y pueden ser determinados por una persona experta en la técnica teniendo en cuenta factores que incluyen, entre otros, la ubicación de la inflamación crónica, la causa de la inflamación crónica, la gravedad de la inflamación crónica, y/o el tejido u órgano afectado por la inflamación crónica. Los expertos en la materia conocerán los síntomas o indicadores apropiados asociados con un tipo específico de inflamación crónica y sabrán cómo determinar si un individuo es candidato para el tratamiento como se describe en este documento.

50 **[0149]** Síntomas de la inflamación crónica incluyen, sin limitación, edema, hiperemia, eritema, hematomas, sensibilidad, rigidez, hinchazón, fiebre, escalofríos, congestión nasal, la cabeza tapada, problemas respiratorios, retención de líquidos, coágulos de sangre, pérdida de apetito, aumento de corazón tasa, formación de granulomas, fibrinoso, pus, líquido seroso no viscoso o úlcera y dolor. Los síntomas reales asociados con una inflamación crónica son bien conocidos y pueden ser determinados por una persona experta en la técnica teniendo en cuenta factores que incluyen, entre otros, la ubicación de la inflamación, la causa de la inflamación, la gravedad de la inflamación, el tejido u órgano afectado y el trastorno asociado.

60 **[0150]** Se observan patrones específicos de inflamación crónica durante situaciones particulares que surgen en el cuerpo, tales como cuando la inflamación se produce en una superficie epitelial, o son bacterias piógenas involucradas. Por ejemplo, la inflamación granulomatosa es una inflamación resultante de la formación de granulomas que surgen de un número limitado pero diverso de enfermedades, que incluyen, entre otras, tuberculosis, lepra, sarcoidosis y sífilis. La inflamación purulenta es una inflamación que produce una gran cantidad de pus, que consiste en neutrófilos, células muertas y líquido. La infección por bacterias piógenas como los estafilococos es característica de este tipo de inflamación. La inflamación serosa es una inflamación resultante del derrame abundante de líquido seroso no viscoso,

65

comúnmente producido por las células mesoteliales de las membranas serosas, pero puede derivarse del plasma sanguíneo. Las ampollas en la piel ejemplifican este patrón de inflamación. La inflamación ulcerosa es una inflamación resultante de la pérdida necrótica de tejido de la superficie epitelial, exponiendo las capas inferiores y formando una úlcera.

5
[0151] Un síntoma de inflamación crónica puede asociarse con un gran grupo de trastornos no relacionados que subyacen a una variedad de enfermedades y trastornos. El sistema inmune a menudo está involucrado con trastornos inflamatorios crónicos, demostrados tanto en reacciones alérgicas como en algunas miopatías, con muchos trastornos del sistema inmune que resultan en inflamación anormal. Las enfermedades no inmunes con orígenes etiológicos en procesos inflamatorios crónicos incluyen cáncer, aterosclerosis y cardiopatía isquémica. Los ejemplos no limitantes de trastornos que presentan inflamación crónica como síntoma incluyen, entre otros, acné, reflujo ácido/acidez estomacal, degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), alergia, rinitis alérgica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, apendicitis, arteritis, artritis, asma aterosclerosis, trastornos autoinmunes, balanitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, un penfigoide ampolloso, quemaduras, bursitis, cáncer, paro cardíaco, carditis, enfermedad celíaca, celulitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, corioamionitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirrosis, colitis, insuficiencia cardíaca congestiva, conjuntivitis, cistitis inducida por ciclofosfamida, fibrosis quística, cistitis, resfriado común, dacrioadenitis, demencia, dermatitis, dermatomiositis, diabetes, neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, úlcera diabética, enfermedad del sistema digestivo, eccema, enfisema, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibromialgia, fibrosis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, glomerulonefritis, glositis, enfermedad cardíaca, disfunción de la válvula cardíaca, hepatitis, hiperlipiditis supurativa, hiperlipiditis supurativa, pancreatitis, hipertensión, ileitis, infección, enfermedad inflamatoria intestinal, cardiomegalia inflamatoria, neuropatía inflamatoria, resistencia a la insulina, cistitis intersticial, nefritis intersticial, iritis, isquemia, cardiopatía isquémica, queratitis, queratoconjuntivitis, laringitis, nefritis lúpica, mastitis, mastoiditis, meningitis, síndrome metabólico (síndrome X) migraña, esclerosis múltiple, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, esteatohepatitis no alcohólica, obesidad, onfalitis, ooforitis, orquitis, osteocondritis, osteopenia, osteomielitis, osteoporosis, osteítis, otitis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, parotitis, enfermedad inflamatoria pélvica vularis, pericarditis, peritonitis, faringitis, flebitis, pleuritis, neumonitis, nefritis poliquística, proctitis, prostatitis, psoriasis, pulpitis, pielonefritis, pileflebitis, insuficiencia renal, lesión por reperfusión, retinitis, fiebre reumática, rinitis, salpingitis, sarcoidosis, sialadenitis, sinusitis, colon espástico, estenosis, estomatitis, accidente cerebrovascular, complicación quirúrgica, sinovitis, tendinitis, tendinosis, tenosinovitis, tromboflebitis, amigdalitis, traumatismos, lesiones cerebrales traumáticas, rechazo de trasplantes, trigonitis, tuberculosis, tumor, uretritis, ursitis, uveítis, vaginitis, vasculitis y vulvitis. Véase también, Eric R. First, *Application of Botulinum Toxin to the Management of Neurogenic Inflammatory Disorders*, patente de los Estados Unidos 6,063,768.

35
[0152] En una realización, una inflamación crónica comprende una inflamación del tejido. La inflamación del tejido es una inflamación crónica que se limita a un tejido u órgano en particular. En el aspecto de esta realización, una inflamación del tejido comprende, por ejemplo, una inflamación de la piel, una inflamación del músculo, una inflamación del tendón, una inflamación del ligamento, una inflamación del hueso, una inflamación del cartílago, una inflamación del pulmón, una inflamación del corazón, una inflamación del hígado, una inflamación pancreática, inflamación de los riñones, inflamación de la vejiga, inflamación del estómago, inflamación intestinal, inflamación de las neuronas y del cerebro.

40
[0153] En otra realización, una inflamación crónica comprende una inflamación sistémica. Aunque los procesos involucrados son idénticos a la inflamación del tejido, la inflamación sistémica no se limita a un tejido en particular, sino que de hecho abruma al cuerpo, involucrando el endotelio y otros sistemas de órganos. Cuando se debe a una infección, se aplica el término sepsis, y los términos bacteriemia se aplican específicamente para sepsis bacteriana y viremia específicamente para sepsis viral. La vasodilatación y la disfunción orgánica son problemas graves asociados con una infección generalizada que puede provocar shock séptico y la muerte.

50
[0154] En otra realización, una inflamación crónica comprende una artritis. La artritis incluye un grupo de afecciones que implican daño a las articulaciones del cuerpo debido a la inflamación de la sinovial, que incluye, entre otras, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondiloartropatías como espondilitis anquilosante, artritis reactiva (síndrome de Reiter), artritis psoriásica, enteropatía. artritis asociada con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Whipple y enfermedad de Behcet, artritis séptica, gota (también conocida como artritis gotosa, sinovitis cristalina, artritis metabólica), seudogota (enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio) y enfermedad de Still. La artritis puede afectar una sola articulación (monoartritis), dos a cuatro articulaciones (oligoartritis) o cinco o más articulaciones (poliartritis) y puede ser una enfermedad autoinmune o una enfermedad no autoinmune.

60
[0155] En otra realización, una inflamación crónica comprende un trastorno autoinmune. Las enfermedades autoinmunes se pueden dividir en términos generales en trastornos autoinmunes sistémicos y específicos de órganos, dependiendo de las principales características clinicopatológicas de cada enfermedad. Las enfermedades autoinmunes sistémicas incluyen, sin limitación, lupus eritematoso tematoso (SLE), síndrome de Sjögren, escleroderma, artritis reumatoide y polimiositis. Las enfermedades autoinmunes locales pueden ser endocrinológicas (diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, etc.), dermatológicas (pénfigo vulgar), hematológicas (anemia hemolítica autoinmune), neurales (esclerosis múltiple) o pueden involucrar prácticamente

cualquier masa circunscrita de tejido corporal. Los tipos de trastornos autoinmunes incluyen, sin limitación, encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM), enfermedad de Addison, alergia o sensibilidad, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), artritis, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, pancreatitis autoinmune, penfigoide ampolloso, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus tipo 1 (IDDM), endometriosis, fibromialgia, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal, cistitis intersticial, lupus (incluyendo lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso inducido por fármacos), miastenia gravis, miopatías, narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria, encefalomiелitis diseminada recurrente (encefalomiелitis diseminada multifásica), fiebre reumática, esquizofrenia, esclerodermia, síndrome de Sjögren, tenosinovitis, vasculitis y vitiligo. Ver Pamela D. Van Schaack y Kenneth L. Tong, *Treatment of Autoimmune Disorder with a Neurotoxin*, EE.UU. publicación de patente 2006/138059.

[0156] En otra realización, una inflamación crónica comprende una miopatía. Las miopatías son causadas cuando el sistema inmunitario ataca de manera inapropiada los componentes del músculo, lo que provoca inflamación en el músculo. Una miopatía incluye una miopatía inflamatoria y una miopatía autoinmune. Las miopatías incluyen, sin limitación, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión y polimiositis.

[0157] En otra realización, una inflamación crónica comprende una vasculitis. La vasculitis es un grupo variado de trastornos que presentan inflamación de la pared de un vaso que incluye vasos linfáticos y vasos sanguíneos como venas (flebitis), arterias (arteritis) y capilares debido a la migración de leucocitos y el daño resultante. La inflamación puede afectar vasos sanguíneos de cualquier tamaño, en cualquier parte del cuerpo. Puede afectar arterias y/o venas. La inflamación puede ser focal, lo que significa que afecta una sola ubicación dentro de un vaso; o puede estar generalizado, con áreas de inflamación dispersas en un órgano o tejido en particular, o incluso afectar a más de un sistema de órganos en el cuerpo. La vasculitis incluye, sin limitación, la enfermedad de Buerger (tromboangiitis obliterante), vasculitis cerebral (vasculitis del sistema nervioso central), arteritis de Churg-Strauss, crioglobulinemia, vasculitis crioglobulinémica esencial, arteritis de células gigantes (temporal), vasculitis de golfista, púrpura de Henoch-Schonlein, vasculitis por hipersensibilidad vasculitis), enfermedad de Kawasaki, poliarteritis microscópica/poliangeítis, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática (PMR), vasculitis reumatoide, arteritis de Takayasu, granulomatosis de Wegener, y vasculitis secundaria a trastornos del tejido conectivo como el lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (RA), policondritis recidivante, enfermedad de Behçet u otros trastornos del tejido conectivo, vasculitis secundaria a infección viral.

[0158] En otra realización, una inflamación crónica comprende un trastorno de la piel. Los trastornos de la piel incluyen, sin limitación, un acné, que incluye acné vulgar, un fenigoide ampolloso, una dermatitis, que incluye dermatitis atópica y dermatitis actínica crónica, un eccema como eccema atópico, eccema de contacto, eccema xerótico, dermatitis seborreica, dishidrosis, eczema discoide, eccema venosa, dermatitis herpetiforme, neurodermatitis y autoeczematización, y dermatitis de estado, hidradenitis supurativa, liquen plano, psoriasis, incluyendo psoriasis en placas, psoriasis ungueal, psoriasis guttata, psoriasis del cuero cabelludo, psoriasis inversa, psoriasis pustular, psoriasis del eritrodermis y artritis psoriática; rosacea y escleroderma.

[0159] En otra realización, una inflamación crónica comprende un trastorno gastrointestinal. Un trastorno gastrointestinal incluye, sin limitación, enfermedad del intestino irritable, una enfermedad inflamatoria intestinal que incluye la enfermedad de Crohn y una colitis ulcerosa como proctitis ulcerosa, colitis del lado izquierdo, pancolitis y colitis fulminante.

[0160] En otra realización, una inflamación crónica comprende una enfermedad cardiovascular. Cuando el colesterol LDL se incrusta en las paredes arteriales, puede invocar una respuesta inmune. La inflamación crónica eventualmente puede dañar las arterias, lo que puede hacer que exploten. La enfermedad cardiovascular es cualquiera de una serie de enfermedades específicas que afectan el corazón mismo y/o el sistema de vasos sanguíneos, especialmente las venas y arterias que conducen hacia y desde el corazón. Hay más de 60 tipos de trastornos cardiovasculares que incluyen, entre otros, hipertensión, endocarditis, miocarditis, disfunción de la válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, afecciones cardíacas diabéticas, inflamación de los vasos sanguíneos como arteritis, flebitis, vasculitis; enfermedad oclusiva arterial como arteriosclerosis y estenosis, cardiomegalia inflamatoria, una enfermedad arterial periférica; un aneurisma; una embolia; una disección; un pseudoaneurisma; una malformación vascular; un nevo vascular; una trombosis; una tromboflebitis; las venas varicosas; un golpe. Los síntomas de un trastorno cardiovascular que afecta el corazón incluyen, entre otros, dolor en el pecho o molestias en el pecho (angina), dolor en uno o ambos brazos, hombro izquierdo, cuello, mandíbula o espalda, falta de aliento, mareos, latidos cardíacos más rápidos, náuseas, latidos anormales del corazón, sensación de fatiga. Los síntomas de un trastorno cardiovascular que afecta el cerebro incluyen, sin limitación, entumecimiento o debilidad repentina de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo, confusión repentina o dificultad para hablar o comprender el habla, dificultad repentina para ver en uno o ambos ojos, mareos repentinos, dificultad para caminar o pérdida de equilibrio o coordinación, dolor de cabeza intenso y repentino sin causa conocida. Los síntomas de un trastorno cardiovascular que afecta las piernas, pelvis y/o brazo incluyen, entre otros, claudicación, que es un dolor, dolor o calambre en los músculos y sensación de frío o adormecimiento en los pies o dedos de los pies, especialmente de noche.

- 5 **[0161]** En otra realización, una inflamación crónica comprende un cáncer. La inflamación orquesta el microambiente alrededor de los tumores, lo que contribuye a la proliferación, supervivencia y migración. Por ejemplo, la inflamación fibrinosa resulta de un gran aumento en la permeabilidad vascular que permite que la fibrina pase a través de los vasos sanguíneos. Si está presente un estímulo procoagulativo apropiado, como las células cancerosas, se deposita un exudado fibrinoso. Esto se ve comúnmente en las cavidades serosas, donde la conversión del exudado fibrinoso en una cicatriz puede ocurrir entre las membranas serosas, lo que limita su función. En otro ejemplo, un cáncer es un cáncer inflamatorio como un cáncer inflamatorio impulsado por NF-κB.
- 10 **[0162]** En otra realización, una inflamación crónica comprende una inflamación inducida farmacológicamente. Se sabe que ciertas drogas o compuestos químicos exógenos afectan la inflamación. Por ejemplo, la deficiencia de vitamina A provoca un aumento en la respuesta inflamatoria. Ciertas drogas ilícitas como la cocaína y el éxtasis pueden ejercer algunos de sus efectos perjudiciales al activar factores de transcripción íntimamente relacionados con la inflamación (*p. ej.*, NF-κB).
- 15 **[0163]** En otra realización, una inflamación crónica comprende una infección. Un organismo infeccioso puede escapar de los confines del tejido inmediato a través del sistema circulatorio o linfático, donde puede extenderse a otras partes del cuerpo. Si un organismo no está contenido por las acciones de inflamación aguda, puede obtener acceso al sistema linfático a través de los vasos linfáticos cercanos. Una infección de los vasos linfáticos se conoce como linfangitis, y la infección de un ganglio linfático se conoce como linfadenitis. Un patógeno puede acceder al torrente sanguíneo a través del drenaje linfático hacia el sistema circulatorio. Las infecciones incluyen, sin limitación, cistitis bacteriana, encefalitis bacteriana, influenza pandémica, encefalitis viral y hepatitis viral (A, B y C).
- 20 **[0164]** En otra realización, una inflamación crónica comprende una lesión de tejido u órgano. Las lesiones de tejidos u órganos incluyen, entre otras, una quemadura, una laceración, una herida, un pinchazo o un trauma.
- 25 **[0165]** En otra realización, una inflamación crónica comprende un rechazo de trasplante. El rechazo de trasplante ocurre cuando un órgano o tejido trasplantado no es aceptado por el cuerpo del receptor del trasplante porque el sistema inmune del receptor ataca el órgano o tejido trasplantado. Una respuesta inmune adaptativa, el rechazo de trasplante está mediado por mecanismos inmunes (anticuerpos) mediados por células T y humorales. Un rechazo de trasplante puede clasificarse como rechazo hiperagudo, rechazo agudo o rechazo crónico. El rechazo crónico de un órgano o tejido trasplantado es cuando el rechazo se debe a una respuesta inflamatoria e inmune crónica poco conocida contra el tejido trasplantado. También se incluye en el término "rechazo de trasplante" una enfermedad de injerto contra huésped (EICH). La EICH es una complicación común del trasplante alogénico de médula ósea en donde las células inmunes funcionales en la médula trasplantada reconocen al receptor como "extraño" y montan un ataque inmunológico. También puede tener lugar en una transfusión de sangre bajo ciertas circunstancias. La EICH se divide en formas agudas y crónicas. La EICH aguda y crónica parece involucrar diferentes subconjuntos de células inmunes, diferentes perfiles de citocinas, objetivos del huésped algo diferentes y responder de manera diferente al tratamiento.
- 30 **[0166]** En otra realización, una inflamación crónica comprende una enfermedad inflamatoria mediada por Th1. En un sistema inmune que funciona bien, una respuesta inmune debería dar como resultado una respuesta Th1 proinflamatoria bien equilibrada y una respuesta Th2 antiinflamatoria que sea adecuada para abordar el desafío inmune. En términos generales, una vez que se inicia una respuesta Th1 proinflamatoria, el cuerpo confía en la respuesta antiinflamatoria invocada por una respuesta Th2 para contrarrestar esta respuesta Th1. Esta respuesta contraria incluye la liberación de citocinas de tipo TH2 como, por ejemplo, IL-4, IL-5 e IL-13, que están asociadas con la promoción de IgE y respuestas eosinofílicas en atopia, y también IL-10, que tiene un respuesta antiinflamatoria. Una enfermedad inflamatoria mediada por Th1 implica una respuesta proinflamatoria excesiva producida por las células Th1 que conduce a una inflamación crónica. La enfermedad mediada por Th1 puede ser inducida viral, bacteriana o químicamente (por ejemplo, ambientalmente). Por ejemplo, un virus que causa la enfermedad mediada por Th1 puede causar una infección crónica o aguda, que puede causar un trastorno respiratorio o influenza.
- 35 **[0167]** En otra realización, una inflamación crónica comprende una inflamación neurogénica crónica. La inflamación neurogénica crónica se refiere a una respuesta inflamatoria iniciada y/o mantenida a través de la liberación de moléculas inflamatorias como SP o CGRP que se liberan de los terminales nerviosos sensoriales periféricos (es decir, una función eferente, en contraste con la señal aferente normal a la médula espinal en estos nervios). La inflamación neurogénica crónica incluye tanto la inflamación primaria como la inflamación neurogénica secundaria. Como se usa en el presente documento, el término inflamación neurogénica "primaria" se refiere a la inflamación del tejido (síntomas inflamatorios) que se inicia por, o resulta de, la liberación de sustancias de las terminales nerviosas sensoriales primarias (como las fibras C y A-delta). Como se usa en el presente documento, el término inflamación neurogénica "secundaria" se refiere a la inflamación del tejido iniciada por fuentes no neuronales (*p. ej.*, extravasación del lecho vascular o tejido derivado del intersticio, como los mastocitos o las células inmunes) de mediadores inflamatorios, como péptidos o citocinas, estimulando las terminales nerviosas sensoriales y provocando la liberación de mediadores inflamatorios de los nervios. El efecto neto de ambas formas (primaria y secundaria) de inflamación neurogénica crónica es tener un estado inflamatorio que se mantiene mediante la sensibilización de las fibras nerviosas periféricas sensoriales. La consecuencia fisiológica de la inflamación neurogénica crónica resultante depende del tejido en
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

cuestión y produce, por ejemplo, dolor cutáneo (alodinia, hiperalgnesia), dolor en las articulaciones y/o artritis, dolor y disfunción visceral, disfunción pulmonar (asma, EPOC) y disfunción de la vejiga (dolor, vejiga hiperactiva).

- 5 **[0168]** Se administra una composición o compuesto a un individuo. El individuo es típicamente un ser humano. Típicamente, cualquier individuo que sea candidato para un tratamiento convencional para la inflamación crónica es candidato para un tratamiento para la inflamación crónica descrita aquí. La evaluación preoperatoria generalmente incluye la historia clínica y el examen físico de rutina, además del consentimiento informado completo que revela todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento.
- 10 **[0169]** Una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en este documento, el término "cantidad efectiva" es sinónimo de "cantidad terapéuticamente efectiva", "dosis efectiva" o "dosis terapéuticamente efectiva" y cuando se usa en referencia al tratamiento de una inflamación crónica se refiere a la dosis mínima de un compuesto terapéutico divulgado en este documento es necesario para lograr el efecto terapéutico deseado e incluye una dosis suficiente para reducir un síntoma asociado con una inflamación crónica. La efectividad de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento para tratar una inflamación crónica se puede determinar observando una mejora en un individuo basándose en uno o más síntomas clínicos, y/o indicadores fisiológicos asociados con la afección. Una mejora en una inflamación crónica también puede estar indicada por una menor necesidad de una terapia concurrente.
- 15 **[0170]** La cantidad efectiva apropiada de un compuesto terapéutico descrito en este documento para ser administrado a un individuo para una inflamación crónica particular puede ser determinada por una persona de habilidad ordinaria en la técnica teniendo en cuenta factores, que incluyen, entre otros, el tipo de inflamación crónica, la ubicación de la inflamación crónica, la causa de la inflamación crónica, la gravedad de la inflamación crónica, el grado de alivio deseado, la duración del alivio deseado, el compuesto terapéutico particular utilizado, la tasa de excreción del compuesto terapéutico utilizado, la farmacodinámica del compuesto terapéutico utilizado, la naturaleza de los otros compuestos que se incluirán en la composición, la formulación particular, la vía particular de administración, las características particulares, la historia y factores de riesgo del paciente, tales como, por ejemplo, edad, peso, salud general y similares, o cualquier combinación de los mismos. Además, cuando se usa la administración repetida de un compuesto terapéutico, una cantidad efectiva de un compuesto terapéutico dependerá adicionalmente de factores, que incluyen, sin limitación, la frecuencia de administración, la vida media del compuesto terapéutico o cualquier combinación de los mismos. Un experto en la materia sabe que una cantidad efectiva de un compuesto terapéutico descrito en este documento puede extrapolarse de ensayos *in vitro* y estudios de administración *in vivo* utilizando modelos animales antes de la administración a humanos.
- 20 **[0171]** En aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria reduce un síntoma asociado con una inflamación crónica, por ejemplo, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 100%. En otros aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria reduce un síntoma asociado con una inflamación crónica, por ejemplo, como máximo 10%, como máximo 15%, como máximo 20%, como máximo 25%, como mínimo. como máximo 30%, como máximo 35%, como máximo 40%, como máximo 45%, como máximo 50%, como máximo 55%, como máximo 60%, como máximo 65%, como máximo 70%, como máximo 75%, como máximo 80%, como máximo 85%, como máximo 90%, como máximo 95% o como máximo 100%. En otros aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria reduce un síntoma asociado con una inflamación crónica, por ejemplo, 10% a 100%, 10% a 90%, 10% a 80%, 10% a 70%, 10% a 60%, 10% a 50%, 10% a 40%, 20% a 100%, 20% a 90%, 20% a 80%, 20% a 20%, 20% a 60%, 20% a 50%, 20% a 40%, 30% a 100%, 30% a 90%, 30% a 80%, 30% a 70%, 30% a 60%, o 30% a 50%.
- 25 **[0172]** En aún otros aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento generalmente está en el intervalo de 0,001 mg/kg/día a 100 mg/kg/día. En aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento puede ser, por ejemplo, al menos 0,001 mg/kg/día, al menos 0,01 mg/kg/día, al menos 0,1 mg/kg/día, al menos 1,0 mg/kg/día, al menos 5,0 mg/kg/día, al menos 10 mg/kg/día, al menos 15 mg/kg/día, al menos 20 mg/kg/día, al menos 25 mg/kg/día, al menos 30 mg/kg/día, al menos 35 mg/kg/día, al menos 40 mg/kg/día, al menos 45 mg/kg/día, o al menos 50 mg/kg/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 0,001 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 25 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 35 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 40 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 45 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 50 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 75 mg/kg/día, o 0,001 mg/kg/día a 100 mg/kg/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 0,01 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 25 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 35 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 40 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 45 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 50 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 75 mg/kg/día, o 0,01 mg/kg/día a 100 mg/kg/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, 0,1

mg/kg/día a 15 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 25 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 35 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 40 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 45 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 50 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 75 mg/kg/día, o 0,1 mg/kg/día a 100 mg/kg/día.

5 **[0173]** En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 1 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 25 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 35 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 40 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 45 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 50 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 75 mg/kg/día, o 1 mg/kg/día a 100 mg/kg/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 5 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 25 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 35 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 40 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 45 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 50 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 75 mg/kg/día, o 5 mg/kg/día a 100 mg/kg/día.

15 **[0174]** La dosificación puede ser de dosificación única o acumulativa (dosificación en serie), y un experto en la materia puede determinarla fácilmente. Por ejemplo, el tratamiento de una inflamación crónica puede comprender una administración única de una dosis efectiva de una composición farmacéutica descrita en el presente documento. Alternativamente, el tratamiento de una inflamación crónica puede comprender múltiples administraciones de una dosis efectiva de una composición farmacéutica llevada a cabo durante un intervalo de períodos de tiempo, tales como, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, una vez cada pocos días o una vez a la semana. El momento de la administración puede variar de un individuo a otro, dependiendo de factores tales como la gravedad de los síntomas de un individuo. Por ejemplo, una dosis efectiva de una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede administrarse a un individuo una vez al día durante un período de tiempo indefinido, o hasta que el individuo ya no requiera terapia. Una persona de habilidad ordinaria en la técnica reconocerá que la condición del individuo puede controlarse durante el curso del tratamiento y que la cantidad efectiva de una composición farmacéutica descrita en el presente documento que se administra puede ajustarse en consecuencia.

30 **[0175]** Varias rutas de administración pueden ser útiles para administrar un compuesto terapéutico divulgado aquí, de acuerdo con un método de tratamiento de una inflamación crónica divulgada aquí. Dichos métodos de tratamiento no forman parte de la invención. Se puede administrar una composición farmacéutica a un individuo por cualquiera de una variedad de medios que dependen, por ejemplo, del tipo de inflamación crónica a tratar, la ubicación de la inflamación crónica a tratar, el compuesto terapéutico específico o la composición utilizada, u otro compuesto que se incluirá en la composición, y la historia, los factores de riesgo y los síntomas del individuo. Como tal, las vías de administración tópica, enteral o parenteral pueden ser adecuadas para tratar una inflamación crónica descrita en el presente documento y tales rutas incluyen la administración local y sistémica de un compuesto o composición terapéutica divulgada en el presente documento. Las composiciones que comprenden un compuesto terapéutico único descrito en el presente documento, o dos o más compuestos terapéuticos descritos en el presente documento están destinados a uso inhalado, tópico, intranasal, sublingual, inyección, infusión, instilación, rectal y/o vaginal, pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido por la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

45 **[0176]** En una realización, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento da como resultado una biodistribución del compuesto terapéutico diferente de una biodistribución del compuesto terapéutico incluido en la misma composición farmacéutica, excepto sin un adyuvante revelado aquí.

50 **[0177]** En otra realización, tras la administración a un individuo, un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra a un macrófago. Los macrófagos son uno de los tipos de células clave que se cree que participan en el control de la respuesta a la inflamación. El alto nivel resultante de un compuesto terapéutico que tiene actividad antiinflamatoria presente en los macrófagos da como resultado un tratamiento clínicamente eficaz de la inflamación crónica. En un aspecto de esta realización, tras la administración a un individuo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra preferentemente a un macrófago. En otro aspecto de esta realización, tras la administración a un individuo, un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra sustancialmente a un macrófago. En otro aspecto más de esta realización, tras la administración a un individuo, la cantidad de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento suministrada a un macrófago es, por ejemplo, al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 100% de la cantidad total del compuesto terapéutico contenido en la composición farmacéutica administrada. En otros aspectos de esta realización, tras la administración a un individuo, la cantidad de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en este documento administrada a un macrófago está en un rango de, por ejemplo, 5% a 100%, 10% a 100%, 15% a 100%, 20% a 100%, 25% a 100%, 30% a 100%, 35% a 100%, 40% a 100%, 45% a 100%, 50% a 100%, 5% a 90%, 10% a 90%, 15% a 90%, 20% a 90%, 25% a 90%, 30% a 90%, 35% a 90%, 40% a 90%, 45% a 90%, 50% a 90%, 5% a 80%, 10% a 80%, 15% a 80%, 20% a 80%, 25% a 80%, 30% a 80%, 35% a 80%, 40% a 80%, 45% a 80%, 50% a 80%, 5% a 70%, 10% a 70%, 15% a 70%, 20% a

70%, 25% a 70%, 30% a 70%, 35% a 70%, 40% a 70%, 45% a 70%, o 50% a 70% de la cantidad total del compuesto terapéutico contenido en la composición farmacéutica administrada.

5 **[0178]** En otra realización, tras la administración a un individuo, un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra a una célula dendrítica. Las células dendríticas son uno de los tipos de células clave que se cree que coordinan la interacción entre la inmunidad innata y la adaptativa. El alto nivel resultante de un compuesto terapéutico que tiene actividad anti-dolor presente en las células dendríticas da como resultado un tratamiento clínicamente eficaz de la inflamación crónica. En un aspecto de esta realización, tras la administración a un individuo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra preferentemente a una célula dendrítica. En otro aspecto de esta realización, tras la administración a un individuo, un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra sustancialmente a una célula dendrítica. En otro aspecto más de esta realización, tras la administración a un individuo, la cantidad de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita aquí suministrada a una célula dendrítica es, por ejemplo, al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 100% de la cantidad total del compuesto terapéutico contenido en la composición farmacéutica administrada. En otros aspectos de esta realización, tras la administración a un individuo, la cantidad de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento suministrada a una célula dendrítica está en un intervalo de, por ejemplo, 5% a 100%, 10% a 100%, 15% a 100%, 20% a 100%, 25% a 100%, 30% a 100%, 35% a 100%, 40% a 100%, 45% a 100%, 50% a 100%, 5% a 90%, 10% a 90%, 15% a 90%, 20% a 90%, 25% a 90%, 30% a 90%, 35% a 90%, 40% a 90%, 45% a 90%, 50% a 90%, 5% a 80%, 10% a 80%, 15% a 80%, 20% a 80%, 25% a 80%, 30% a 80%, 35% a 80%, 40% a 80%, 45% a 80%, 50% a 80%, 5% a 70%, 10% a 70%, 15% a 70%, 20% a 70%, 25% a 70%, 30% a 70%, 35% a 70%, 40% a 70%, 45% a 70%, o 50% a 70% de la cantidad total del compuesto terapéutico contenido en la composición farmacéutica administrada.

30 **[0179]** En otra realización, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación gástrica. En un aspecto de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce sustancialmente la irritación gástrica. En otra realización más, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación gástrica en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce sustancialmente la irritación gástrica en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación gástrica, por ejemplo, al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 100%. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación gástrica en un rango de, por ejemplo, 5% a 100%, 10% a 100%, 15% a 100%, 20% a 100%, 25% a 100%, 30% a 100%, 35% a 100%, 40% a 100%, 45% a 100%, 50% a 100%, 5% a 90%, 10% a 90%, 15% a 90%, 20% a 90%, 25% a 90%, 30% a 90%, 35% a 90%, 40% a 90%, 45% a 90%, 50% a 90%, 5% a 80%, 10% a 80%, 15% a 80%, 20% a 80%, 25% a 80%, 30% a 80%, 35% a 80%, 40% a 80%, 45% a 80%, 50% a 80%, 5% a 70%, 10% a 70%, 15% a 70%, 20% a 70%, 25% a 70%, 30% a 70%, 35% a 70%, 40% a 70%, 45% a 70%, o 50% a 70%.

45 **[0180]** En otra realización, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación intestinal. En un aspecto de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce sustancialmente la irritación intestinal. En otra realización más, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación intestinal en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce sustancialmente la irritación intestinal en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación intestinal, por ejemplo, al menos 5%, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90% o al menos 100% en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación intestinal en, por ejemplo, 5% a 100%, 10% a 100%, 15% a 100%, 20% a 100%, 25% a 100%, 30% a 100%, 35% a 100%, 40% a 100%, 45% a 100%, 50% a 100%, 5% a 90%, 10% a 90%, 15% a 90%, 20% a 90%, 25% a 90%, 30% a 90%, 35% a 90%, 40% a 90%, 45% a 90%, 50% a 90%, 5% a 80%, 10% a 80%, 15% a 80%, 20% a 80%, 25% a 80%, 30% a 80%, 35% a 80%, 40% a 80%, 45% a 80%, 50% a 80%, 5% a 70%, 10% a 70%, 15% a 70%, 20% a 70%, 25% a 70%, 30% a 70%, 35% a 70%, 40% a 70%, 45% a 70%, o del 50% al 70% en comparación con la misma composición farmacéutica descrita aquí, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable.

65 **[0181]** Una composición farmacéutica descrita en el presente documento también se puede administrar a un individuo

en combinación con otros compuestos terapéuticos para aumentar el efecto terapéutico global del tratamiento. El uso de múltiples compuestos para tratar una indicación puede aumentar los efectos beneficiosos al tiempo que reduce la presencia de efectos secundarios.

5 **[0182]** Los aspectos de la presente divulgación que no forman parte de la invención también se pueden describir de acuerdo con los párrafos 1-118 a continuación:

- 10 1. Una composición farmacéutica en solución sólida que comprende: a) un compuesto terapéutico, en donde el compuesto terapéutico tiene una actividad anti-inflamatoria; b) un lípido sólido a temperatura ambiente; y c) un lípido líquido a temperatura ambiente.
- 15 2. La composición farmacéutica en solución sólida según el párrafo 1, en donde la composición comprende además un agente estabilizante.
3. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con el párrafo 1 o 2, en donde la composición comprende además un agente neutralizante.
- 20 4. Una composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con los párrafos 1-3, en donde la composición farmacéutica en solución sólida no comprende un tensioactivo.
5. Una composición farmacéutica en solución sólida según los párrafos 1-4, en donde la composición farmacéutica en solución sólida no comprende un disolvente hidrófilo.
- 25 6. La composición farmacéutica en solución sólida según los párrafos 1-5, en donde la actividad antiinflamatoria reduce el nivel de una molécula inductora de inflamación.
- 30 7. La composición farmacéutica en solución sólida según el párrafo 6, en donde la molécula inductora de inflamación comprende la sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), glutamato o una combinación de los mismos.
- 35 8. La composición farmacéutica en solución sólida según el párrafo 7, en donde la actividad antiinflamatoria reduce el nivel de SP, CGRP, glutamato o una combinación de los mismos en al menos un 10%.
9. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con los párrafos 1-8, en donde la actividad antiinflamatoria reduce el nivel de prostaglandina inductora de inflamación.
- 40 10. La composición farmacéutica en solución sólida según el párrafo 9, en donde el nivel de prostaglandina inductora de inflamación se reduce al menos en un 10%.
11. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con los párrafos 1-10, en donde la actividad antiinflamatoria estimula una vía de señalización de PPAR.
- 45 12. La composición farmacéutica en solución sólida según el párrafo 11, en donde la vía de señalización de PPAR se estimula al menos en un 10%.
13. La composición farmacéutica en solución sólida según los párrafos 1-12, en donde la actividad antiinflamatoria induce la apoptosis de las células Macrófago M1, promueve la diferenciación de las células Macrófago M2, o ambas.
- 50 14. La composición farmacéutica en solución sólida según los párrafos 1-13, en donde la actividad antiinflamatoria reduce los niveles de interferón gamma (IFN γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-A), interleucina-12 (IL-12), o una combinación de los mismos liberados de las células Th1, aumenta los niveles de IL-10 liberados de una célula Th2, o ambos.
- 55 15. La composición farmacéutica en solución sólida según el párrafo 14, en donde los niveles de IFN γ , TNF- α , IL-12, o una combinación de los mismos liberados de una célula Th1 se reducen en al menos un 10%.
- 60 16. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con el párrafo 14, en donde los niveles de IL-10 liberados de una célula Th2 se incrementan en al menos un 10%.
17. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con los párrafos 1-16, en donde el compuesto terapéutico tiene un valor logP de 3,0 o mayor.
- 65 18. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con los párrafos 1-16, en donde el compuesto terapéutico tiene un valor logP de 2,2 a 3,0.

19. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con los párrafos 1-16, en donde el compuesto terapéutico tiene un valor logP de 2,0 o menos.
- 5 20. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-19, en donde el compuesto terapéutico tiene un área de superficie polar que es hidrófoba.
21. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-20, en donde el compuesto terapéutico tiene un área de superficie polar que es menor de 8,0 nm².
- 10 22. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-20, en donde el compuesto terapéutico tiene un área de superficie polar que es menor de 6,0 nm².
23. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-22, en donde el compuesto terapéutico comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE).
- 15 24. La composición farmacéutica según el párrafo 23, en donde el AINE comprende un derivado de salicilato AINE, un derivado de p-amino fenol AINE, un derivado de ácido propiónico AINE, un derivado de ácido acético AINE, un derivado de ácido enólico AINE, un derivado de ácido fenámico AINE, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o una combinación de los mismos.
- 20 25. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-24, en donde el compuesto terapéutico comprende un agonista PPARA, un agonista PPAP β/δ, un agonista PPAR γ o un Glitazar.
- 25 26. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1 a 25, en donde el compuesto terapéutico comprende un fármaco inmunosupresor, un fármaco uricosúrico, un aglicona o un cannabidiol.
27. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-26, en donde el compuesto terapéutico comprende un antagonista del receptor de Ryanodina.
- 30 28. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 27, en donde el antagonista del receptor de Ryanodina es Azumoleno o Dantroleno.
- 35 29. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-28, en donde el compuesto terapéutico comprende un agente de unión al receptor nuclear.
30. La composición farmacéutica según el párrafo 29, en donde el agente de unión al receptor nuclear comprende un agente de unión al Receptor de ácido retinoico (RAR), un agente de unión al Receptor de retinoide X (RXR), un agente de unión al Receptor de hígado X (LXR), una vitamina D agente aglutinante, o una combinación de los mismos.
- 40 31. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-30, en donde el compuesto terapéutico comprende un agente anti-hiperlipidémico.
- 45 32. La composición farmacéutica según el párrafo 31, en donde el agente anti-hiperlipidémico comprende un antagonista del receptor de angiotensión II, un inhibidor de la ECA, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un fibrato, una estatina, una tocotrienol, una niacina, un secuestrante de ácidos biliares (resina), un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa pancreática, una amina simpaticomimética o una combinación de los mismos.
- 50 33. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 32, en donde el antagonista del receptor de Angiotensión II comprende Azilsartán, Candesartán, Eprosartán, Irbesartán, Losartán, Olmesartán, Telmisartán y Valsartán.
- 55 34. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 32, en donde el inhibidor de la ECA comprende un agente que contiene sulfhidrilo, un agente que contiene dicarboxilato, un agente que contiene fosfonato, una casokinina y una lactokinina.
- 60 35. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 32, en donde el inhibidor de fosfodiesterasa comprende un inhibidor selectivo de PDE 1, un inhibidor selectivo de PDE 2, un inhibidor selectivo de PDE 3, un inhibidor selectivo de PDE 4, un inhibidor selectivo de PDE 5 o un inhibidor selectivo de PDE 10 inhibidor 36. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 32, en donde el fibrato comprende Bezafibrato, Ciprofibrato, Clofibrato, Gemfibrozil, Fenofibrato, o una combinación de los mismos.
- 65 37. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 32, en donde la estatina comprende

Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina, o una combinación de las mismas.

5 38. La composición farmacéutica según el párrafo 32, en donde la niacina comprende acipimox, niacina, nicotinamida, vitamina B3, o una combinación de los mismos.

39. La composición farmacéutica según el párrafo 32, en donde el secuestrante de ácido biliar comprende colestiramina, colesevelam, colestipol o una combinación de los mismos.

10 40. La composición farmacéutica según el párrafo 32, en donde el inhibidor de la absorción de colesterol comprende Ezetimiba, un fitosterol, un esterol, un estanol o una combinación de los mismos.

15 41. La composición farmacéutica según el párrafo 32, en donde el inhibidor de la absorción de grasa comprende Orlistat 42. La composición farmacéutica según el párrafo 32, en donde la amina simpaticomimética comprende Clenbuterol, Salbutamol, efedrina, pseudoefedrina, metanfetamina, anfetamina, fenilefrina, isoproterenol, dobutamina, metilfenidato, lisdexamfetamina, catina, catinona, metcatinona, cocaína, bencilpiperazina (BZP), metilendioxipirovalerona (MDPV), 4-metilaminorex, pemolina, fenmetrazina, propilhexedrina, o una combinación de los mismos.

20 43. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-42, en donde el compuesto terapéutico comprende un medicamento contra el cáncer.

25 44. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 43, en donde el medicamento contra el cáncer comprende un agente alquilante, un antimetabolito, un alcaloide y un terpenoide vegetal, un inhibidor de topoisomerasa o un antibiótico citotóxico.

45. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-44, en donde el compuesto terapéutico comprende metformina, curcumina, ácido glicirretínico o 6-shogaol.

30 46. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-44, en donde el compuesto terapéutico comprende un antibiótico.

35 47. La composición farmacéutica según el párrafo 46, en donde el antibiótico comprende isoniazida, rifampicina, pirazinamida o etambutol.

48. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-47, en donde el compuesto terapéutico comprende un fármaco antihelmíntico.

40 49. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 48, en donde el fármaco antihelmíntico comprende Abamectina, un Aminoacetónitrilo como Monepantel, un Benzimidazol, Dietilcarbamazina, Ivermectina, Levamisol, Niclosamida, un Octadepsipeptido como Emodepsido, Ácido fosfónico (Metrifonato), Praziquantel, un Derquantel de tipo espiroindol, o pamoato de Suramin Pyrantel.

45 50. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-49, en donde el compuesto terapéutico comprende un medicamento contra la malaria.

50 51. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 50, en donde el medicamento contra la malaria comprende amodiaquina, una artemisinina, atovacuona, cloroquina, clindamicina, doxiciclina, halofantrina, mefloquina, primaquina, proguanil, pirimetamina, una quinina y agentes relacionados como quinimax y quinidina, Rufigallol y una sulfonamida como la sulfadoxina o la sulfametoxipiridazina.

52. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 51, en donde la Artemisinina comprende Arteéter, Arteméter, Artemisinina, Artesunato, o Dihidroartemisinina.

55 53. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-52, en donde el compuesto terapéutico comprende un éster de un compuesto terapéutico.

60 54. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-53, en donde el compuesto terapéutico comprende un éster de un compuesto terapéutico de acuerdo con los párrafos 23-53.

65 55. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-54, en donde el compuesto terapéutico está en una cantidad inferior al 90% en peso, inferior al 80% en peso, inferior al 70% en peso, inferior al 65% en peso, inferior a 60% en peso, menos del 55% en peso, menos del 50% en peso, menos del 45% en peso, menos del 40% en peso, menos del 35% en peso, menos del 30% en peso, menos del 25 % en peso, menos del 20% en peso, menos del 15% en peso, menos del 10% en peso, menos del 5% en peso, o menos del 1% en peso o del 1% al 90% en peso, 1% hasta 80% en peso, 1% hasta 75% en peso, 1% hasta 70% en peso,

1% hasta 65% en peso, 1% hasta 60% en peso, 1% a 55% en peso, 1% a 50% en peso, 1% a 45% en peso, 1% a 40% en peso, 1% a 35% en peso, 1% a 30% en peso, 1% a 25% en peso, 1% a 20% en peso, 1% a 15% en peso, 1% a 10% en peso, 1% a 5% en peso, 2% a 50% en peso, 2% a 40% en peso, 2% a 30% en peso, 2% a 20% en peso, 2% a 10% en peso, 4% a 50% en peso, 4% a 40% en peso, 4% a 30% en peso, 4% a 20% en peso, 4% a 10% en peso, 6% a 50% en peso, 6% a 40% en peso, 6% a 30% en peso, 6% a 20% en peso, 6% a 10% en peso, 8% a 50% en peso, 8% a 40% en peso, 8% a 30% en peso, 8% a 20% en peso, 8% a 15% en peso, o 8% a 12% en peso.

56. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-55, en donde el compuesto terapéutico está en una cantidad de 0,1% a 45% en peso, 0,1% a 40% en peso, 0,1% a 35% en peso, 0,1% a 30% en peso, 0,1% a 25% en peso, 0,1% a 20% en peso, 0,1% a 15% en peso, 0,1% a 10% en peso, 0,1% a 5% en peso, 1% a 45% en peso, 1% a 40% en peso, 1% a 35% en peso, 1% a 30% en peso, 1% a 25% en peso, 1% a 20% en peso, 1% a 15% en peso, 1% a 10% en peso, 1% a 5% en peso, 5% a 45% en peso, 5% a 40% en peso, 5% a 35% en peso, 5% a 30% en peso, 5% a 25% en peso, 5% a 20% en peso, 5% a 15% en peso, 5% a 10% en peso, 10% a 45% en peso, 10% a 40% en peso, 10% a 35% en peso, 10% a 30% en peso, 10% a 25% en peso, 10% a 20% en peso, 10% a 15% en peso, 15% a 45% en peso, 15% a 40% en peso, 15% a 35% en peso, 5% a 30% en peso, 15% a 25% en peso, 15% a 20% en peso, 20% a 45% en peso, 20% a 40% en peso, 20% a 35% en peso, 20% a 30% en peso, 20% a 25% en peso, 25% a 45% en peso, 25% a 40% en peso, 25% a 35% en peso, o 25% a 30% en peso.

57. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-56, en donde el lípido sólido farmacéuticamente aceptable a temperatura ambiente es un glicerolípido farmacéuticamente aceptable, un éster de ácido graso de glicol farmacéuticamente aceptable, un éster de ácido graso de poliéter farmacéuticamente aceptable, una mezcla de lípidos farmacéuticamente aceptables, o cualquier combinación de los mismos.

58. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-57, en donde los glicerolípidos farmacéuticamente aceptables son manteca de cacao, mezclas de estearato de PEG-6 y palmitostearato de etilenglicol y estearato de PEG-32 (TEFOSE® 1500; TEFOSE® 63), mezclas de triceteareth-4 palmitostearato de fosfato y etilenglicol y palmitostearato de dietilenglicol (SEDEFOS® 75), mezclas de monoestearato de glicerol y estearato de PEG-75 (GELOT®), mezclas de alcohol cetílico y alcoholes grasos etoxilados (seteth-2-, steareth-20) (EMULCIRE®), mezclas de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados que tienen un punto de fusión de alrededor de 33°C (GELUCIRE® 33/01), mezclas de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados que tienen un punto de fusión de alrededor de 39°C (GELUCIRE® 39/01), mezclas de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados que tienen un punto de fusión alrededor de 43°C (Gelucire® 43/01), mezclas de monoestearato de glicerol 40-55 (tipo I) y diglicéridos (GELEOL® mono y diglicéridos), y mezclas de triglicéridos de cadena media (LABRAFAC® Lipophile WL 1349).

59. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1 a 58, en donde el éster de ácido graso de glicol farmacéuticamente aceptable es un éster de ácido graso de etilenglicol, un éster de ácido graso de dietilenglicol, un éster de ácido graso de propilenglicol y un éster de ácido graso de dipropileno, etilenglicol caprilato, etilenglicol pelargonato, etilenglicol caprato, etilenglicol undecilato, etilenglicol laurato, etilenglicol tridecilato, etilenglicol miristato, etilenglicol miristolato, etilenglicol pentadecilato, etilenglicol palmitato, etilenglicol palmitoleato, etilenglicol sapienato, etilenglicol margarato, etilenglicol estearato, etilenglicol palmitoestearato, etilenglicol oleato, etilenglicol elaidato, etilenglicol vaccinato, etilenglicol linoleato, etilenglicol linoelaidato, etilenglicol α -linolenato, etilenglicol γ -linolenato, etilenglicol estearidonato, etilenglicol caprilocaprato, dicaprilocaprato de etilenglicol, morir capilelato de glicol de etileno, pelargonato de dietilenglicol, caprato de dietilenglicol, undecilato de dietilenglicol, laurato de dietilenglicol, tridecilato de dietilenglicol, miristato de dietilenglicol, miristolato de dietilenglicol, dietilenglicol pentadecilato, palmitato de dietilenglicol, dieteletano, dietilenglicol de margarato, estearato de dietilenglicol, palmitostearato de dietilenglicol, oleato de dietilenglicol, elaidato de dietilenglicol, vacunato de dietilenglicol, linoleato de dietilenglicol, dietilenglicol linoelaidato, dietilenglicol α -linolenato, dietilenglicol γ -linolenato, dietilenglicol estearidonato, dietilenglicol caprilocaprato, dietilenglicol dicaprilocaprato, caprilato de propilenglicol, pelargonato de propilenglicol, caprato de propilenglicol, undecilato de propilenglicol, laurato de propilenglicol, tridecilato de propilenglicol, miristato de propilenglicol, miristolato de propilenglicol, propilenglicol pentadecilato, propilenglicol palmitato, propilenglicol palmitoleato, propilenglicol sapienato, propilenglicol margarato, propilenglicol estearato, propilenglicol palmitoestearato, propilenglicol oleato, propilenglicol elaidato, propilenglicol vaccinato, propilenglicol linoleato, propilenglicol linoelaidato, propilenglicol α -linolenato, propilenglicol γ -linolenato, propilenglicol estearidonato, propilenglicol caprilocaprato, propilenglicol dicaprilocaprato, dipropilenglicol caprilato, pelargonato de dipropilenglicol, dipropilenglicol caprato, undecilato de dipropilenglicol, laurato de dipropilenglicol, tridecilato de dipropilenglicol, miristato de dipropilenglicol, miristolato de dipropilenglicol, pentadecilato de dipropilenglicol, palmitato de dipropilenglicol, palmitoleato de dipropilenglicol, sapienato de dipropilenglicol, margarato de dipropilenglicol, estearato de dipropilenglicol, palmitoestearato de dipropilenglicol, oleato de dipropilenglicol, elaidato de dipropilenglicol, vaccinato de dipropilenglicol, linoleato de dipropilenglicol, linoelaidato de dipropilenglicol, α -linolenato de dipropilenglicol, γ -linolenato de dipropilenglicol, estearidonato de dipropilenglicol, caprilocaprato de dipropilenglicol,

dicaprilcaprato de dipropilenglicol, monopalmitoestearato de propilenglicol (MONOSTEOL®), dicaprilcaprato de propilenglicol (LABRAFAC® PG), monolaurato de propilenglicol (tipo I) (LAUROGLYCOL® FCC), monolaurato de propilenglicol (tipo II) (LAUROGLYCOL® 90), monocaprilato de propilenglicol (tipo I) (CAPRYOL® PGMC), monocaprilato de propilenglicol (tipo II) (CAPRYOL® 90), o cualquier combinación de los mismos.

60. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-59, en donde el éster de ácido graso de poliéter farmacéuticamente aceptable es un éster de ácido graso PEG, un ácido graso de glicérido PEG, un glicérido de éster de ácido graso PEG, un éster de ácido graso PPG, un glicérido PPG ácido graso, o un glicérido de éster de ácido graso PPG 61. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-60, en donde el lípido sólido farmacéuticamente aceptable a temperatura ambiente está en una cantidad suficiente para formar una composición de solución sólida.

62. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-61, en donde el lípido sólido farmacéuticamente aceptable a temperatura ambiente está en una cantidad de al menos 10% en peso, al menos 20% en peso, al menos 30% en peso, al menos 35% en peso, al menos 40% en peso, al menos 45% en peso, al menos 50% en peso, al menos 55% en peso, al menos 60% en peso, al menos 65% en peso, al menos 70% en peso, al menos 75% en peso, al menos 80% en peso, al menos 85% en peso, al menos 90% en peso, al menos 95% en peso, o al menos 99% en peso o 30% a 99% en peso, 35% a 99% en peso, 40% a 99% en peso, 45% a 99% en peso, 50% a 99% en peso, 30% a 98% en peso, 35% a 98% en peso, 40% a 98% en peso, 45% a 98% en peso, 50% a 98% en peso, 30% a 95% en peso, 35% a 95% en peso, 40% a 95% en peso, 45% a 95% en peso, o 50% a 95% en peso o 70% a 97% en peso, 75% a 97% en peso, 80% a 97% en peso, 85% a 97% en peso, 88% a 97% en peso, 89% a 97% en peso, 90% a 97% en peso, 75% a 96% en peso, 80% a 96% en peso, 85% a 96% en peso, 88% a 96% en peso, 89% a 96% en peso, 90% a 96% en peso, 75% a 93% en peso, 80% a 93% en peso, 85% a 93% en peso, 88% a 93% en peso, 89% a 93% en peso, o 90% a 93% en peso.

63. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-62, en donde el lípido líquido farmacéuticamente aceptable a temperatura ambiente es un monoglicérido.

64. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 63, en donde el monoglicérido es monomiristoleato de glicerol, monopalmitoleato de glicerol, monoapienado de glicerol, monooleato de glicerol, monoelaidato de glicerol, monovaccenato, monolinoleato de glicerol, monolinoleaidato de glicerol, monolinolenato de glicerol, monoestearidonato de glicerol, monoecosenoato de glicerol, monomeadato de glicerol, monoaraquidonato de glicerol, monoecosapentaenoato, monoerucato de glicerol, monodocosaenoato de glicerol, mononervonato de glicerol, dibehenato de glicérido (COMPRITOL® 888), behenato de glicerol (COMPRITOL® E ATO), dipalmitostearato de glicerol (Bioarato AIO) 5), y monolinoleato de glicerol (MAISINE™ 35-1).

65. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-64, en donde el lípido líquido farmacéuticamente aceptable a temperatura ambiente está en una cantidad suficiente para disolver un compuesto terapéutico.

66. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-65, en donde el lípido líquido farmacéuticamente aceptable a temperatura ambiente está en una cantidad inferior al 90% en peso, inferior al 80% en peso, inferior al 70% en peso, inferior a 65% en peso, menos del 60% en peso, menos del 55% en peso, menos del 50% en peso, menos del 45% en peso, menos del 40% en peso, menos del 35% en peso, menos del 30% en peso, menos del 25% en peso, menos del 20% en peso, menos del 15% en peso, menos del 10% en peso, menos del 5% en peso o menos del 1% en peso o 1% a 90% en peso, 1% a 80% en peso, 1% a 70% en peso, 1% a 60% en peso, 1% a 50% en peso, 1% a 40% en peso, 1% a 30% en peso, 1% a 20% en peso, 1% a 10% en peso, 2% a 50% en peso, 2% a 40% en peso, 2% a 30% en peso, 2% a 20% en peso, 2% a 10% en peso, 4% a 50% en peso, 4% a 40% en peso, 4% a 30% en peso, 4% a 20% en peso, 4% a 10% en peso, 6% hasta 50% en peso, 6% a 40% en peso, 6% a 30% en peso, 6% a 20% en peso, 6% a 10% en peso, 8% a 50% en peso, 8% a 40% en peso, 8% a 30% en peso, 8% a 20% en peso, 8% a 15% en peso, o 8% a 12% en peso.

67. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-66, en donde el agente estabilizante es un polímero de glicol líquido, un alcohol monohidroxilado, isosórbido dimetilo éter y dietilenglicol monoetilo éter (2-(2-etoxietoxi)etanol) (TRANSCUTOL®).

68. La composición farmacéutica según el párrafo 67, en donde el polímero de glicol líquido es un polímero de PEG líquido y/o un polímero de PPH líquido.

69. La composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo 68, en donde el alcohol monohídrico es etanol, propanol, butanol, pentanol o 1-hexadecanol.

70. La composición farmacéutica según los párrafos 1-69, en donde el agente estabilizante farmacéuticamente aceptable está en una cantidad suficiente para estabilizar el ácido o base libre presente en el compuesto terapéutico.

71. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-70, en donde el agente estabilizante farmacéuticamente aceptable está en una cantidad de menos del 40% en peso, menos del 35% en peso, menos del 30% en peso, menos del 25% en peso, menos del 20% en peso, menos del 19% en peso, menos del 18% en peso, menos del 17% en peso, menos del 16% en peso, menos del 15% en peso, menos del 14% en peso, menos del 13% en peso, menos del 12% en peso, menos del 11% en peso, menos del 10% en peso, menos del 9% en peso, menos del 8% en peso, menos del 7% en peso, menos del 6% en peso, menos del 5% en peso, menos del 4% en peso, menos del 3% en peso, menos del 2% en peso o menos del 1% o 1% al 5% en peso, 1 % a 7% en peso, 1% a 10% en peso, 1% a 12% en peso, 1% a 15% en peso, 1% a 18% en peso, 1% a 20% en peso, 2% a 5% en peso, 2% a 7% en peso, 2% a 10% en peso, 2% a 12% en peso, 2% a 15% en peso, 2% a 18% en peso, 2% hasta 20% en peso, 3% a 5% en peso, 3% a 7% en peso, 3% a 10% en peso, 3% a 12% en peso, 3% a 15% en peso, 3% a 18 % en peso, 3% a 20% en peso, 4% a 5% en peso, 4% a 7% en peso, 4% a 10% en peso, 4% a 12% en peso, 4% a 15% en peso, 4% a 18% en peso, 4% a 20% en peso, 5% a 7% en peso, 5% a 10% en peso, 5% a 12% en peso, 5% a 15% en peso, 5% a 18% en peso, 5% a 20% en peso, 6% a 7% en peso, 6% a 10% en peso, 6% a 12% en peso, 6% a 15% en peso, 6% al 18% en peso, del 6% al 20% en peso, del 7% al 10% en peso, del 7% al 12% en peso, del 7% al 15% en peso, del 7% al 18% en peso, del 7% al 20 % en peso, 8% a 10% en peso, 8% a 12% en peso, 8% a 15% en peso, 8% a 18% en peso, 8% a 20% en peso, 9% a 10% en peso, 9% a 12% en peso, 9% a 15% en peso, 9% a 18% en peso, 9% a 20% en peso, 10% a 12% en peso, 10% a 15% en peso, 10% a 18% en peso, o 10% a 20% en peso.

72. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-71, en donde el agente estabilizante farmacéuticamente aceptable no se usa como solvente.

73. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-72, en donde el agente estabilizante farmacéuticamente aceptable da como resultado no más del 85%, no más del 80%, no más del 75%, no más del 70%, no más del 65%, no más del 60%, no más del 55%, no más del 50%, no más del 45%, no más del 40%, no más del 35%, no más del 30%, no más del 25%, no más del 20%, no más del 15%, no más del 10% o no más del 5% de disolución del compuesto terapéutico.

74. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-73, en donde el agente neutralizante farmacéuticamente aceptable está en una cantidad suficiente para neutralizar las cargas iónicas producidas cuando el compuesto terapéutico se disuelve.

75. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-74, en donde el agente neutralizante farmacéuticamente aceptable está en una cantidad de un equivalente molar con respecto al compuesto terapéutico.

76. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-75, en donde el agente neutralizante farmacéuticamente aceptable está en una cantidad de menos de un equivalente molar con respecto al compuesto terapéutico.

77. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1 a 76, en donde el agente neutralizante farmacéuticamente aceptable está en una cantidad de más de un equivalente molar con respecto al compuesto terapéutico.

78. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-77, en donde el agente neutralizante está en una cantidad inferior al 90% en peso, inferior al 80% en peso, inferior al 70% en peso, inferior al 65% en peso, inferior a 60% en peso, menos del 55% en peso, menos del 50% en peso, menos del 45% en peso, menos del 40% en peso, menos del 35% en peso, menos del 30% en peso, menos del 25% en peso, menos del 20% en peso, menos del 15% en peso, menos del 10% en peso, menos del 5% en peso, o menos del 1% en peso o del 1% al 90% en peso, del 1% al 80% en peso, del 1% al 75% en peso, del 1% al 70% en peso, del 1% al 65% en peso, del 1% al 60% en peso, 1% a 55% en peso, 1% a 50% en peso, 1% a 45% en peso, 1% a 40% en peso, 1% a 35% en peso, 1% a 30% en peso, 1% a 25% en peso, 1% a 20% en peso, 1% a 15% en peso, 1% a 10% en peso, 1% a 5% en peso, 2% a 50% en peso, 2% a 40% en peso, 2% a 30% b y peso, 2% a 20% en peso, 2% a 10% en peso, 4% a 50% en peso, 4% a 40% en peso, 4% a 30% en peso, 4% a 20% en peso, 4% a 10% en peso, 6% a 50% en peso, 6% a 40% en peso, 6% a 30% en peso, 6% a 20% en peso, 6% a 10% en peso, 8 % a 50% en peso, 8% a 40% en peso, 8% a 30% en peso, 8% a 20% en peso, 8% a 15% en peso, o 8% a 12% en peso.

79. La composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-78, en donde el agente neutralizante está en una cantidad de 0,1% a 45% en peso, 0,1% a 0% en peso, 0,1% a 35% en peso, 0,1% a 30% en peso,

0,1% a 25% en peso, 0,1% a 20% en peso, 0,1% a 15% en peso, 0,1% a 10% en peso, 0,1% a 5% en peso, 1% a 45% en peso, 1% a 40% en peso, 1% a 35% en peso, 1% a 30% en peso, 1% a 25% en peso, 1% a 20% en peso, 1% a 15% en peso, 1% a 10% en peso, 1% a 5% en peso, 5% a 45% en peso, 5% a 40% en peso, 5% a 35% en peso, 5% a 30% en peso, 5% a 25% en peso, 5% a 20% en peso, 5% a 15% en peso, 5% a 10% en peso, 10% a 45% en peso, 10% a 40% en peso, 10% a 35% en peso, 10% a 30% en peso, 10% a 25% en peso, 10% a 20% en peso, 10% a 15% en peso, 15% a 45% en peso, 15% a 40% en peso, 15% a 35% en peso, 15% a 30% en peso, 15% a 25% en peso, 15% a 20% en peso, 20% a 45% en peso, 20% a 40% por nosotros ight, 20% a 35% en peso, 20% a 30% en peso, 20% a 25% en peso, 25% a 45% en peso, 25% a 40% en peso, 25% a 35% en peso, o 25% a 30% en peso.

80. Un método para tratar a un individuo con una inflamación crónica, el método comprende la etapa de: administrar al individuo que lo necesita una composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-72, en donde la administración resulta en una reducción en un síntoma asociado con la inflamación crónica, tratando así al individuo.

81. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-79 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una inflamación crónica.

82. Uso de una composición farmacéutica según los párrafos 1-79 para el tratamiento de una inflamación crónica.

83. El método según el párrafo 80 o el uso según el párrafo 81 u 82, en donde la inflamación crónica se asocia con acné, reflujo ácido/acidez estomacal, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), alergia, rinitis alérgica, enfermedad de Alzheimer, lateral amiotrófico esclerosis, anemia, apendicitis, arteritis, artritis, asma, aterosclerosis, trastornos autoinmunes, balanitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, un penfigoide ampolloso, quemaduras, bursitis, cáncer, paro cardíaco, carditis, enfermedad celíaca, celulitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, corioamnionitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirrosis, colitis, insuficiencia cardíaca congestiva, conjuntivitis, cistitis inducida por ciclofosfamida, fibrosis quística, cistitis, resfriado común, dacrioadenitis, demencia, dermatitis, dermatomiositis, diabetes, neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, úlcera diabética, eccema digestivo, enfermedad del sistema digestivo, enfermedad digestiva, enfermedad del sistema digestivo encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibromialgia, fibrosis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, glomerulonefritis, glositis, enfermedad cardíaca, disfunción de la válvula cardíaca, hepatitis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Huntington, pancreatitis hiperlipidémica, hipertensión, ileitis, infección, enfermedad inflamatoria intestinal, cardiomegalia inflamatoria, neuropatía inflamatoria, resistencia a la insulina, cistitis intersticial, nefritis intersticial, iritis, isquemia, cardiopatía isquémica, queratoconjuntivitis, laringitis, nefritis lúpica, mastitis, mastoiditis, meningitis, síndrome metabólico (síndrome X), migraña, esclerosis múltiple, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, esteatohepatitis no alcohólica, obesidad, onfalitis, ooforitis, orquitis, osteocondritis, osteopenia, osteomielitis, osteoporosis, osteítis, otitis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria, parotitis, parotitis vularis, pericarditis, peritonitis, faringitis, flebitis, pleuritis, neumonitis, nefritis poliquística, proctitis, prostatitis, psoriasis, pulpitis, pielonefritis, pileflebitis, insuficiencia renal, lesión por reperfusión, retinitis, fiebre reumática, rinitis, salpingitis, sarcoidosis, sialadenitis, sinusitis, colon espástico, estenosis, estomatitis, accidente cerebrovascular, complicaciones quirúrgicas, sinovitis, tendinitis, tendinosis, tenosinovitis, tromboflebitis, amigdalitis, traumatismo, lesión cerebral traumática, rechazo de trasplante, trigonitis, tuberculosis, tumor, uretritis, ursitis, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

84. El método según el párrafo 80 o el uso según el párrafo 81 u 82, en donde la inflamación crónica es una inflamación del tejido.

85. El método según el párrafo 80 o el uso según los párrafos 81 u 82, en donde la inflamación crónica es una inflamación sistémica.

86. El método según el párrafo 80 o el uso según el párrafo 81 u 82, en donde la inflamación crónica es una artritis.

87. El método o uso según el párrafo 83 u 86, en donde la artritis es una monoartritis, una oligoartritis o una poliartritis.

88. El método o uso de acuerdo con el párrafo 140 o 143, en donde la artritis es una enfermedad autoinmune o una enfermedad no autoinmune.

89. El método o uso según el párrafo 83 u 86, en donde la artritis es una osteoartritis, una artritis reumatoide, una artritis idiopática juvenil, una artritis séptica, una espondiloartropatía, una gota, una pseudogota o la enfermedad de Still.

5 90. El método o uso según el párrafo 89, en donde la espondiloartropatía es una espondilitis anquilosante, una artritis reactiva (síndrome de Reiter), una artritis psoriásica, una artritis enteropática asociada con enfermedad inflamatoria intestinal, una enfermedad de Whipple o una enfermedad de Behcet.

91. El método según el párrafo 80 o el uso según los párrafos 81 u 82, en donde la inflamación crónica es un trastorno autoinmune.

10 92. El método o uso de acuerdo con el párrafo 83 o 91, en donde el trastorno autoinmune es un trastorno autoinmune sistémico o un trastorno autoinmune específico de un órgano.

15 93. El método o uso de acuerdo con el párrafo 83 o 91, en donde el trastorno autoinmune es una encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), una enfermedad de Addison, una alergia, un síndrome de anticuerpo antifosfolípido (APS), una anemia hemolítica autoinmune, una autoinmune hepatitis, una enfermedad autoinmune del oído interno, un penfigoide ampolloso, una enfermedad celíaca, una enfermedad de Chagas, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), una diabetes mellitus tipo 1 (IDDM), una endometriosis, un síndrome de Goodpasture, una enfermedad de Graves, un síndrome de Guillain-Barré (GBS), una tiroiditis de Hashimoto, un hidradenitis supurativa, una púrpura trombocitopénica idiopática, una enfermedad inflamatoria intestinal, una cistitis intersticial, un lupus (incluyendo un lupus eritematoso discoide, un lupus eritematoso inducido por fármacos, un lupus nefritis, un lupus neonatal, un lupus eritematoso cutáneo subagudo, un lupus eritematoso sistémico, una morfea, una esclerosis múltiple (EM), una miastenia grave, una miopatía, una narcolepsia, una neuromiotonía, un pénfigo vulgar, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria, encefalomiелitis diseminada recurrente, fiebre reumática, esquizofrenia, esclerodermia, síndrome de Sjögren, tenosinovitis, vasculitis o vitiligo.

25 94. El método según el párrafo 80 o el uso según el párrafo 81 u 82, en donde la inflamación crónica es una miopatía.

30 95. El método o uso según el párrafo 93 o 94, en donde la miopatía es una dermatomiositis, una miositis del cuerpo de inclusión o una polimiositis.

96. El método según el párrafo 80 o el uso según el párrafo 81 u 82, en donde la inflamación crónica es una vasculitis.

35 97. El método o uso según el párrafo 83, 93 o 96, en donde la vasculitis es una enfermedad de Buerger, una arteritis, una vasculitis cerebral, una arteritis de Churg-Strauss, una crioglobulinemia, una vasculitis crioglobulinémica esencial, una arteritis de células gigantes, una vasculitis de golfista, una púrpura de Henoch-Schonlein, una vasculitis por hipersensibilidad, una enfermedad de Kawasaki, una flebitis, una poliarteritis/poliangeítis microscópica, una poliarteritis nodosa, una polimialgia reumática (PMR), una vasculitis reumatoide, una arteritis de Takayasu, una tromboflebitis, una granulomatosis de Wegener o una vasculitis secundaria a trastorno del tejido conectivo o vasculitis secundaria a infección viral.

45 98. El método según el párrafo 80 o el uso según los párrafos 81 u 82, en donde la inflamación crónica está asociada con un trastorno de la piel.

99. El método o uso según el párrafo 98, en donde el trastorno de la piel es una dermatitis, un eccema, una dermatitis de estado, una hidradenitis supurativa, una psoriasis, una rosácea o una esclerodermia.

50 100. El método o uso según el párrafo 99, en donde el eccema es un eccema atópico, un eccema de contacto, un eczema xerótico, una dermatitis seborreica, una dishidrosis, un eccema discoide, un eccema venoso, una dermatitis herpetiforme, una neurodermatitis o una autoeczematización.

55 101. El método o uso de acuerdo con el párrafo 99, en donde la psoriasis es una psoriasis en placas, una psoriasis en las uñas, una psoriasis guttata, una psoriasis del cuero cabelludo, una psoriasis inversa, una psoriasis pustular o una psoriasis eritrodermis.

102. El método según el párrafo 80 o el uso según el párrafo 81 u 82, en donde la inflamación crónica está asociada con un trastorno gastrointestinal.

60 103. El método o uso según el párrafo 102, en donde el trastorno gastrointestinal es una enfermedad del intestino irritable o un intestino inflamatorio.

104. El método o uso según el párrafo 103, en donde el intestino inflamatorio es una enfermedad de Crohn o una colitis ulcerosa.

105. El método según el párrafo 80 o el uso según el párrafo 81 u 82, en donde la inflamación crónica está asociada con una enfermedad cardiovascular.

106. El método o uso según el párrafo 105, en donde la enfermedad cardiovascular es una hipertensión, disfunción de la válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, afecciones cardíacas diabéticas, inflamación de los vasos sanguíneos, enfermedad arterial oclusiva, una enfermedad arterial periférica, un aneurisma, una embolia, una disección, un pseudoaneurisma, una malformación vascular, un nevo vascular, una trombosis, una tromboflebitis, venas varicosas o un derrame cerebral.

107. El método según el párrafo 80 o el uso según los párrafos 81 u 82, en donde la inflamación crónica está asociada con un cáncer.

108. El método según el párrafo 80 o el uso según los párrafos 81 u 82, en donde la inflamación crónica está asociada con una inflamación inducida farmacológicamente.

109. El método según el párrafo 80 o el uso según los párrafos 81 u 82, en donde la inflamación crónica se asocia con una infección.

110. El método o uso según el párrafo 83 o 109, en donde la infección es una cistitis bacteriana, una encefalitis bacteriana, una gripe pandémica, una encefalitis viral, una hepatitis viral A, una hepatitis viral B o una hepatitis viral C.

111. El método de acuerdo con el párrafo 80 o el uso de acuerdo con el párrafo 81 u 82, en donde la inflamación crónica está asociada con una lesión de tejido u órgano.

112. El método según el párrafo 80 o el uso según los párrafos 81 u 82, en donde la inflamación crónica se asocia con un rechazo de trasplante o una enfermedad de injerto contra huésped.

113. El método según el párrafo 80 o el uso según los párrafos 81 u 82, en donde la inflamación crónica está asociada con una enfermedad inflamatoria mediada por Th1.

114. El método según el párrafo 80 o el uso según el párrafo 81 u 82, en donde la inflamación crónica está asociada con la inflamación neurogénica crónica.

115. El método según los párrafos 80 u 83-114 o el uso según los párrafos 81-114, en donde tras la administración a un individuo, la composición farmacéutica que comprende el compuesto terapéutico según los párrafos 1-79 da como resultado una biodistribución del compuesto terapéutico diferente de una biodistribución del compuesto terapéutico incluido en la misma composición farmacéutica, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable.

116. El método de acuerdo con los párrafos 80 u 83-115 o el uso de acuerdo con los párrafos 81-115, en donde, tras la administración a un individuo, la cantidad del compuesto terapéutico de la composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-79 suministrada a un macrófago es al menos 5% de la cantidad total del compuesto terapéutico contenido en la composición farmacéutica administrada.

117. El método de acuerdo con los párrafos 80 u 83-116 o el uso de acuerdo con los párrafos 81-116, en donde tras la administración a un individuo, la composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-79 reduce la irritación intestinal en al menos un 5% en comparación con el composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-79, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable.

118. El método según los párrafos 80 u 83-117 o el uso según los párrafos 81-117, en donde, tras la administración a un individuo, la composición farmacéutica según los párrafos 1-79 reduce la irritación gástrica en al menos un 5% en comparación con el composición farmacéutica de acuerdo con los párrafos 1-79, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable.

EJEMPLOS

[0183] Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan con fines ilustrativos solo para facilitar una comprensión más completa de la materia divulgada. Estos ejemplos no deben interpretarse para limitar ninguna de las realizaciones descritas en la presente memoria descriptiva, incluidas las relativas a las composiciones farmacéuticas, los métodos de preparación de composiciones farmacéuticas, o los métodos o usos de tratar una inflamación crónica o una enfermedad asociada con la inflamación crónica. Los ejemplos que comprenden todas las características enumeradas en la reivindicación 1 son según la invención.

Ejemplo 1

Calorimetría diferencial de barrido

[0184] Este ejemplo ilustra la formulación de una composición farmacéutica en solución sólida como se describe en el presente documento que comprende un compuesto terapéutico.

[0185] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento se usó el siguiente procedimiento general. Todos los ingredientes, excepto el lípido sólido a temperatura ambiente, se mezclaron entre sí. Esta mezcla se calentó a una temperatura en el intervalo de 50°C a 60°C con agitación para disolver el compuesto terapéutico creando así una solución. Luego se añadió el lípido sólido a temperatura ambiente a la solución y la mezcla se agitó hasta que se incorporó. La mezcla luego se dejó solidificar enfriando a temperatura ambiente. Las formulaciones representativas que contienen diversos compuestos terapéuticos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Formulaciones de solución sólida de ibuprofeno					
Formulación	Compuesto Terapéutico	Lípido líquido TA	Agente estabilizador	Agente neutralizante	Lípido sólido TA
Ibuprofeno	200 mg	-	-	-	-
R ^T Solid Lipid	-	-	-	-	622 mg de G43 ^a
Vehículo	-	0,26 mL M35-1 ^b	0,06 mL de PEG400	-	260 mg de G43
Ibuprofeno LA 3-51	200 mg	0,38 ml M35-1	PEG400 0,04 mL	-	160 mg de G43
Ibuprofeno LA 3-57	200 mg	0,26 mL M35-1	PEG400 0,06 mL	-	260 mg de G43
Ibuprofeno LA 35-1	200 mg	0,18 mL M35-1	PEG400 0,08 mL	-	380 mg de G43
Ibuprofeno LA 35-2	200 mg	0,10 ml M35-1	PEG400 0,08 mL	-	460 mg de G43
Ibuprofeno LA 35-3	200 mg	0,04 mL M35-1	PEG400 0,08 mL	-	520 mg de G43
^a G43 es GELUCIRE® 43/01					
^b M35-1 es MAISINE® 35-1					

[0186] La mezcla se dejó solidificar enfriando a temperatura ambiente. Las composiciones solidificadas se evaluaron luego por apariencia y por calorimetría diferencial de barrido (DSC).

[0187] Durante el curso del análisis usando DSC, se observó una tendencia general en donde una formulación que solidificó con una apariencia turbia formó una composición sólida clásica que tenía una estructura cristalina, mientras que una que solidificó con una apariencia clara sugirió una composición de solución sólida que tenía una estructura amorfa. Además, las composiciones solidificadas con una apariencia clara que luego se volvieron a fundir sin la apariencia de un precipitado, donde son indicativas de una composición de solución sólida que tiene una estructura amorfa.

[0188] Usando la apariencia visual y los ensayos de recuerdo, se accedió a un gran número de formulaciones para la capacidad de una composición de solución sólida. Una formulación que no pudo formar un sólido, o formó un sólido con una apariencia turbia no se analizó y descartó adicionalmente. De manera similar, las formulaciones no se analizaron y descartaron adicionalmente si se formaba un precipitado después de la fundición de composiciones solidificadas con una apariencia clara. Las formulaciones que formaron un sólido claro también fueron analizadas posteriormente por DSC.

[0189] Los datos para formulaciones representativas de ibuprofeno que se solidifican con una apariencia clara se muestran en la FIG. 1. El análisis DSC reveló que los componentes individuales exhibían picos agudos y bien definidos. Por ejemplo, el ibuprofeno poseía un rango de punto de fusión bien definido de 75°C a 78°C (FIG. 1A). De manera similar, un lípido sólido a temperatura ambiente, o grasa dura, como GELUCIRE® 43/01 tenía un rango de punto de fusión bien definido de 41°C a 45°C (FIG. 1B). Estos rangos de temperatura de punto de fusión bien definidos son indicativos de una composición en una fase de transición sólida clásica que tiene una estructura cristalina bien definida. MAISINE® 35-1 y PEG 400 son líquidos a temperatura ambiente y, como tal, tienen un punto de fusión inferior a 20°C. Por ejemplo, MAISINE® 35-1 tiene un rango de temperatura de punto de fusión de 14°C a 16°C y PEG 400 tiene un rango de temperatura de punto de fusión de 4°C a 8°C.

[0190] Inesperadamente, cuando un vehículo que comprende un lípido sólido a temperatura ambiente (grasa dura), un lípido líquido a temperatura ambiente y un agente estabilizador se examinaron por DSC, apareció un nuevo pico

de temperatura de punto de fusión. Por ejemplo, además del pico GELUCIRE® 43/01 de 41°C a 45°C, el análisis DSC identificó un nuevo rango de temperatura de punto de fusión amplio de 32°C a 38°C (FIG. 1C). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01, 14°C a 16°C para MAISINE® 35-1, y 4°C a 8°C para PEG 400. Estos resultados indican que una parte de la composición se estaba formando en una fase de solución sólida en lugar de una fase sólida clásica.

[0191] Sorprendentemente, la formulación que comprende el compuesto terapéutico con este vehículo exhibió un amplio intervalo de fusión con una temperatura de punto de fusión diferente de los componentes individuales (FIGS 1D-11H). Además, no se detectaron picos relacionados con el compuesto terapéutico solo o la grasa dura sola. Por ejemplo, el ibuprofeno tiene un rango de temperatura de punto de fusión de 75°C a 78°C, GELUCIRE® 43/01 tenía un punto de fusión de 41°C a 45°C, MAISINE® 35-1 tiene una temperatura de punto de fusión de 14°C a 16°C, y PEG400 tiene una temperatura de punto de fusión de 4°C a 8°C. Sin embargo, una formulación que comprende estos componentes da como resultado una composición con un punto de fusión de entre 35°C y 40°C, dependiendo de las cantidades y proporciones utilizadas. En una fase clásica mixta de componentes sólidos distintos, cada pico individual se habría resuelto, es decir, 75°C a 78°C para Ibuprofeno, 41°C a 45°C y GELUCIRE® 43/01. Este no fue el caso, estos picos desaparecieron por completo. La presencia de un nuevo pico de punto de fusión nuevo y la desaparición concomitante de los picos de punto de fusión del componente individual para la composición solidificada indica que se formó una nueva estructura de solución sólida de compuesto terapéutico y lípido sólido a temperatura ambiente (grasa dura).

Ejemplo 2

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden arteméter

[0192] Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita aquí que comprende arteméter.

[0193] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando arteméter, se realizó el siguiente método. 1,0 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ y 0,5 ml de tributirina (como lípido líquido a temperatura ambiente) se añadió a un recipiente y se calentó a 40°C a 50°C con agitación hasta que se incorporaron todos los componentes de la mezcla. Se añadieron 40 mg de arteméter a 0,8 ml de esta mezcla incorporada y se agitó hasta que se disolvió. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

[0194] La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango de temperatura de punto de fusión amplio de 35°C a 40°C (FIG. 2). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 86°C a 90°C para arteméter. La tributirina es un líquido a temperatura ambiente y, como tal, tiene un punto de fusión inferior a 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en este documento que comprende arteméter.

Ejemplo 3

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden aspirina

[0195] Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende aspirina.

[0196] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando aspirina, se realizó el siguiente método. Se añadieron 120 mg de aspirina y 0,5 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes de la mezcla. Se añadieron 1,0 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈. esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

[0197] La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 35°C a 40°C (FIG. 3). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 138°C a 140°C para Aspirina. El dimetilo éster de isosorbida es un líquido a temperatura ambiente y, como tal, tiene un punto de fusión inferior a 20°C.

Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende aspirina.

Ejemplo 4

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden dantroleno

[0198] Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende Dantroleno.

[0199] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en este documento usando dantroleno, se realizó el siguiente método. Añadir 232,7 mg de ácido esteárico (como agente neutralizante) a un recipiente y calentar a 70°C a 75°C con agitación hasta que se derrita. Añadir 250,2 mg de sal de sodio de dantroleno y 20 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) al ácido esteárico fundido y agitar hasta lograr una consistencia uniforme. Se añadieron a esto 20,02 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados y agitar hasta incorporarse. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

[0200] La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 34°C a 39°C (FIG. 4). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), el ácido esteárico es 70°C y 279°C a 280°C para Dantroleno. El dimetilo éster de isosorbida es un líquido a temperatura ambiente y, como tal, tiene un punto de fusión inferior a 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en este documento que comprende Dantroleno.

[0201] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Dantroleno, se realizó el siguiente método. Añadir 309,8 mg de ácido esteárico (como agente neutralizante) a un recipiente y calentar a 70°C a 75°C con agitación hasta que se derrita. Agregue 59,6 mg de sal de sodio de dantroleno al ácido esteárico derretido y revuelva hasta lograr una consistencia uniforme. Agregue 0,75 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) y agite la mezcla hasta que se disuelvan todos los componentes. 760,3 mg de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ y agitar hasta incorporarse. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en este documento que comprende Dantroleno.

[0202] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando dantroleno, se realizó el siguiente método. Añadir 250,2 mg de ácido esteárico (como agente neutralizante) a un recipiente y calentar a 70°C a 75°C con agitación hasta que se derrita. Agregue 50,3 mg de sal de sodio de dantroleno al ácido esteárico derretido y agite hasta lograr una consistencia uniforme. Agregue 5,0 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) y agite la mezcla hasta que todos los componentes se disuelvan. Se añadieron a esto 5,0 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ solución y agitar hasta incorporar. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en este documento que comprende dantroleno.

[0203] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando dantroleno, se realizó el siguiente método. Añadir 225,0 mg de ácido esteárico (como agente neutralizante) a un recipiente y calentar a 70°C a 75°C con agitación hasta que se derrita. Agregue 25,1 mg de sal de sodio de dantroleno al ácido esteárico derretido y revuelva hasta lograr una consistencia uniforme. Agregue 2,0 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) y agite la mezcla hasta que se disuelvan todos los componentes. Se añadieron 2,07 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados y agitar hasta incorporarse. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en este documento que comprende dantroleno.

[0204] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando dantroleno, se realizó el siguiente método. Añadir 224,9 mg de ácido esteárico (como agente neutralizante) a un recipiente y calentar a 70°C a 75°C con agitación hasta que se derrita. Agregue 25,1 mg de sal de sodio de dantroleno al ácido esteárico derretido y revuelva hasta lograr una consistencia uniforme. Agregue 0,75 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) y agite la mezcla hasta que se disuelvan todos los componentes. 304,1 mg de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados y agitar hasta incorporarse. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en este documento que comprende dantroleno.

15 Ejemplo 5

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden diclofenaco

[0205] Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende diclofenaco.

[0206] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando diclofenaco, se realizó el siguiente método. Se añadieron 119 mg de diclofenaco, 1,0 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 0,3 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se hayan disuelto. Se añadieron 1,0 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈. Esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

[0207] La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 35°C a 40°C (FIG. 5). Este rango de temperatura era diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 157°C a 158°C para diclofenaco. MAISINE® 35-1 y el éster dimetilico de isosorbida son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende diclofenaco.

40 Ejemplo 6

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden fenofibrato

[0208] Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende fenofibrato.

[0209] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Fenofibrato, se realizó el siguiente método. 400 mg de fenofibrato y 4,0 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈, se añadieron a un recipiente y se calentaron a 45°C a 55°C con agitación hasta que se incorporaron todos los componentes de la mezcla. Se añadieron 0,76 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) a esta mezcla y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

[0210] La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango de temperatura de punto de fusión amplio de 34°C a 39°C (FIG. 6). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 80°C a 85°C para Fenofibrato. El éster dimetilico de isosorbida es un líquido a temperatura ambiente, y como tal tiene un punto de fusión inferior a 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende fenofibrato.

65 Ejemplo 7

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden Gemfibrozil

[0211] Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita aquí que comprende Gemifibrozil.

5 **[0212]** Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Gemifibrozil, se realizó el siguiente método. Se añadieron 1 g de Gemifibrozil, 0,9 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 0,4 ml de PEG 400 (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se hayan disuelto. Se agregaron 1,9 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈. esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Gemifibrozil.

20 **[0213]** Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Gemifibrozil, se realizó el siguiente método. 1 g de Gemifibrozil y 7,5 g de Manteca de Cacao, un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 34°C y 38°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₆-C₁₈ saturados, se añadieron a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que se incorporaron todos los componentes de la mezcla. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Gemifibrozil.

Ejemplo 8

30 Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden ibuprofeno

[0214] Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende ibuprofeno.

35 **[0215]** Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Ibuprofeno, se realizó el siguiente método. Se añadieron 1 g de sal de sodio de ibuprofeno, 0,9 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 0,4 ml de PEG 400 a un recipiente calentado a 50°C a 60°C con agitación hasta Todos los componentes de la mezcla se disolvieron. 1,9 g de Gelucire® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como la temperatura ambiente de lípidos de sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados C₁₀-C₁₈, se añadió a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

45 **[0216]** La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 32°C a 44°C (FIG. 1D). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 75°C a 78°C para Ibuprofeno. MAISINE® 35-1 y PEG 400 son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende ibuprofeno.

55 **[0217]** Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Ibuprofeno, se realizó el siguiente método. Se añadieron 1 g de sal de sodio de ibuprofeno, 0,5 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 0,4 ml de PEG 400 a un recipiente calentado a 50°C a 60°C con agitación hasta Todos los componentes de la mezcla se disolvieron. 2,3 g de Gelucire® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como la temperatura ambiente de lípidos de sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de saturados C₁₀-C₁₈ triglicéridos, se añadió a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

65 **[0218]** La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 32°C a 43°C (FIG. 1E). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 75°C a 78°C para Ibuprofeno. MAISINE® 35-1 y PEG 400 son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por

debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende ibuprofeno.

5 **[0219]** Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando ibuprofeno, se realizó el siguiente método. Se agregaron 1 g de sal de sodio de ibuprofeno, 0,2 mL de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 0,4 mL de PEG 400 a un recipiente calentado a 50°C a 60°C con agitación hasta Todos los componentes de la mezcla se disolvieron. 2,6 g de Gelucire® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como la temperatura ambiente de lípidos de sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de saturados C₁₀-C₁₈ triglicéridos, se añadió a esta
10 solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

15 **[0220]** La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 32°C a 42°C (FIG. 1F). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 75°C a 78°C para Ibuprofeno. MAISINE® 35-1 y PEG 400 son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende ibuprofeno.

20 **[0221]** Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando ibuprofeno, se realizó el siguiente método. Se añadieron 5 g de sal de sodio de ibuprofeno, 9,5 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 1,0 ml de PEG 400 a un recipiente calentado a 50°C a 60°C con agitación hasta Todos los componentes de la mezcla se disolvieron. 4,0 g de Gelucire® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como la temperatura ambiente de lípidos de sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de saturados C₁₀-C₁₈ triglicéridos, se añadió a esta
25 solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

30 **[0222]** La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 32°C a 38°C (FIG. 1G). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 75°C a 78°C para Ibuprofeno. MAISINE® 35-1 y PEG 400 son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por
35 debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende ibuprofeno.

40 **[0223]** Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando ibuprofeno, se realizó el siguiente método. Se añadieron 5 g de sal de sodio de ibuprofeno, 6,5 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 1,5 ml de PEG 400 a un recipiente calentado a 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes de la mezcla. 6,5 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (a temperatura ambiente lípido sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados, se añadió a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas
45 vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

50 **[0224]** La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango de temperatura de punto de fusión amplio de 32°C a 42°C (FIG. 1H). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 75°C a 78°C para Ibuprofeno. MAISINE® 35-1 y PEG 400 son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende ibuprofeno.

55 **[0225]** Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando ibuprofeno, se realizó el siguiente método. Se agregaron 1 g de sal de sodio de ibuprofeno, 0,9 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente), 0,4 ml de PEG 400 y 0,3 ml de propilenglicol a un recipiente calentado a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se hayan disuelto. Se agregaron 1,9 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican
60 que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende ibuprofeno.
65

[0226] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando ibuprofeno, se realizó el siguiente método. Se agregaron 5 g de ácido libre de ibuprofeno, 5 g de sal de sodio de ibuprofeno, 8 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente), 3 ml de PEG 400 y 1 ml de propilenglicol a un recipiente calentado a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se hayan disuelto. Se agregaron 19 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende ibuprofeno.

15 Ejemplo 9

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden lidocaína

[0227] Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende lidocaína.

[0228] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Lidocaína, se realizó el siguiente método. Se añadieron 200 mg de base de lidocaína y 2,0 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes de la mezcla. 8,8 g de Gelucire® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como la temperatura ambiente de lípidos de sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de saturados C₁₀-C₁₈ triglicéridos, se añadió a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

[0229] La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 34°C a 40°C (FIG. 7). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 66°C a 69°C para Lidocaína. El dimetilo éster de isosorbida es un líquido a temperatura ambiente y, como tal, tiene un punto de fusión inferior a 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende lidocaína.

[0230] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando lidocaína, se realizó el siguiente método. Se añadieron 250,1 mg de base de lidocaína y 1,74 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes de la mezcla. Se añadieron 8,72 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

[0231] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando lidocaína, se realizó el siguiente método. Se añadieron 500,4 mg de base de lidocaína y 1,74 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes de la mezcla. Se añadieron 8,5 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

[0232] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando lidocaína, se realizó el siguiente método. Se añadieron 250,4 mg de base de lidocaína y 0,87 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que se incorporaron todos los componentes de la mezcla. Por separado, se añadieron 250,1 mg de base de Prilocaína HCl, 0,13 ml de trietanolamina (como agente neutralizante) y 0,87 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizador) y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes del mezcla se incorporaron. Las mezclas de lidocaína y prilocaína se combinaron y se calentaron de 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes. 8,49 g de Gelucire® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como la

temperatura ambiente de lípidos de sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados C₁₀-C₁₈, se añadió a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

Ejemplo 10

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden Nabumetona

[0233] Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende Nabumetona.

[0234] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Nabumetona, se realizó el siguiente método. Se añadieron 126 mg de Nabumetona y 0,5 mL de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) a un recipiente y se calentó a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla estuvieran disueltos. Se añadieron 1,0 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

[0235] La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 35°C a 40°C (FIG. 8). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 80°C a 81°C para Nabumetona. MAISINE® 35-1 es un líquido a temperatura ambiente y, como tal, tiene un punto de fusión inferior a 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Nabumetona.

Ejemplo 11

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden Naproxeno

[0236] Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende Naproxeno.

[0237] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Naproxeno, se realizó el siguiente método. Se añadieron 250,1 mg de naproxeno y 0,75 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente), a un recipiente y se calentó a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla estuvieron disueltos. Se añadieron 750,9 mg Gelucire® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como la temperatura ambiente de lípidos de sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados C₁₀-C₁₈, se añadió a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Naproxeno.

[0238] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Naproxeno, se realizó el siguiente método. Se añadieron 650,5 mg de Naproxeno y 1,2 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) a un recipiente y se calentó a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla estuvieran disueltos. Se añadieron 1,234 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

[0239] La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 30°C a 39°C (FIG. 9). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 153°C a 154°C para Naproxeno. MAISINE® 35-1 es un líquido a temperatura ambiente y, como tal, tiene un punto de fusión inferior a 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Naproxeno.

Ejemplo 12**Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden pentoxifilina**

5 **[0240]** Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende pentoxifilina.

10 **[0241]** Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando pentoxifilina, se realizó el siguiente método. Se añadieron 208 mg de pentoxifilina, 1,0 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 0,2 ml de éster dimetílico de isosorbida (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se hayan disuelto. Se añadieron 1,0 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈. esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende pentoxifilina.

Ejemplo 13**Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden Salbutamol**

25 **[0242]** Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende Salbutamol.

30 **[0243]** Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Salbutamol, se realizó el siguiente método. 61 mg Salbutamol, 0,6 ml Maisine® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (tal como la temperatura ambiente lípido líquido), 1,0 ml de isosorbida de dimetilo éter (como agente estabilizante), y 1,0 ml de etanol absoluto (como agente estabilizante) se añadieron a un recipiente y se calentó a 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes de la mezcla. Se añadieron 10 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

40 **[0244]** La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 32°C a 40°C (FIG. 10). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 157°C a 158°C para Salbutamol. MAISINE® 35-1, isosorbido dimetiléter y etanol absoluto son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, todos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Salbutamol.

Ejemplo 14**Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden Salmeterol**

50 **[0245]** Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende Salmeterol.

55 **[0246]** Para preparar una composición de solución farmacéutica sólida descrita en este documento usando Salmeterol, el método siguiente se realizó. Se añadieron 11 mg de xinafoato de salmeterol, 1,0 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 1,0 ml de etanol absoluto (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se hayan disuelto. Se añadieron 2,04 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados. esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

65 **[0247]** La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango de temperatura de punto de fusión amplio de 34°C a 43°C (FIG. 11). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 137°C a 138°C para Salmeterol.

MAISINE® 35-1 y el etanol absoluto son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Salmeterol.

5 Ejemplo 15

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden Simvastatina

10 [0248] Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende Simvastatina.

15 [0249] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Simvastatina, se realizó el siguiente método. Se añadieron 200 mg de simvastatina y 2,5 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) a un recipiente y se calentó a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se disolvieron. Se añadieron 5 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

25 [0250] La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango de temperatura de punto de fusión amplio de 32°C a 42°C (FIG. 12). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 135°C a 138°C para simvastatina. MAISINE® 35-1 y el etanol absoluto son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Simvastatina.

30 Ejemplo 16

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden Telmisartán

35 [0251] Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende Telmisartán.

40 [0252] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Telmisartan, se realizó el siguiente método. Se añadieron 60,1 mg de telmisartán y 2,0 ml de isosórbido dimetilo éter (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes de la mezcla. Se agregaron 2,03 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Telmisartán.

50 [0253] Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Telmisartan, se realizó el siguiente método. Se añadieron 160,2 mg de telmisartán, 1,0 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 1,0 ml de etanol absoluto (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se hayan disueltos. Se agregaron 2,03 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈. esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

60 [0254] La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango de temperatura de punto de fusión amplio de 34°C a 43°C (FIG. 13). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 261°C a 263°C para Telmisartan. MAISINE® 35-1 y el etanol absoluto son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Telmisartán.

65 Ejemplo 17

Experimento de captación de macrófagos

[0255] Este ejemplo ilustra que una composición farmacéutica de solución sólida descrita en el presente documento dirige preferentemente un compuesto terapéutico al sistema inmunitario.

[0256] Se cultivaron cultivos de la línea celular de monocitos U937 en RPMI-1640 suplementado con 10% de suero de ternera fetal (FCS) hasta que las células alcanzaron 90% de monocapa confluyente. Estas células se trataron luego con PMA y se incubaron en una incubadora a 37°C con dióxido de carbono al 5% hasta que las células se diferenciaron en macrófagos. Las monocapas de macrófagos se lavaron con medio nuevo y luego se añadieron 3 ml de una de las siguientes soluciones de prueba: A) formulación de solución sólida como se describe en este documento que comprende ibuprofeno, GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), MAISINE® 35-1 (Gattefosse) y PEG 400; B) formulación líquida descrita en el presente documento que comprende ibuprofeno, aceite de colza y etanol; C) ácido libre de ibuprofeno; y D) vehículo sin compuesto terapéutico. Después de la incubación durante 45 minutos, los sobrenadantes de la solución de prueba se eliminaron y se guardaron para análisis, y las células se lavaron en PBS varias veces y se lisaron usando dos ciclos de congelación libre. La concentración del compuesto terapéutico presente en la solución de prueba, el sobrenadante de la solución de prueba y las fracciones de lisado celular se midieron por HPLC. El porcentaje de compuesto terapéutico absorbido por los macrófagos se calculó utilizando la siguiente fórmula: % de compuesto terapéutico adsorbido = $100 \times (\text{masa compuesta recuperada del lisado celular}) / (\text{masa compuesta administrada en la solución de prueba} - \text{masa del compuesto recuperada del sobrenadante de la solución de prueba})$. Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación. Estos resultados indican que la absorción media de un compuesto terapéutico por macrófagos aumenta un 550% o más usando las formulaciones de las composiciones farmacéuticas actualmente reivindicadas en relación con las composiciones no formuladas de esta manera.

Formulación	N	Absorción media de compuesto de masa	% de aumento de la absorción de compuestos
A	2	2,4%	600%
B	2	2,2%	550%
C	2	0,4%	-
D	2	0,0%	-

Ejemplo 18**Modelo animal para la erosión intestinal**

[0257] Para evaluar si una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación gástrica, se realizaron experimentos usando un modelo murino de erosión intestinal.

[0258] Las ratas Sprague-Dawley se dividieron en siete grupos experimentales que contenían cinco animales cada uno. Después de ayunar durante la noche, los animales fueron desafiados con uno de siete tratamientos diferentes. El grupo A fue un control en donde a cada ratón se le administró oralmente 1% de metilcelulosa/0,5% de polisorbato 80 vehículo solamente. El grupo B fue un control en donde a cada ratón se le administró por vía oral disolvente/vehículo adyuvante únicamente (almacenamiento de etanol al 10% y aceite de linaza al 90%). El grupo C fue un control en donde cada ratón recibió 150 mg/kg de aspirina por vía oral. El grupo D fue un control en donde a cada ratón se le administró por vía oral 100 mg/kg de ibuprofeno suspendido en metilcelulosa al 1%/polisorbato 80 al 0,5%. El grupo E fue el grupo experimental en donde a cada ratón se le administró una composición farmacéutica descrita en este documento (BC1054-100) que contiene 100 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol y 90% de aceite de linaza. El grupo F fue un control en donde cada ratón recibió por vía oral 100 mg/kg de ibuprofeno suspendido en metilcelulosa al 1%/polisorbato 80 al 0,5%. El grupo G fue el grupo experimental en donde a cada ratón se le administró una composición farmacéutica descrita en este documento (BC1054-200) que comprende 200 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol y 90% de aceite de linaza. Los animales se sacrificaron 4 horas después del tratamiento y se examinaron los estómagos para determinar el grado de hemorragia y la gravedad de las lesiones erosivas de la mucosa. La irritación gástrica se calificó de la siguiente manera: 0, sin lesiones; 1, hiperemia; 2, una o dos lesiones leves; 3, más de dos lesiones leves o lesiones graves; y 4, lesiones muy graves. Una puntuación de 50% o más en relación con el Grupo C (grupo de control tratado con aspirina), que se estableció en 100%, se consideró una puntuación positiva para la irritación gástrica.

[0259] Los resultados se muestran en la Tabla 4. El Grupo D (100 mg/kg de grupo control tratado con ibuprofeno) y el Grupo F (200 mg/kg de grupo control tratado con ibuprofeno) produjeron lesiones gástricas que fueron del 75% y 95%, respectivamente, graves como las inducidas por el Grupo C (grupo control tratado con aspirina). Sin embargo, el Grupo E (grupo experimental tratado con BC1054-100) y el Grupo G (grupo experimental tratado con BC1054-200) produjeron lesiones gástricas que fueron 20% y 40%, respectivamente, como grave como los asociados con el Grupo C (grupo control tratado con aspirina). Estos resultados demuestran que una composición farmacéutica descrita en el

presente documento reduce el grado en que un compuesto terapéutico puede causar lesiones en la mucosa y causar irritación gástrica.

5

10

15

Grupo	Puntuación media de ulceración	% de erosión por aspirina
A	0	0
B	0	0
C	4	(100)
D	3	75 ¹
E	0,8	20
F	3,8	95 ¹
G	1,6	40

¹ Puntaje positivo para la erosión gástrica.

Ejemplo 19 Modelo animal para la enfermedad inflamatoria intestinal

20 **[0260]** Para evaluar la efectividad de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar una enfermedad inflamatoria intestinal, se realizaron experimentos usando un modelo murino de colitis inducida por TBS.

25 **[0261]** Los ratones machos C57Bl/6 (6-7 semanas de edad) se dividieron en siete grupos experimentales que contenían al menos diez animales cada uno. El día 0, se indujo colitis en ratones de los Grupos BG mediante la administración intrarrectal de 100 µl de TNBS (4 mg) en etanol al 50% bajo anestesia con isoflurano. Los animales se dosificaron una o tres veces al día desde el día -1 hasta el día 5 con uno de los siete tratamientos diferentes. El grupo A fue un control en donde a cada ratón se le administró oralmente vehículo de etanol solamente. El grupo B fue un control en donde a cada ratón se le administró oralmente un vehículo de metilcelulosa al 1% solamente. El grupo C fue un control en donde a cada ratón se le administró por vía oral disolvente/vehículo adyuvante únicamente (almacenamiento de etanol al 10% y aceite de linaza al 90%). El grupo D fue un control en donde a cada ratón se le administraron por vía oral 3 mg/kg de prednisolona. El grupo E fue un control en donde a cada ratón se le administraron por vía oral 20 mg/kg de ibuprofeno suspendido en metilcelulosa al 1% (1 ml/kg) (sin adyuvante). El grupo F fue el grupo experimental en donde a cada ratón se le administró una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054-20) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol y 90% de aceite de linaza. El grupo G fue el grupo experimental en donde a cada ratón se le administró una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054-30) que comprende 30 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol y 90% de aceite de linaza. Todos los animales fueron pesados diariamente y evaluados visualmente por la presencia de diarrea y/o heces con sangre. El día 3 y el día 5 se evaluó la gravedad de la colitis en todos los animales mediante video endoscopia, donde se tomaron imágenes y la gravedad de la colitis se calificó visualmente por un observador cegado en una escala de 0 a 4 de la siguiente manera: 0, normal; 1, pérdida de vascularización; 2, pérdida de vascularización y friabilidad; 3, friabilidad y erosiones; y 4, ulceraciones y sangrado. Después de la endoscopia en el día 5, se sacrificaron los animales y se extrajo el colon y se midió su longitud y peso. Se obtuvieron muestras de suero y el colon se fijó en formalina al 10%. Se recogió un trozo adicional de tejido de colon, se pesó y se congeló en nitrógeno líquido.

30

35

40

45 **[0262]** Los resultados de estos experimentos se muestran en la Tabla 5. El Grupo B (grupo de control tratado con TNBS) mostró una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de peso medio en comparación con el Grupo A (grupo de control de etanol no tratado), todas las otras comparaciones de grupo no mostraron diferencias en cambio de peso medio. El Grupo B (grupo de control tratado con TNBS) mostró una disminución estadísticamente significativa en la longitud media del colon en comparación con el Grupo A (grupo de control de etanol no tratado). Además, el Grupo D (grupo control tratado con prednisolona), el Grupo F (grupo experimental tratado con BC1054-20) y el Grupo G (grupo experimental tratado con BC1054-30) mostraron un aumento estadísticamente significativo en la longitud media del colon en comparación con el Grupo B (grupo control tratado con TNBS). Aunque el Grupo B (grupo de control tratado con TNBS) mostró un aumento estadísticamente significativo en el peso medio del colon en comparación con el Grupo A (grupo de control de etanol no tratado), todas las otras comparaciones de grupo no mostraron diferencias en el peso medio del colon. Con respecto a la puntuación de colitis endoscópica, el Grupo D (grupo de control tratado con prednisolona) mostró una puntuación media de colitis reducida estadísticamente significativa tanto en el día 3 como en el día 5 en comparación con el Grupo B (grupo de control tratado con TNBS). De manera similar, tanto el Grupo F (grupo experimental tratado con BC1054-20) como el Grupo G (grupo experimental tratado con BC1054-30) mostraron una puntuación media de colitis reducida estadísticamente significativa en el día 5 en comparación con el Grupo B (control tratado con el grupo TNBS). Estos resultados indican que una composición farmacéutica descrita en el presente documento fue eficaz en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal.

50

55

60

65

Tabla 5. Resultados de la enfermedad inflamatoria intestinal					
Grupo	Peso animal medio	Longitud media del colon	Peso medio del colon	Puntaje de gravedad de la colitis endoscópica	
				Día 3	Día 5
A	23,93 g	8,5 cm	215 mg	0,2	0
B	21,98 g ¹	7,3 cm ²	295 mg ⁶	3,1	2,7
C	23,64 g	7,8 cm	239 mg	2,9	2,4
D	23,33 g	8,4 cm ³	267 mg	2,3 ⁷	1,7 ⁸
E	23,82 g	7,9 cm	267 mg	2,7	2,2
F	23,69 g	8,4 cm ⁴	258 mg	2,6	1,9 ⁹
G	24,25 g	7,9 cm ⁵	284 mg	2,4	1,4 ¹⁰

¹ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo A (p = 0,029).
² Diferencia de significación estadística en comparación con el Grupo A (p = 0,001).
³ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo B (p = 0,001).
⁴ Diferencia de significación estadística en comparación con el Grupo B (p = 0,001).
⁵ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo B (p = 0,034).
⁶ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo A (p = 0,009).
⁷ Diferencia de significación estadística en comparación con el Grupo B (p = 0,005).
⁸ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo B (p = 0,002).
⁹ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo B (p = 0,045).
¹⁰ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo B (p = 0,002).

Ejemplo 20

Modelo animal para una artritis sistémica

[0263] Para evaluar la efectividad de una composición farmacéutica descrita en el presente documento en el tratamiento de la artritis, se realizaron experimentos usando un modelo murino de artritis inducida por anticuerpos de α -colágeno (ACAIA) que imita una artritis sistémica como la artritis reumatoide.

[0264] Los ratones BALB/c machos se dividieron en ocho grupos, cada uno con 10 animales. Para inducir síntomas artríticos, a los ratones de los ocho grupos se les inyectó por vía intravenosa 200 μ l de una solución de anticuerpos que comprende un cóctel de 2 mg de cuatro anticuerpos monoclonales α -colágeno II (ARTHITOMAB™, MD Biosciences) en el día de estudio 0 (inicio del estudio), seguido de una inyección intraperitoneal de 200 μ l de una solución que contiene 100 μ g de lipopolisacárido (LPS) en el día del estudio 3. Cada grupo fue sometido diariamente a un tratamiento de control o prueba administrado desde el día 0-11 de la siguiente manera: los ratones del grupo 1 (1M) fueron tratados por vía oral con una preparación de vehículo que contenía metilcelulosa al 1% administrada tres veces al día; los ratones del grupo 2 (2M) se trataron intraperitonealmente con una preparación de control positivo que contenía 10 mg/kg de etanercept (ENBREL®, Wyeth) administrado una vez al día; los ratones del grupo 3 (3M) se trataron por vía oral con una formulación líquida de prueba de 20 mg/kg que comprende ibuprofeno y aceite de colza (BC1054 LF-RO) administrados una vez al día; los ratones del grupo 4 (4M) se trataron por vía oral con una formulación líquida de prueba de 20 mg/kg que comprende ibuprofeno y aceite de colza (BC1054 LF-RO) administrado tres veces al día; los ratones del grupo 5 (5M) se trataron por vía oral con una formulación líquida de prueba de 20 mg/kg que comprende ibuprofeno y un monolinoleato de glicérido (MAISINE® 35-1, Gattefosse) (BC1054 LF-MA) administrado tres veces al día; los ratones del grupo 6 (6M) se trataron por vía oral con una formulación sólida de prueba de 20 mg/kg que comprende ibuprofeno y aceite de teobroma (BC1054 LF-TO) administrado tres veces al día; los ratones del grupo 7 (7M) se trataron por vía oral con una preparación de control 1 que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno administrado tres veces al día; y los ratones del grupo 8 (8M) se trataron por vía oral con una formulación sólida de prueba de 20 mg/kg que comprende ibuprofeno y un sólido ceroso que tiene un punto de fusión de entre 37°C a 41°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ (GELUCIRE® 39/01, Gattefosse) (BC1054 LF-GE) administrado tres veces al día (Tabla 6). La dosis administrada se calculó en base al supuesto de que cada animal pesaba, en promedio, 20 g. Un volumen fijo de 100 μ l se administró a cada ratón, excepto aquellos animales que recibieron el control positivo (2 M) se administraron 200 μ l.

Tabla 6. Constitución de grupos de prueba y niveles de dosis						
Grupo	Tamaño	Tratamiento	Dosis	Volumen	Ruta	Régimen
1M	10	Vehículo	N/A	5 ml/kg	PO	Tres veces al día
2M	10	Etanercept	10mg/kg	10ml/kg	IP	Una vez al día
3M	10	BC1054 LF-RO	20mg/kg	5 ml/kg	PO	Una vez al día
4M	10	BC1054 LF-RO	20mg/kg	5 ml/kg	PO	Tres veces al día
5M	10	BC1054 LF-MA	20mg/kg	5 ml/kg	PO	Tres veces al día
6M	10	BC1054 SF-TO	20mg/kg	5 ml/kg	PO	Tres veces al día
7M	10	Ibuprofeno	20mg/kg	5 ml/kg	PO	Tres veces al día
8M	10	BC1054 SF-GE	20mg/kg	5 ml/kg	PO	Tres veces al día
IP = Intraperitoneal PO = Per Os N/A = No aplicable						

[0265] El desarrollo artrítico y los exámenes clínicos se monitorizaron en todos los ratones en el día de estudio 0 poco antes de la inducción de artritis y posteriormente en los días de estudio 3-7, 9, 10 y 12 (finalización del estudio). Para acceder al desarrollo artrítico, se obtuvieron tanto una puntuación de artritis como mediciones de grosor de la pata (pletismografía). El puntaje de artritis se basó en la evaluación visual de las reacciones de artritis usando una escala de 0-4 en orden ascendente de severidad con Grado 0 que indica que no hay reacción de artritis; Grado 1 que indica enrojecimiento e hinchazón leves pero definidos del tobillo/muñeca o enrojecimiento e hinchazón aparente limitados a dígitos individuales, independientemente del número de dígitos afectados; Grado 2 que indica enrojecimiento moderado a severo e hinchazón del tobillo/muñeca; Grado 3 que indica enrojecimiento e hinchazón de toda la pata, incluidos los dígitos; y Grado 4 que indica extremidad máximamente inflamada con afectación de múltiples articulaciones. El grosor de la pata se midió para ambas patas traseras justo encima de la almohadilla del pie y debajo del calcáneo usando un calibrador de cuadrante (Kroepelin, Munich, Alemania). Se determinaron los valores medios para las mediciones del grosor de la pata y, cuando fue apropiado, se aplicó el análisis de los datos por ANOVA con el análisis post hoc de Tukey para determinar la importancia de los efectos del tratamiento.

[0266] Los exámenes clínicos incluyeron cambios en el peso corporal, estado de la piel, pelaje, ojos, membranas mucosas, aparición de secreciones y excreciones (por ejemplo, diarrea) y actividad autónoma (por ejemplo, lagrimeo, salivación, piloerección, tamaño de la pupila, patrón respiratorio inusual). También se observaron cambios en la marcha, la postura y la respuesta al manejo, así como la presencia de comportamientos extraños, temblores, convulsiones, sueño y coma. Se recogió suero al finalizar el estudio.

[0267] La incidencia de artritis aumentó en todos los grupos desde el día 3. En el Grupo 1M, la incidencia de animales alcanzó su punto máximo en el día 7 con 9/10 animales mostrando reacciones de artritis que permanecieron relativamente constantes hasta el final del estudio. En ratones del Grupo 2M tratados con Etanercept, la incidencia alcanzó su punto máximo el día 6 a 9/10 animales que mostraban signos, pero había disminuido a 1/10 al día 12. La incidencia máxima de artritis en los animales del Grupo 3M y del Grupo 4M que recibieron BC1054 LS-RO una o tres veces diariamente fue el día 7 (9/10 y 7/10 animales, respectivamente), y esto había disminuido a 4/10 ratones en ambos grupos en el día 12. La incidencia de artritis alcanzó su punto máximo en el día 6 en los animales del Grupo 5M que recibieron BC1054 LS- MA con 8/10 animales afectados, y la incidencia fluctuó con entre 6 y 8 animales puntuando hasta el final del estudio. Para el día 6, 9/10 animales presentaron artritis en los animales del Grupo 6M que recibieron BC1054 SF-TO, pero esto también fluctuó y terminó a las 7/10 el día 12. En el Grupo 7M tratado con Ibuprofeno, se registró el pico de incidencia de artritis en el día 6 con 8/10 animales afectados, y esto permaneció relativamente constante hasta la finalización del estudio. Los ratones del grupo 8M que recibieron un BC1054 LS-GE mostraron una incidencia máxima en el día 6 con 9/10 animales que presentaban signos de artritis, pero esto había disminuido a 4/10 en el día 12.

[0268] Los signos clínicos asociados con la administración de LPS se desarrollaron en todos los grupos después del aumento de LPS en el día 3. Estos habían desaparecido en todos los grupos en el día 12. No se produjeron muertes durante este estudio o diferencias significativas en el peso corporal entre el grupo tratado con vehículo y los grupos tratados con el elemento de prueba.

[0269] Los resultados de espesor medio de la pata se dan en la Tabla 7. Espesor medio de la pata trasera en animales Grupo 1 M (con vehículo) fue $1,72 \pm 0,01$ en el día 0. El espesor aumentó y alcanzó su punto máximo en el día 9 en $2,33 \pm 0,15$, y terminó a las $2,17 \pm 0,11$ en el día 12. En ratones del Grupo 2M tratados con Etanercept, el grosor medio de la pata trasera comenzó en $1,70 \pm 0,02$ en el día 0. Esto aumentó, alcanzando un máximo en $1,96 \pm 0,05$ en el día 9 antes de disminuir nuevamente a $1,77 \pm 0,02$ en el día 12. Etanercept el tratamiento resultó en una disminución significativa del volumen de la pata en comparación con los ratones de control positivo en los días 9, 10 y 12. En el Grupo 3M, que recibió BC1054 LS-RO una vez al día, el grosor de la pata trasera fue de $1,71 \pm 0,02$ en el día 0. Al día 7 la hinchazón en este grupo había alcanzado su punto máximo en $1,96 \pm 0,05$ donde permaneció relativamente constante a partir de entonces. Hubo reducciones significativas en la inflamación media de la pata en los días 9 y 10 después de la administración de BC1054 LS-RO. El grosor medio de la pata trasera en el Grupo 4M, que recibió BC1054 LS-RO tres veces al día, aumentó a $1,97 \pm 0,08$ en el día 10 (desde $1,70 \pm 0,03$ en el día 0), desde el día 10

los volúmenes de las patas permanecieron relativamente constantes hasta el final del estudio.. BC1054 LS-RO tres veces al día resultó en un grosor medio de la pata significativamente reducido en comparación con los ratones tratados con vehículo (Grupo 1M) en los días 6, 7 y 9. Los ratones del Grupo 5M tratados con BC1054 LS-MA tuvieron un volumen máximo de pata en el día 7 ($1,97 \pm 0,05$ desde $1,69 \pm 0,02$ en el día 0), este grupo había reducido significativamente las mediciones en el día 6 y el día 9 en comparación con los animales del Grupo 1M tratados con vehículo. En los animales del Grupo 6M tratados con BC1054 LS-TO, el grosor medio de la pata trasera comenzó en $1,74 \pm 0,01$ en el día 0. Esto aumentó a un pico de $2,05 \pm 0,10$ en el día 7 antes de disminuir nuevamente a $1,94 \pm 0,06$ en el día 12. No se registraron diferencias significativas entre animales tratados con BC1054 LS-TO (Grupo 6M) y aquellos tratados con control de vehículo (Grupo 1M). En el grupo que recibió Ibuprofeno (Grupo 7M), el grosor de la pata trasera fue de $1,71 \pm 0,02$ en el día 0. Para el día 7, la hinchazón en este grupo alcanzó su punto máximo en $2,15 \pm 0,10$ antes de disminuir a $2,02 \pm 0,08$ en el día 12. No se observaron diferencias significativas cuando este grupo se comparó con el grupo de control del vehículo 1M. Los animales del grupo 8M tratados con BC1054 LS-GE exhibieron un ligero aumento en el grosor de la pata trasera de $1,72 \pm 0,02$ en el día 0 a $1,85 \pm 0,06$ en el día 7, esto permaneció relativamente constante terminando en $1,77 \pm 0,03$ en el día 12. La administración de BC1054 LS-GE resultó en una inflamación de la pata significativamente reducida en animales (Grupo 8M) en comparación con los controles del vehículo (Grupo 1M) en los días 6, 7, 9, 10 y 12.

Tabla 7. Espesor medio de la pata trasera

Grupo	N	Tratamiento	Grosor medio de la pata trasera (mm)											
			0	3	4	5	6	7	9	10	12			
1M	10	Vehículo	1,72 0,01	+ 0,02	1,63 0,02	+ 0,02	1,69 0,02	±	2,03 ± 0,09	2,26 ± 0,13	2,33 ± 0,15	2,32 ± 0,15	2,17 ± 0,11	
2M	10	Etanercept	1,70 0,02	+ 0,03	1,64 0,02	+ 0,02	1,63 0,02	±	1,96 ± 0,05	1,95 ± 0,04	1,88 ± 0,03*	1,80 ± 0,04*	1,77 ± 0,02*	
3M	10	BC1054 LF-RO	1,71 0,02	+ 0,02	1,68 0,02	+ 0,02	1,71 0,03	±	1,78 ± 0,03*	1,96 ± 0,05	1,91 ± 0,08*	1,94 ± 0,10	1,90 ± 0,08	
4M	10	BC1054 LF-RO	1,70 0,03	+ 0,01	1,61 0,02	+ 0,02	1,65 0,03	±	1,75 ± 0,03*	1,89 ± 0,07*	1,91 ± 0,09*	1,97 ± 0,08	1,93 ± 0,07	
5M	10	BC1054 LF-MA	1,69 0,02	+ 0,02	1,66 0,02	+ 0,02	1,67 0,02	±	1,79 ± 0,04*	1,97 ± 0,05	1,92 ± 0,06*	1,96 ± 0,07	1,91 ± 0,06	
6M	10	BC1054 SF-TO	1,74 0,01	+ 0,03	1,64 0,01	+ 0,01	1,70 0,03	±	1,91 ± 0,06	2,05 ± 0,10	1,96 ± 0,09	1,99 ± 0,07	1,94 ± 0,06	
7M	10	Ibuprofeno	1,71 0,02	+ 0,01	1,64 0,02	+ 0,02	1,71 0,02	±	1,90 ± 0,05	2,15 ± 0,10	2,08 ± 0,11	2,07 ± 0,11	2,02 ± 0,08	
8M	10	BC1054 SF-GE	1,72 0,02	+ 0,02	1,63 0,01	+ 0,01	1,67 0,03	±	1,78 ± 0,03*	1,85 ± 0,06*	1,73 ± 0,04*	1,83 ± 0,03*	1,77 ± 0,03*	

[0270] En vista de los hallazgos anteriores, se observó una actividad antiartrítica significativa en animales del Grupo 3M que recibieron una administración diaria de BC1054 LS-RO, Grupo 4M. animales que reciben tres veces la administración diaria de BC1054 LS-RO, animales del Grupo 5M que reciben tres veces la administración diaria de BC1054 LS-MA, y animales del Grupo 8M que reciben tres veces la administración diaria de BC1054SF-GE.

5

Ejemplo 21

Estudios de caso para el tratamiento de la inflamación crónica

10 [0271] Una mujer de 47 años de edad fue diagnosticada con artritis reactiva en una rodilla y fue tratada con una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, etanol al 10% y 90% de aceite de colza (1200 mg de líquido) durante un período de 3 días y descubrió que la hinchazón y el dolor comenzaron a desaparecer después de 1 día y mejoraron completamente después de 3 días. Posteriormente se interrumpió el tratamiento ineficaz con ibuprofeno estándar. A los 3 meses de seguimiento, no se han observado
15 signos de artritis reactiva.

[0272] A un hombre de 50 años se le diagnosticó un tobillo inflamado crónicamente después de una fractura maison neuve en el tobillo. El paciente estaba tomando 30 mg de codeína con 500 mg de paracetamol dos veces al día, junto con 10 mg de diclofenaco tid durante 8 meses para controlar el dolor. Tomó un curso de 5 días de una composición farmacéutica descrita en este documento (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol y 90% de
20 aceite de colza (600 mg dos veces al día) y después de 2 días informó una mejora significativa en su dolor, y luego, después de 3 días, informó que el dolor estaba completamente controlado. Posteriormente, dejó de tomar codeína, paracetamol y diclofenaco, y después de 2 meses de seguimiento, el paciente aún no siente dolor.

25 [0273] Una mujer de 33 años diagnosticada con eccema relacionado con el estrés, tenía un brote agudo de eccema moderado en los brazos y el pecho. Una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol y 90% de aceite de colza (1200 mg de líquido) se administró durante 7 días. Después de un par de horas, la lesión dejó de picar, después de 1 día se informó una mejora notable en la inflamación de la lesión. 2-3 días después, las lesiones de eccema eritema se habían resuelto y después de 7
30 días las lesiones habían desaparecido por completo. En el pasado, el paciente había usado emolientes y cremas de hidrocortisona, lo que empeoraba las lesiones y a menudo conducía a un tratamiento con antibióticos. La paciente comentó que su respuesta al tratamiento BC1054 fue rápida y completa, y fue una mejora notable en las terapias farmacológicas previas.

35 [0274] Un hombre de 85 años diagnosticado con osteoartritis reactiva, con marcada hinchazón y dolor severo en ambas rodillas. Durante 1 año, al paciente le habían recetado prednisolona y AINE para controlar la artritis, sin ningún efecto. Además, el paciente había tomado diariamente glucosamina. A pesar de una considerable intervención farmacológica, el paciente se inflamaba regularmente, lo que resulta en una restricción considerable de movilidad. El
40 paciente recibió un ciclo de 10 días de una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol y 90% de aceite de colza (400 mg tid) y experimenta una mejora apreciable al día 3 y una completa resolución después de la finalización del curso. El paciente informó que su movilidad volvió a la normalidad y que ha permanecido en remisión en el examen de 1 mes.

45 [0275] Un hombre de 38 años con osteoartritis reactiva en 1 rodilla, durante 6 meses (dolor e hinchazón). Durante ese período, el paciente había probado un amplio espectro de terapias farmacológicas: prednisolona, Humira y sulfasalazina, junto con AINE para controlar el dolor. Solo la sulfasalazina tuvo un efecto apreciable, sin embargo, al paciente no le gustaron sus efectos secundarios, por lo que solicitó dejar la sulfasalazina. Después de 2 semanas de estar libre de sulfasalazina, el paciente experimentó un brote de artritis reactiva y comenzó un ciclo de 4 días de una
50 composición farmacéutica descrita en este documento (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol y 90% de aceite de colza (600 mg dos veces al día), experimentando una remisión completa de la artritis. Después de 2 semanas de estar libre de drogas, la artritis comenzó a estallar nuevamente y el paciente recibió otro tratamiento de 4 días de BC1054, experimentando nuevamente una remisión completa. Esta vez la artritis estalló nuevamente 1 semana después. Para dar cuenta de esto, el paciente recibió un curso final de 10 días de BC1054. Posteriormente, la artritis permaneció en remisión durante 11 meses, según el último examen.

55 [0276] Un hombre de 49 años diagnosticado con hipercolesterolemia (LDL de 4,35 mmol/L) se colocó en una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol y 90% de aceite de colza (600 mg oferta) durante 7 días. Después de 5 días de tratamiento, los niveles de LDL del paciente se habían normalizado a 3,89 mmol/L. La normalización del nivel de LDL persistió durante 2 meses
60 después del cese de la dosis de BC1054, como se determinó en el último examen.

[0277] A un varón de 60 años de edad con diagnóstico reciente de hipercolesterolemia (LDL de 4,31 mmol/L) se le dio un curso de una composición farmacéutica descrita en este documento (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol, y aceite de colza 90% (1200 mg de líquido) para reducir los niveles de LDL dentro del
65 rango normal. Después de 5 días de tratamiento, los niveles de LDL de los pacientes se redujeron a 3,36 mmol/L. El

paciente fue seguido durante 1 mes y su LDL se mantuvo dentro del rango normal, a pesar de que no hubo más dosis de BC1054.

Ejemplo 22

Tratamiento de la inflamación crónica

[0278] Una mujer de 62 años se queja de rigidez e hinchazón de las articulaciones y se le diagnostica artritis reumatoide. Un médico determina que la rigidez e hinchazón de las articulaciones se debe a una inflamación crónica. La mujer se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Alternativamente, la mujer se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en la presente memoria tomada tres veces al día. Alternativamente, la mujer se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Se monitorea la condición de la mujer y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, la mujer indica que hay una reducción de la rigidez e hinchazón de las articulaciones. En los controles de uno y tres meses, la mujer indica que sigue teniendo rigidez e inflamación articular reducidas en el área tratada. Esta reducción en los síntomas de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita aquí. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que padece inflamación crónica asociada con cualquier monoartritis, oligoartritis o poliartritis, como, por ejemplo, osteoartritis, artritis idiopática juvenil, artritis séptica, espondiloartropatía (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis reactiva (síndrome de Reiter), artritis psoriásica, artritis enteropática asociada con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Whipple o enfermedad de Behcet), una sinovitis, gota, seudogota o enfermedad de Still, así como, una bursitis, fiebre reumática o una tenosinovitis. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

[0279] Un hombre de 58 años se queja de dificultad para respirar y se le diagnostica enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Un médico determina que la dificultad para respirar se debe a una inflamación crónica. El hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en la presente, tomada dos veces al día. Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en la presente memoria tomada tres veces al día. Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Se monitorea la condición del hombre y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, el hombre indica que hay una mejora en su capacidad para respirar. En los controles de uno y tres meses, el hombre indica que continúa mejorando la respiración. Esta reducción en un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita aquí. Un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento se usará para tratar a un paciente que padece inflamación crónica asociada con un asma, una bronquiolitis, una bronquitis, un enfisema, una laringitis, una faringitis, una pleuritis, una neumonitis, un rinitis, una sinusitis o cualquier otro tipo de trastorno respiratorio crónico. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

[0280] Un hombre de 67 años se queja de dolor muscular y se le diagnostica dermatomiositis. Un médico determina que el dolor se debe a una inflamación crónica. El hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en la presente, tomada dos veces al día. Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en la presente memoria tomada tres veces al día. Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Se monitorea la condición del hombre y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, el hombre indica que hay dolor reducido. En los chequeos de uno y tres meses, el hombre indica que continúa mejorando el movimiento muscular y reduce el dolor. Esta reducción en un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita aquí. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que padece inflamación crónica asociada con una miositis de cuerpo de inclusión, una miastenia grave, una polimiositis o cualquier otro tipo de miopatía inflamatoria, así como, una fascitis, una fibrositis, una miositis, una neuromiotonía, una tendinosis o una tendinitis. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor no selectivo

de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

5 **[0281]** Una mujer de 73 años se queja de sibilancias cuando respira y se le diagnostica arteritis de Churg-Strauss. Un
 10 médico determina que las sibilancias se deben a una inflamación crónica. La mujer se trata mediante administración
 oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en este documento, tomada dos
 veces al día. Alternativamente, la mujer es tratada por administración oral de una composición farmacéutica que
 comprende aspirina como se describe en este documento tomada tres veces al día. Alternativamente, la mujer se trata
 15 mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en este
 documento, tomada dos veces al día. Se monitorea la condición de la mujer y después de aproximadamente 3 días
 de tratamiento, la mujer indica que ya no está jadeando. En los chequeos de uno y tres meses, la mujer indica que
 todavía no jadea cuando respira. Esta reducción en un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso
 con la composición farmacéutica descrita aquí. Un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica
 20 descrita en el presente documento se usará para tratar a un paciente que padece inflamación crónica asociada con
 cualquier vasculitis, como, por ejemplo, una enfermedad de Buerger, una vasculitis cerebral, una crioglobulinemia, una
 vasculitis crioglobulinémica esencial, un arteritis de células gigantes, vasculitis de golfista, púrpura de Henoch-
 Schonlein, vasculitis de hipersensibilidad, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis/poliangeítis microscópica, poliarteritis
 nodosa, polimialgia reumática (PMR), vasculitis reumatoide, arteria de Takayasu o granulomatosis de Wegener, así
 como, una arteritis, una carditis, una endocarditis, una enfermedad cardíaca, presión arterial alta, cardiomegalia
 inflamatoria, una cardiopatía isquémica, una miocarditis, una pericarditis, una flebitis, una pleboflebitis o una
 tromboflebitis. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE
 derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado
 25 de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor no selectivo
 de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la
 ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente
 como se describió anteriormente.

30 **[0282]** Un hombre de 37 años se queja de enrojecimiento de la piel y se le diagnostica rosácea. Un médico determina
 que el enrojecimiento se debe a una inflamación crónica. El hombre se trata mediante administración oral de una
 composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en la presente, tomada dos veces al día.
 Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende
 aspirina como se describe en la presente memoria tomada tres veces al día. Alternativamente, el hombre se trata
 35 mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en este
 documento, tomada dos veces al día. Se monitorea la condición del hombre y después de aproximadamente 3 días
 de tratamiento, el hombre indica que hay un enrojecimiento de la piel reducido. En los controles de uno y tres meses,
 el hombre indica que continúa mejorando el tono de la piel y reduciendo el enrojecimiento. Esta reducción en un
 síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica aquí descrita. Se usará
 un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar
 40 a un paciente que padece inflamación crónica asociada con un acné, una cervicitis, una dermatitis, un eccema (que
 incluye un eccema atópico, un eczema de contacto, un eccema xerótico, dermatitis seborreica, dishidrosis, eccema
 discoide, eccema venoso, dermatitis herpetiforme, neurodermatitis o autoeczematización), endometritis, gingivitis,
 glositis, hidradenitis suppurativa, queratitis, queratoconjuntivitis, mastitis, a mastitis psoriasis (incluyendo una psoriasis
 en placa, una psoriasis en las uñas, una psoriasis guttata, una psoriasis en el cuero cabelludo, una psoriasis inversa,
 45 una psoriasis pustulosa o una psoriasis eritrodermis), una esclerodermia, una dermatitis por estado, una estomatitis,
 una amigdalitis, una vaginitis, un vitiligo o una vulvitis. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos
 tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de
 ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un derivado de ácido
 fenámico Los AINE, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1
 50 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición
 farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

[0283] Una mujer de 33 años se queja de dolor abdominal y diarrea y se le diagnostica la enfermedad de Crohn. Un
 55 médico determina que el dolor abdominal y la diarrea se deben a una inflamación crónica. La mujer se trata mediante
 administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en este
 documento, tomada dos veces al día. Alternativamente, la mujer se trata mediante administración oral de una
 composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en la presente memoria tomada tres veces al
 día. Alternativamente, la mujer se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende
 naproxeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Se monitorea la condición de la mujer y
 60 después de aproximadamente 3 días de tratamiento, la mujer indica que hay una reducción en el dolor abdominal y
 que ya no tiene diarrea. En los controles de uno y tres meses, la mujer indica que continúa reduciendo el dolor
 abdominal y la diarrea. Esta reducción en un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la
 composición farmacéutica descrita aquí. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición
 farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que padece inflamación neurogénica
 65 asociada con cualquier enfermedad inflamatoria intestinal, como, por ejemplo, una colitis ulcerosa (que incluye proctitis
 ulcerosa, colitis del lado izquierdo, pancolitis y colitis fulminante), cualquier enfermedad del intestino irritable, así como

una colitis, una enteritis, una enterocolitis, una gastritis, una gastroenteritis, un síndrome metabólico (síndrome X), un colon espástico o cualquier otro trastorno gastrointestinal. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

[0284] Un hombre de 46 años se queja de fiebre, dolores en las articulaciones y fatiga y se le diagnostica lupus eritematoso sistémico. Un médico determina que estos síntomas se deben a una inflamación crónica. El hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en la presente, tomada dos veces al día. Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe aquí, tomada tres veces al día. Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Se monitorea la condición del hombre y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, el hombre indica que hay una mejora en su salud, su fiebre ha desaparecido, el dolor en sus articulaciones se reduce y no está tan cansado. En los chequeos de uno y tres meses, el hombre indica que sigue teniendo un dolor articular reducido y que no sufre fiebre ni fatiga. Esta reducción en un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita aquí. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que padece inflamación crónica asociada con cualquier otro trastorno autoinmune sistémico, que incluye, sin limitación, un síndrome de anticuerpo antifosfolípido (APS), un penfigoide ampolloso, una enfermedad de Chagas, un lupus eritematoso discoide, un lupus eritematoso inducido por fármacos, un síndrome de Goodpasture, un síndrome de Guillain-Barré, una púrpura trombocitopénica idiopática, una miastenia grave, un lupus neonatal, una anemia perniciosa, una polimialgia reumática, una artritis reumática, una esclerodermia, un síndrome de Sjögren, un lupus eritematoso cutáneo subagudo o una granulomatosis de Wegener. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

[0285] Un hombre de 58 años se queja de depresión, sensibilidad al frío, aumento de peso, olvido y estreñimiento y se le diagnostica tiroiditis de Hashimoto. Un médico determina que estos síntomas se deben a una inflamación crónica. El hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en la presente, tomada dos veces al día. Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en la presente memoria tomada tres veces al día. Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Se monitorea la condición del hombre y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, el hombre indica que hay una reducción en todos los síntomas de los que se queja. En los controles de uno y tres meses, el hombre indica que todavía no experimenta depresión, sensibilidad al frío, aumento de peso, olvido y estreñimiento. Esta reducción en un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita aquí. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que padece inflamación crónica asociada con cualquier otro trastorno autoinmune local, que incluye, sin limitación, una encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), una enfermedad de Addison, una enfermedad autoinmune anemia hemolítica, una hepatitis autoinmune (incluida la cirrosis biliar primaria), una enfermedad autoinmune del oído interno, una enfermedad celíaca, una enfermedad de Crohn, una diabetes mellitus tipo 1, una endometriosis, una arteritis de células gigantes, una enfermedad de Graves, una cistitis intersticial, una nefritis lúpica, una esclerosis múltiple, una morfea, un pénfigo vulgar, una encefalomiелitis diseminada recurrente, una colangitis esclerosante, una colitis ulcerosa o un vitiligo. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

[0286] Una mujer de 59 años se queja de rigidez e inflamación articular y se le diagnostica artritis reactiva. Un médico determina que la rigidez e hinchazón de las articulaciones se debe a una inflamación crónica. La mujer se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Alternativamente, la mujer se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en la presente memoria tomada tres veces al día. Alternativamente, la mujer se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Se monitorea la condición de la mujer y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, la mujer indica que hay una reducción de la rigidez e hinchazón de las articulaciones. En los controles de uno y tres meses, la mujer indica que sigue teniendo rigidez e inflamación

5 articular reducidas en el área tratada. Esta reducción en un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita aquí. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que padece inflamación crónica asociada con cualquier monoartritis, oligoartritis o poliartritis, como, por ejemplo, osteoartritis, artritis idiopática juvenil, artritis séptica, espondiloartropatía (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis reactiva (síndrome de Reiter), artritis psoriásica, artritis enteropática asociada con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Whipple o enfermedad de Behcet), una sinovitis, gota, seudogota o enfermedad de Still, así como, una bursitis, fiebre reumática o una tenosinovitis. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

15 **[0287]** A menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la especificación y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada indicación numérica debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias. A pesar de que los rangos numéricos y los valores que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los rangos numéricos y los valores establecidos en los ejemplos específicos se informan con la mayor precisión posible. Sin embargo, cualquier rango o valor numérico contiene inherentemente ciertos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de prueba. La recitación de rangos numéricos de valores en el presente documento solo pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor numérico separado que cae dentro del rango. A menos que se indique lo contrario en este documento, cada valor individual de un rango numérico se incorpora a la presente especificación como si se mencionara individualmente en este documento.

30 **[0288]** Los términos "un", "una", "el", "ella" y referentes similares usados en el contexto de describir la presente invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (p. ej., "tal como") provisto en este documento tiene la intención de iluminar mejor la presente invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otra manera. Ningún lenguaje en la presente especificación debe interpretarse como que indica ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

40 **[0289]** Las realizaciones específicas descritas en el presente documento pueden estar limitadas adicionalmente en las reivindicaciones usando consistentes o consistentes esencialmente en lenguaje. Cuando se usa en las reivindicaciones, ya sea como presentado o agregado por enmienda, el término de transición "que consiste en" excluye cualquier elemento, paso o ingrediente no especificado en las reivindicaciones. El término de transición "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales o pasos especificados y aquellos que no afectan materialmente las características básicas y novedosas. Las realizaciones de la presente invención así reivindicadas se describen inherentemente o expresamente y se habilitan aquí.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición farmacéutica en solución sólida que comprende: a) uno o más compuestos terapéuticos que comprenden del 5% al 55% en peso de la composición farmacéutica; b) uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente que son sólidos a 20°C que comprenden 30% a 75% en peso de la composición farmacéutica; c) uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente que son líquidos a 20°C que comprenden del 1% al 30% en peso de la composición farmacéutica;
- 10 en donde cuando el uno o más compuestos terapéuticos es un compuesto terapéutico que tiene un ácido o base libre con un logP de 2,2 a 3,0, uno o más agentes estabilizadores que comprenden un polímero de glicol líquido están presentes, en donde cuando uno o más compuestos terapéuticos son sal terapéutica compuesta con un logP de 2,2 o menos, uno o más agentes neutralizantes están presentes, en donde la composición farmacéutica de solución sólida tiene un punto de fusión de 30°C o más, y en donde uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente tienen un punto de fusión de 40°C a 50°C y comprenden uno o más glicerolípidos, y
- 15 en donde el uno o más glicerolípidos comprenden un triglicérido con un ácido graso saturado o insaturado que tiene una longitud de carbono de C₁₂-C₂₄, dos ácidos grasos saturados o insaturados, cada uno con una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, o tres ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄.
- 20 **2.** La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el uno o más compuestos terapéuticos es del 20% al 30% en peso de la composición farmacéutica.
- 3.** La composición farmacéutica en solución sólida según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente es del 35% al 45% en peso de la composición farmacéutica.
- 25 **4.** La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente es del 1% al 10% en peso de la composición farmacéutica.
- 5.** La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el uno o más compuestos terapéuticos es un AINE, un agonista PPAR α , un agonista PPAR β/δ , un agonista PPAR γ , un Glitazar, un antagonista del receptor Ryanodina, un agente de unión al receptor nuclear, un antagonista del receptor de angiotensión II, un inhibidor de la ACE, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un fibrato, una estatina, un tocotrienol, una niacina, un secuestrante de ácidos biliares (resina), un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa pancreático, una amina simpaticomimética, un medicamento contra el cáncer, metformina, curcumina, ácido glicirretínico, 6-shogaol, un antibiótico, un medicamento antihelmíntico o un medicamento contra la malaria.
- 30 **6.** La composición de la solución farmacéutica sólida según las reivindicaciones 1-5, en donde el uno o más lípidos sólidos de temperatura ambiente comprende una mezcla de triglicéridos saturados C₁₀-C₁₈ que tienen un intervalo de punto de fusión de 41°C a 45°C.
- 7.** La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente comprende una o más grasas parcialmente hidrogenadas.
- 45 **8.** La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente comprende uno o más monoglicéridos.
- 9.** La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con las reivindicaciones 8, en donde el uno o más monoglicéridos comprende monolinoleato de glicerol.
- 50 **10.** La composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el polímero de glicol líquido está en una cantidad de 7% en peso a 15% en peso.
- 11.** La composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el polímero de glicol líquido está en una cantidad de 9% en peso a 12% en peso.
- 55 **12.** La composición farmacéutica en solución sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polímero de glicol líquido es un polímero de PEG líquido y/o un polímero de PPG líquido.
- 13.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el polímero líquido de PEG no es más de 1.000 g/mol.
- 60 **14.** La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde el uno o más agentes neutralizantes comprende 5% a 55% en peso de la composición farmacéutica y comprende uno o más ácidos grasos, acetato de sodio o trietanolamina.
- 65

15. La composición farmacéutica en solución sólida según la reivindicación 14, en donde el uno o más ácidos grasos comprende un ácido graso C16-C18.

16. La composición farmacéutica en solución sólida según la reivindicación 15, en donde el ácido graso C16-C18 comprende ácido esteárico.

5

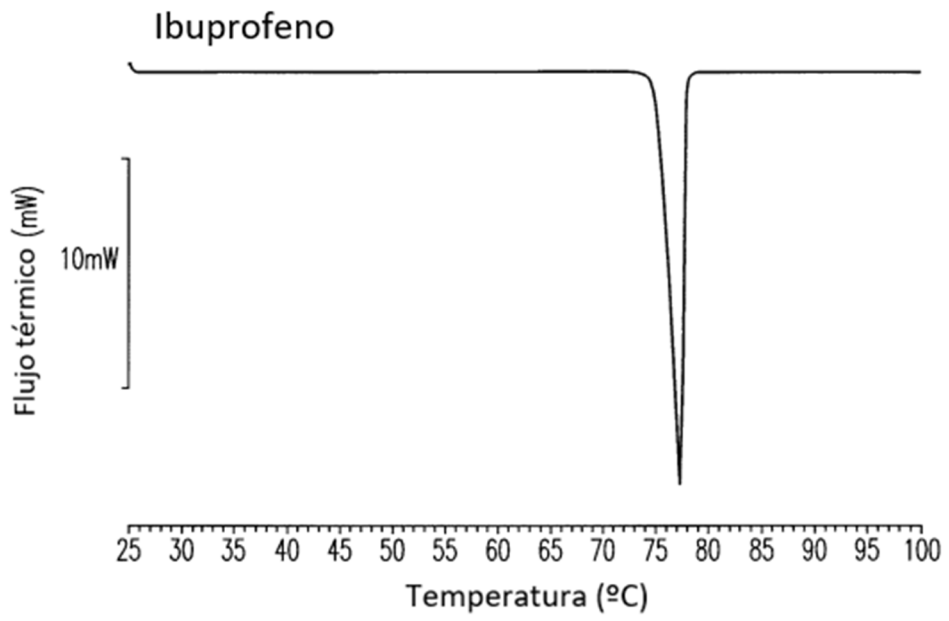


FIG. 1A

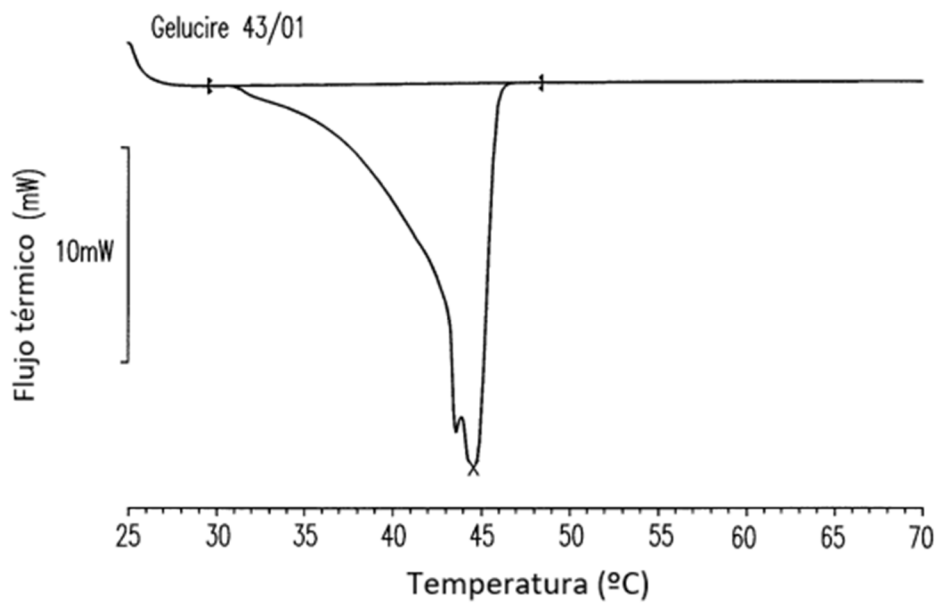


FIG. 1B

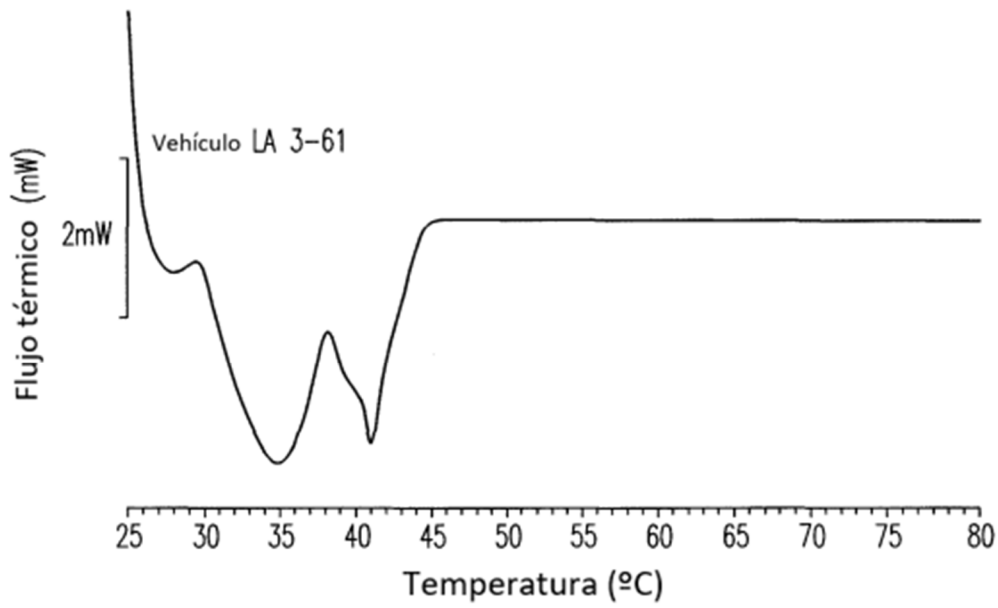


FIG. 1C

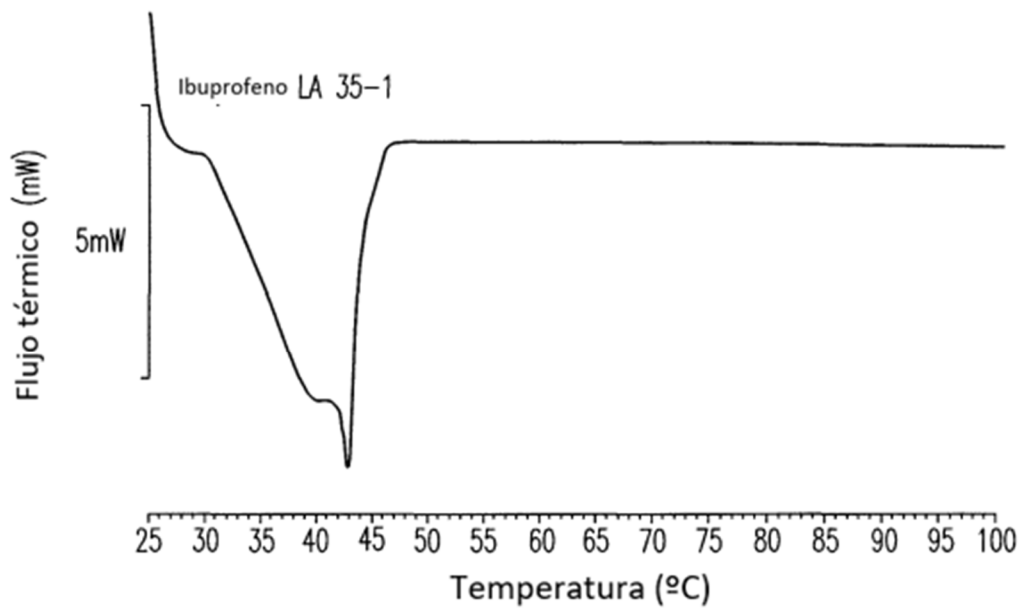


FIG. 1D

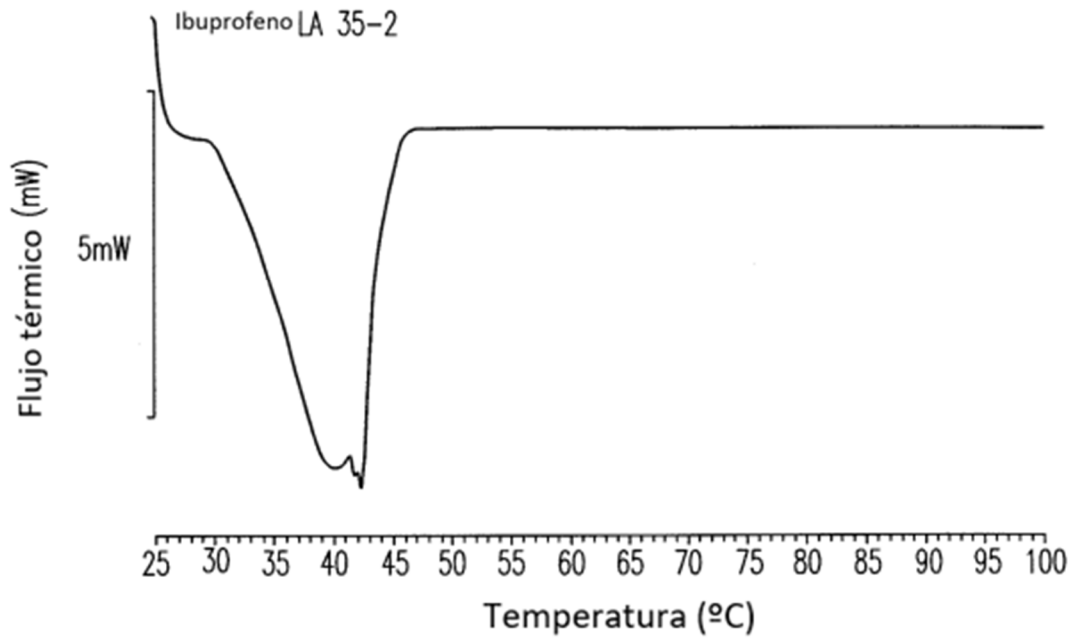


FIG. 1E

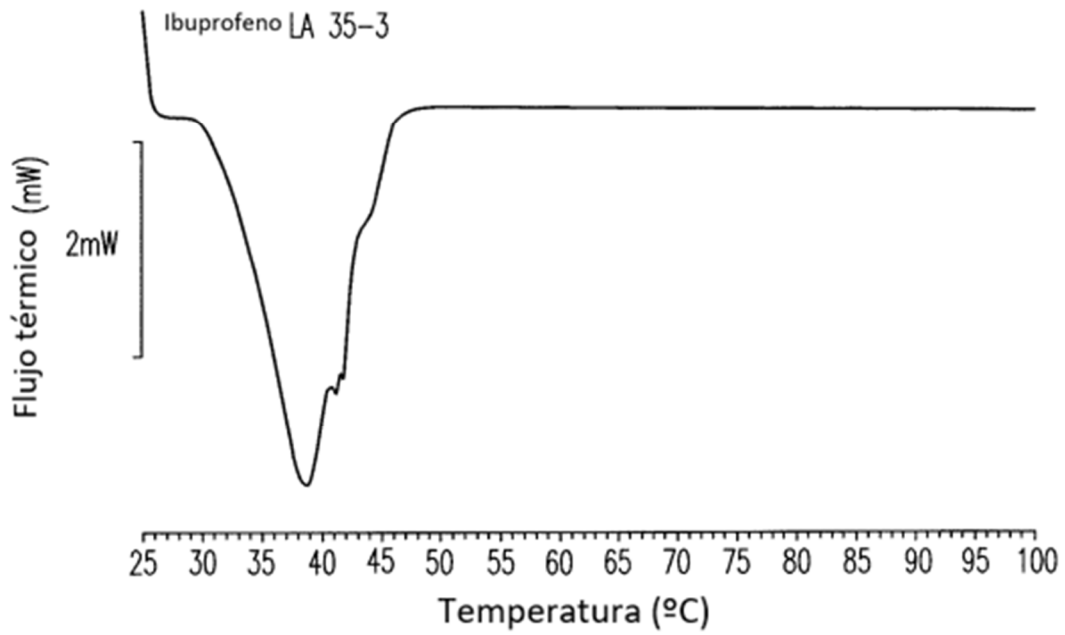


FIG. 1F

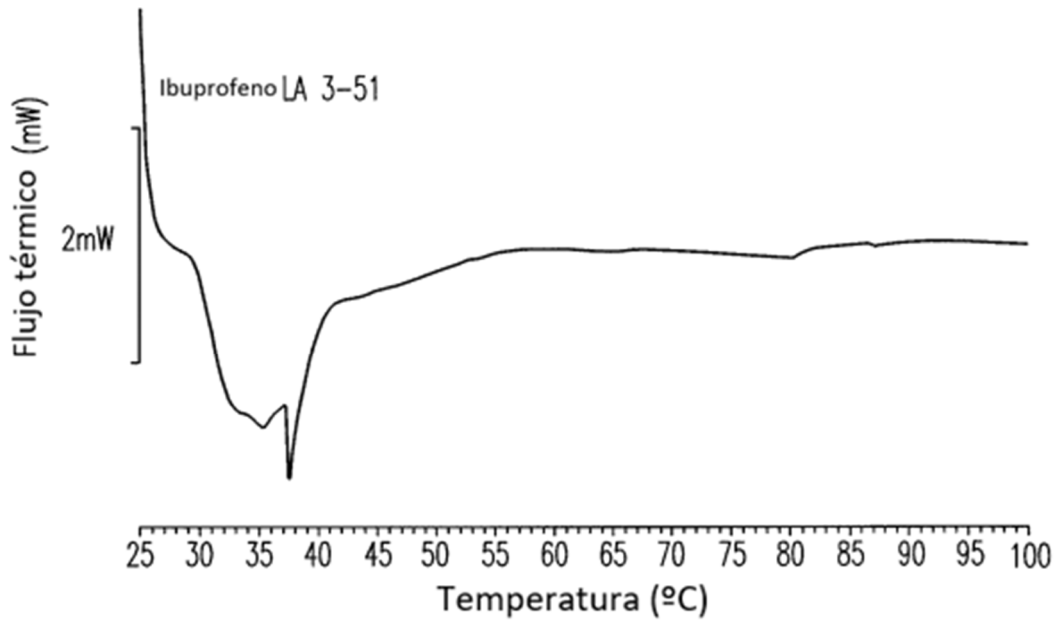


FIG. 1G

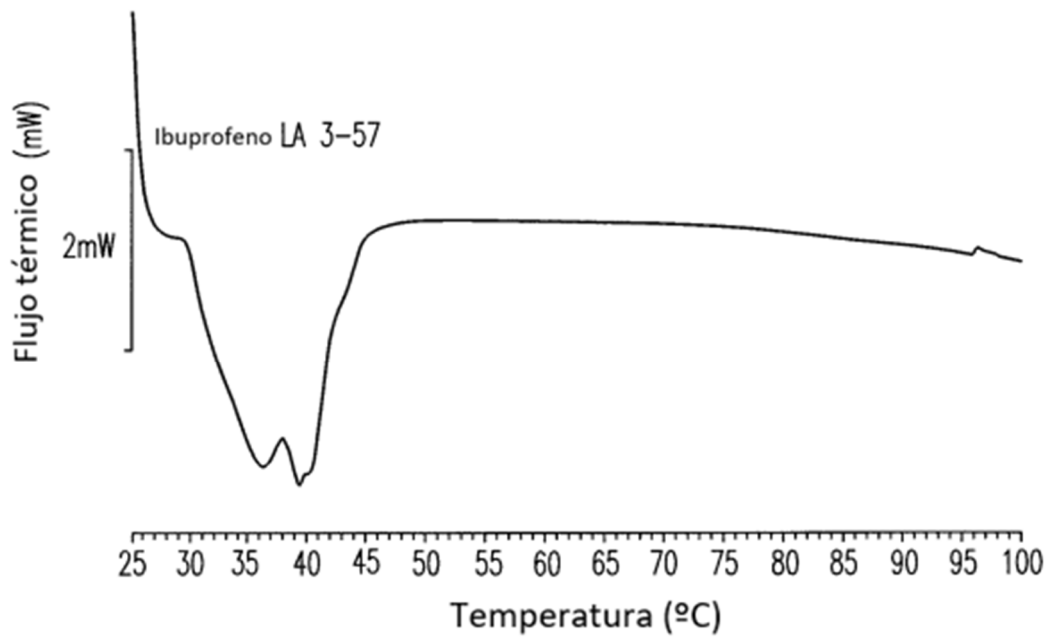


FIG. 1H

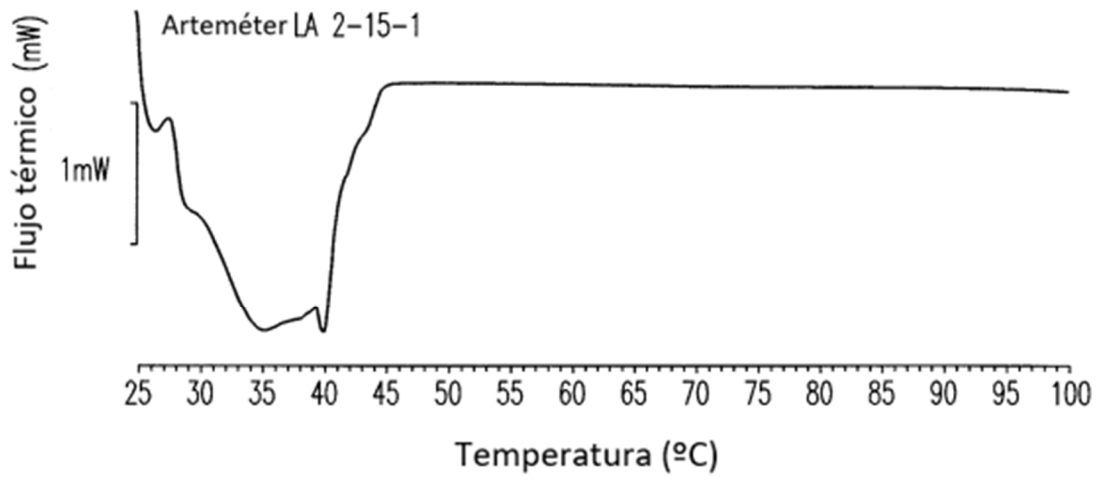


FIG. 2

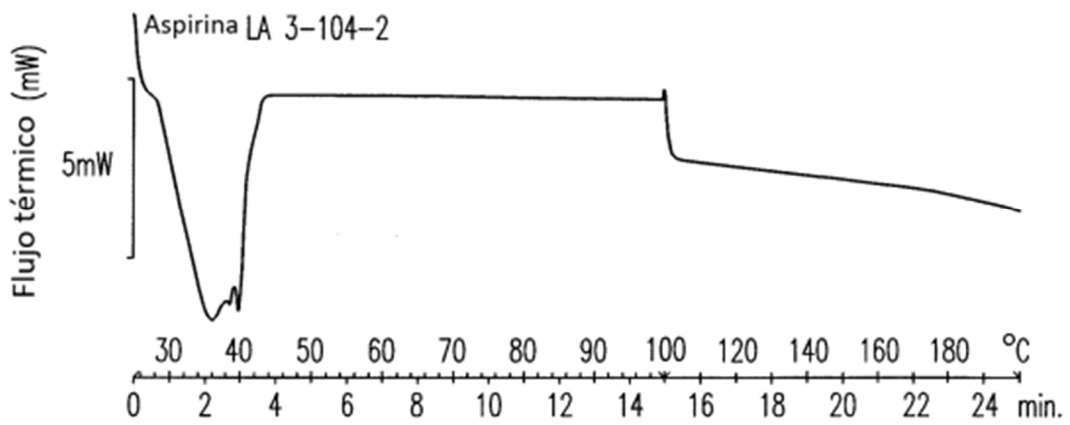


FIG. 3

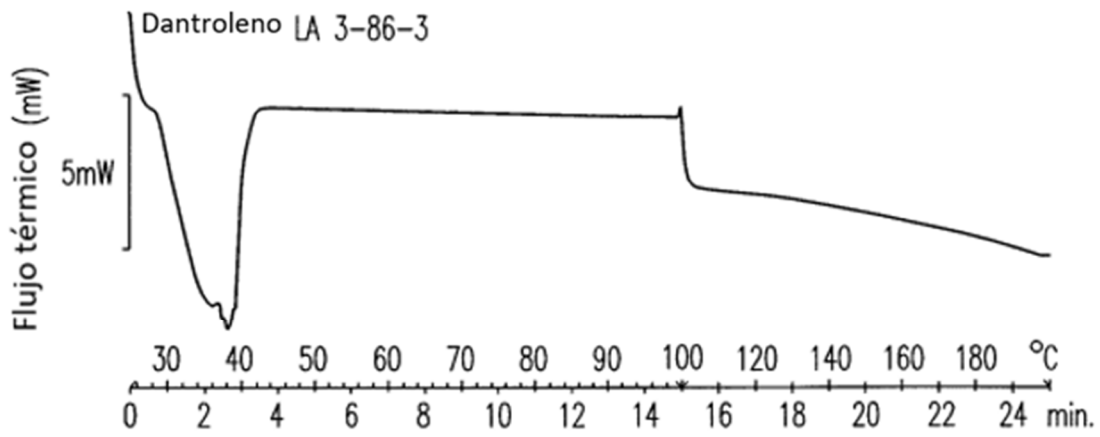


FIG. 4

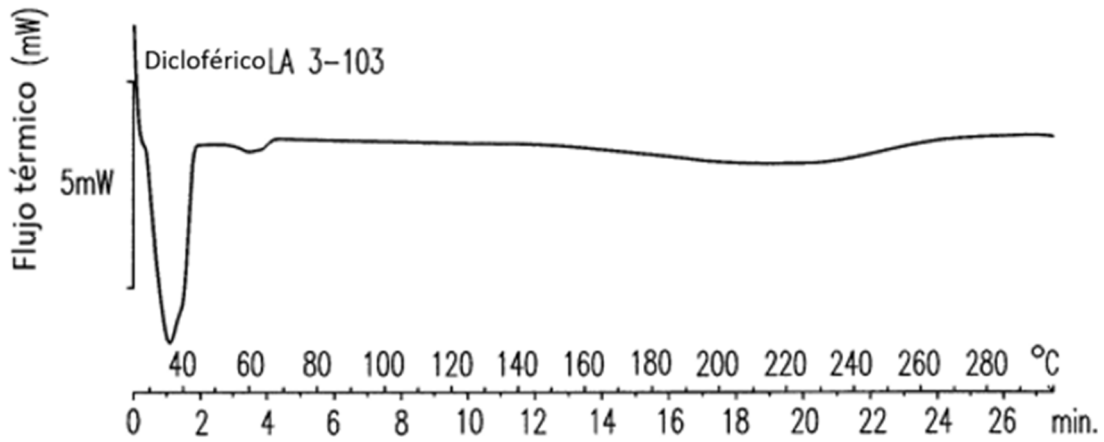


FIG. 5

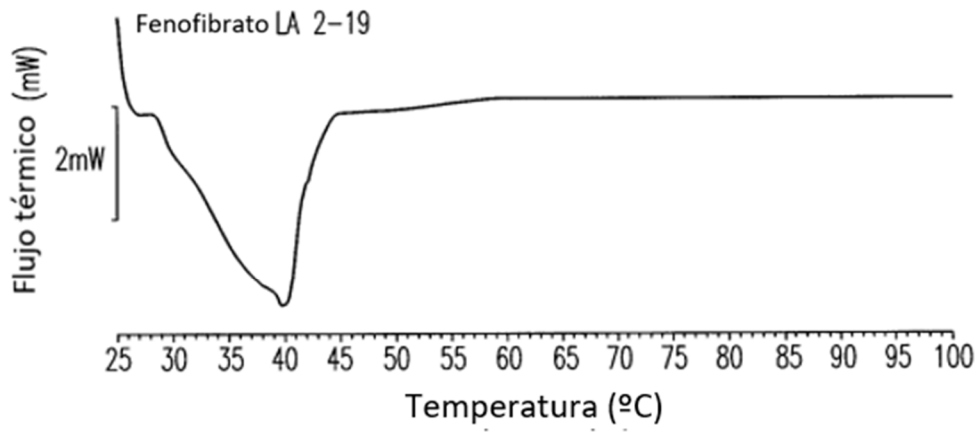


FIG. 6

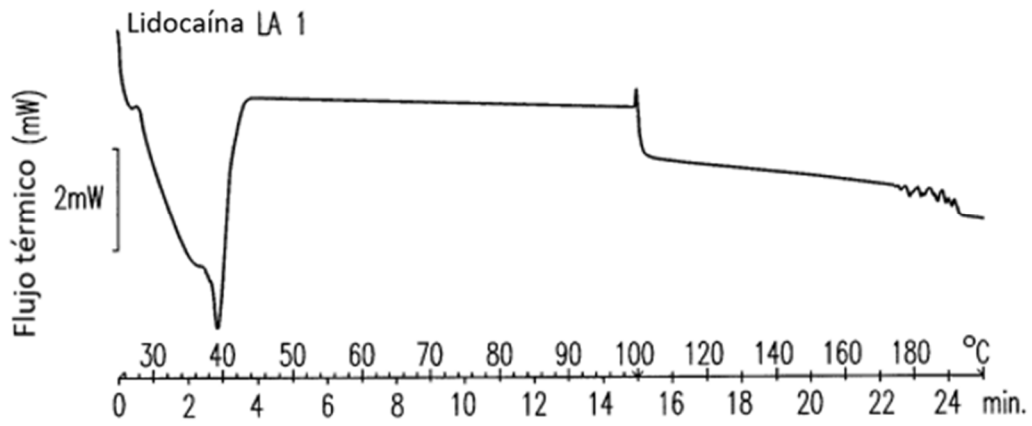


FIG. 7

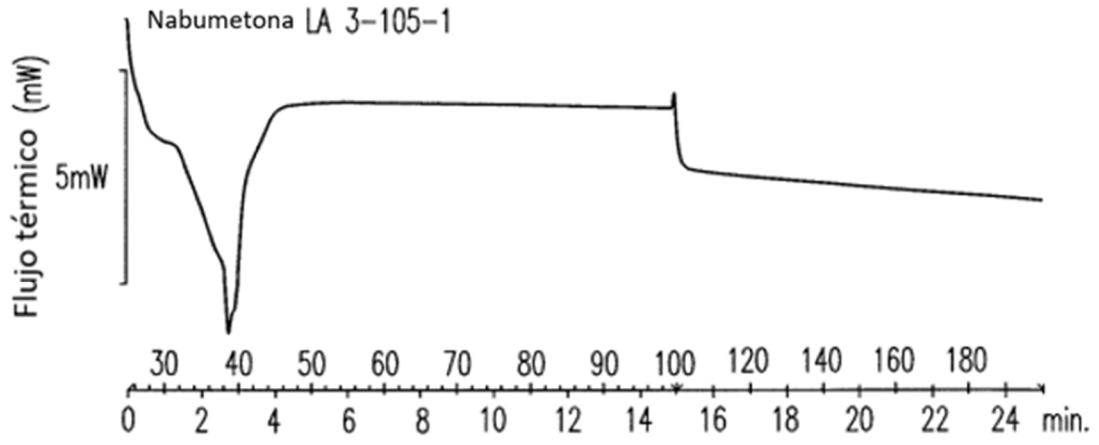


FIG. 8

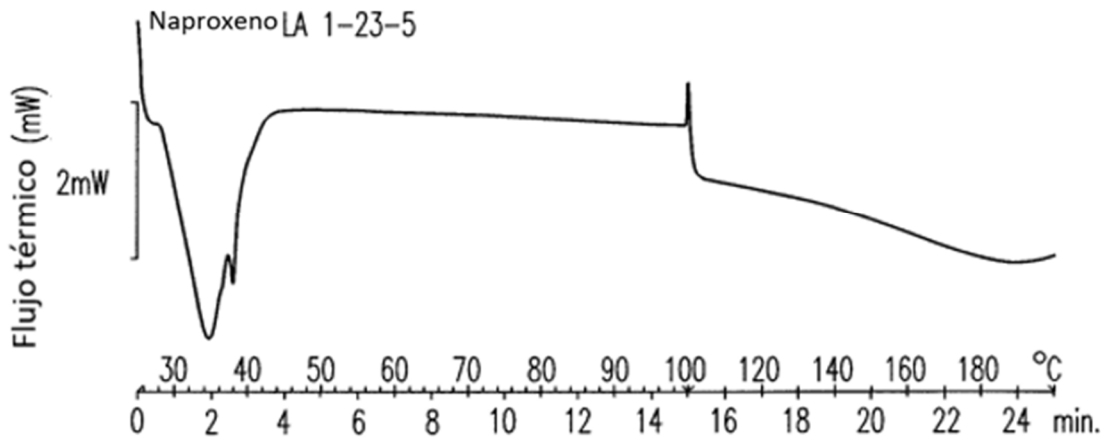


FIG. 9

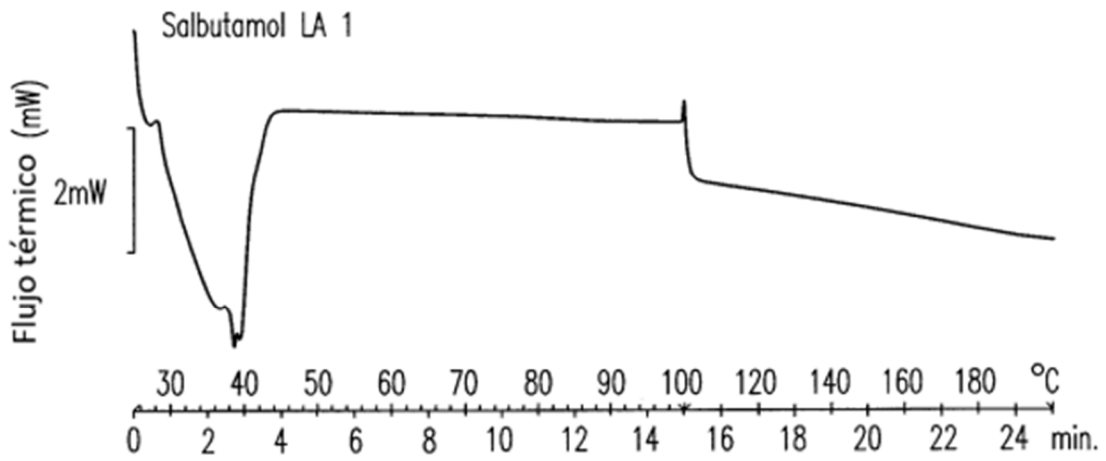


FIG. 10

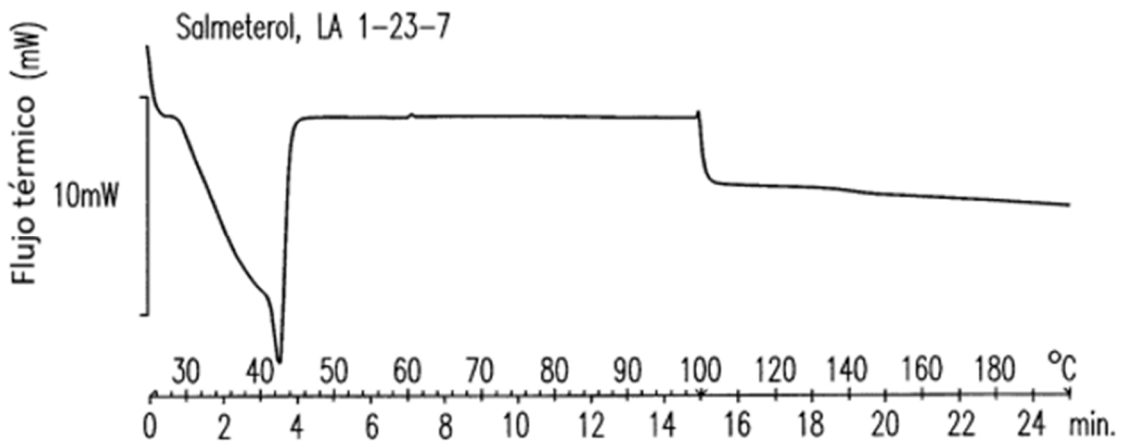


FIG. 11

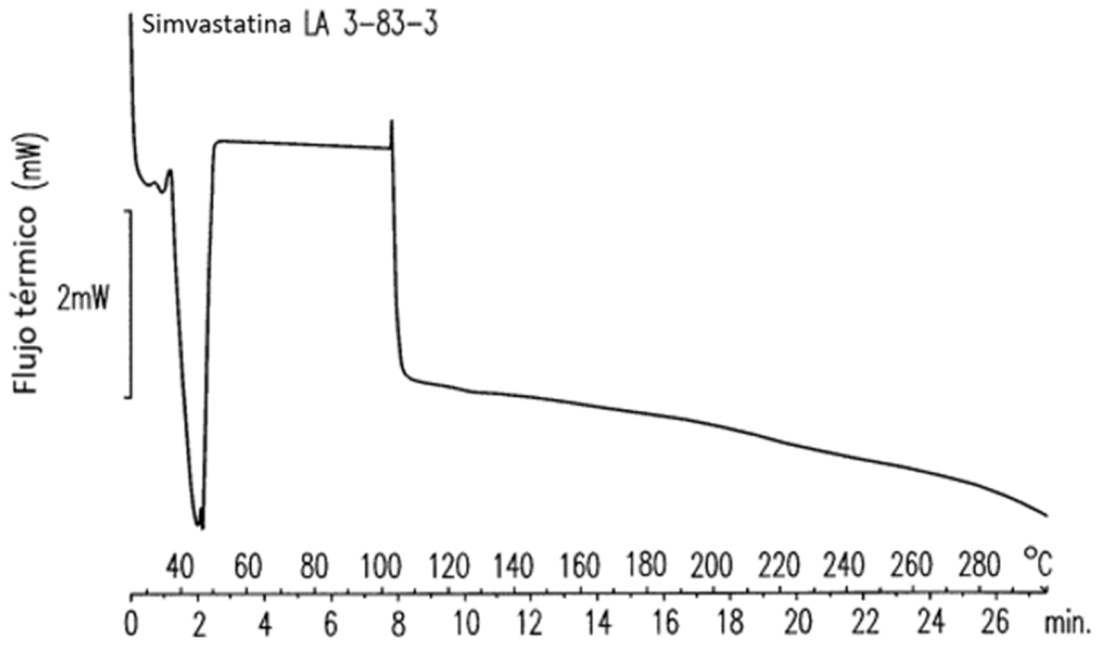


FIG. 12

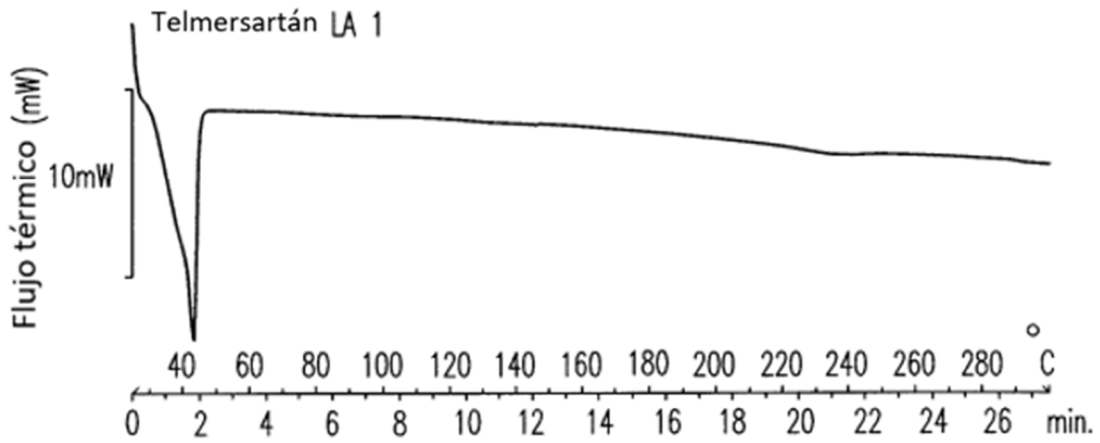


FIG. 13