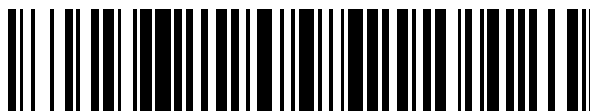


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 866**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2014 PCT/EP2014/077646**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086843**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2014 E 14809908 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3079675**

54 Título: **Una composición farmacéutica que contiene ácido nicotínico y/o nicotinamida para su uso en influir beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre mediante la modificación de la microbiota intestinal**

30 Prioridad:

13.12.2013 EP 13197283
10.02.2014 EP 14154543

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.10.2020

73 Titular/es:

CONARIS RESEARCH INSTITUTE AG (100.0%)
Schauenburgerstrasse 116
24118 Kiel, DE

72 Inventor/es:

WÄTZIG, GEORG y
SEEGERT, DIRK

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 788 866 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

Una composición farmacéutica que contiene ácido nicotínico y/o nicotinamida para su uso en influir beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre mediante la modificación de la microbiota intestinal

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene ácido nicotínico y/o nicotinamida y/o compuestos relacionados para su uso en influir beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre mediante la producción de cambios en la microbiota intestinal, en donde la composición farmacéutica se libera específicamente (por ejemplo, se libera selectivamente) en la parte inferior del intestino delgado y/o intestino grueso.

10

Antecedentes

Muchas enfermedades inflamatorias de la pared intestinal están provocadas o influenciadas por cambios en la microbiota intestinal y/o por una interacción alterada entre la microbiota intestinal y el intestino. Dichas inflamaciones intestinales se producen en los seres humanos, por ejemplo, enfermedades inflamatorias intestinales (EII), tales como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, pero también en otros mamíferos (por ejemplo, la colitis idiopática crónica en perros). Estas enfermedades se basan en procesos inmunológicos complejos que no se comprenden completamente.

15

20

Sin embargo, los cambios y las interacciones alteradas de la microbiota intestinal también pueden ser factores causantes de otras varias enfermedades. Los ejemplos incluyen enfermedades atópicas, tales como el eccema atópico, afecciones alérgicas o asma (véase, por ejemplo, Bisgaard *et al.* 2011, *J. Allergy Clin. Immunol.* 128:646; Iebba *et al.* 2011, *Dig. Dis.* 29:531; Abrahamsson *et al.* 2012, *J. Allergy Clin. Immunol.* 129:434; Candela *et al.* 2012, *BMC Microbiol.* 12:95; Olszak *et al.* 2012, *Science* 336:489), así como enfermedades metabólicas con un componente inflamatorio, tales como la arterioesclerosis con las cardiopatías coronarias resultantes, obesidad o diabetes (Ott *et al.* 2006, *Circulation* 113:929; Koren *et al.* 2011, *PNAS* 108 Supl. 1:4592; para revisiones, véase Caesar *et al.* 2010, *J. Intern. Med.* 268:320; y Vrise *et al.* 2010, *Diabetologia* 53:606).

25

30

Aunque se conoce la relación entre la microbiota intestinal y distintas enfermedades, no se ha llegado a conocer cómo influir en la microbiota de manera que tenga un impacto beneficioso en las enfermedades asociadas.

El tratamiento de los trastornos del metabolismo de los lípidos con estatinas es muy eficaz para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Sin embargo, incluso en grandes ensayos con estatinas dirigidos a la prevención primaria o secundaria (por ejemplo, 4S, CARE, WOSCOPS, LIPID o CARDS), la reducción del riesgo relativo de padecer un accidente cardiovascular fue solo de hasta el 37 % con una utilidad terapéutica limitada disponible para abordar el exceso de riesgo cardiovascular restante en los pacientes con dislipidemia. Por lo tanto, existe la necesidad sin cubrir de más fármacos hipolipemiantes que puedan usarse en la terapia combinada. Hasta el momento, sin embargo, la mayoría de los fármacos desarrollados con este fin bien tiene una eficacia limitada en la progresión de la aterosclerosis (por ejemplo, ezetimiba; Kastelein *et al.* 2008 *N. Engl. J. Med.* 358: 1431), se retiraron del mercado debido a efectos secundarios (por ejemplo, niacina/laropiprant sistémica; Grupo de colaboración HSP2-THRIVE 2013, *Eur. Heart J.* 34:1279) o incluso pueden acelerar la aterosclerosis (por ejemplo, torcetrapib; Barter *et al.* 2007, *N. Engl. J. Med.*, 357:2109). La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (ENA) acompañan regularmente a la dislipidemia. Sin embargo, la aparición y la gravedad de la EHGNA/ENA como indicio suele ser independiente de la gravedad de la dislipidemia. La EHGNA se ha convertido en una causa principal de cirrosis hepática y, por lo tanto, de trasplante de hígado y de carcinoma hepatocelular. Actualmente, ningún fármaco recetado está indicado para tratar específicamente la EHGNA/ENA.

35

40

45

50

Por lo tanto, existe una gran necesidad sin cubrir de productos farmacéuticos que (1) brinden beneficios al metabolismo lipídico humano independientes y aditivos a la terapia con estatinas, (2) tengan bajos costes de producción y (3) tengan un perfil de efectos secundarios favorable. La mayoría de los fármacos que se usan en este campo (por ejemplo, estatinas) tienen una toxicidad limitante de la dosis, lo que compromete la posible eficacia (un ejemplo reciente es la retirada de la cerivastatina).

55

Los umbrales para niveles de lípidos desfavorables, anormales o desequilibrados en sangre y/o plasma y/o suero son bien conocidos en la técnica [véanse, por ejemplo, las directrices actuales de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (2011, *Eur. Heart J.* 32: 1769), así como las pautas actuales de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (Jellinger *et al.* 2012, *Endocr. Pract.* 18 Supl. 1:1; Jellinger *et al.* 2012, *Endocr. Pract.* 18:269).

60

El ácido nicotínico (niacina, vitamina B3) y/o la nicotinamida (amida del ácido nicotínico) se han usado para el tratamiento de enfermedades por deficiencia de niacina (por ejemplo, pelagra) durante décadas. También se sabe desde hace mucho tiempo que el ácido nicotínico tiene un efecto potenciador de la salud sobre las lipoproteínas de colesterol en sangre [por ejemplo, reducción de todas las partículas que contienen apoB, aumento de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), aumento en la proporción de HDL/lipoproteína de baja densidad (LDL) y el

65

tamaño de las vesículas de LDL; Wahlberg *et al.* 1990, *J. Intern. Med.* 228:151; Seed *et al.* 1993, *Atherosclerosis* 101:61; Elam *et al.* 2000, *JAMA* 284: 1263; McKenney *et al.* 2001, *Am. J. Cardiol.* 88:270; Villines *et al.* 2012, *Curr. Atheroscler. Rep.* 14:49]. Recientemente, se identificó el ácido nicotínico como un nutriente protector en la EHGNA humana y mostró eficacia en un modelo de EHGNA murino (von Schönfels *et al.* 2014, *Liver Int.* doi: 10.1111/liv.12476).

5 El mecanismo de acción del ácido nicotínico se ha atribuido a la señalización a través del receptor GPR109A acoplado a proteínas G, que regula a la baja la lipólisis y la cantidad disponible de ácidos grasos libres, y la inhibición directa del hepatocito diacilglicerol aciltransferasa-2 (Villines *et al.* 2012, *Curr. Atheroscler. Rep.* 14:49). Sin embargo, recientemente, se ha cuestionado este concepto (Lauring *et al.* 2012, *Sci. Transl. Med.* 4: 148ra115) y no explica que
10 el ácido nicotínico aumente significativamente los niveles de HDL en plasma en muchas cohortes e indicios de pacientes, lo que se supone que es un proceso multifacético con diferentes señalizaciones (Villines *et al.* 2012, *Curr. Atheroscler. Rep.* 14:49). Además, los mecanismos de acción del efecto de la nicotinamida sobre los lípidos en sangre, en especial, la elevación de HDL en los pacientes con enfermedad renal, no están claros y están en debate (Rennick *et al.* 2013, *Pharmacotherapy* 33:683).

15 La aplicación sistémica de ácido nicotínico se ha usado durante mucho tiempo para el tratamiento de la dislipidemia en enfermedades cardiovasculares y metabólicas (Villines *et al.* 2012, *Curr. Atheroscler. Rep.* 14:49). Curiosamente, varios estudios han encontrado que la nicotinamida también puede elevar significativamente los niveles de HDL en pacientes sometidos a hemodiálisis (Takahashi *et al.*, 2004, *Kidney int.* 65:1099; Cheng *et al.* 2008, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 3:1131; Shahbazian *et al.* 2011, *Nefrología* 31:58). Rennick *et al.* han revisado recientemente los beneficios terapéuticos del ácido nicotínico y de la nicotinamida en la enfermedad renal en etapa terminal, en 2013 (*Farmacoterapia* 33: 683). En contraste con el ácido nicotínico, la nicotinamida con su perfil de efectos secundarios mucho mejor se puede usar fácilmente sin formulaciones de liberación retardada o controlada (Takahashi *et al.* 2004, *Kidney Int.* 65:1099; Cheng *et al.* 2008, *Clin. j. Am. Soc. Nephrol.* 3:1131; Shahbazian *et al.* 2011, *Nefrología* 31:58).
20 Todas las formulaciones del estado de la técnica, sin embargo, tienen por objeto administrar el ácido nicotínico y/o la nicotinamida cuantitativamente en la sangre y, por lo tanto, para una exposición sistémica.

El NA y la NAM se clasifican como complementos nutricionales (Reglamento CE de la Comisión Europea n.º 1170/2009). El Comité Científico Europeo de Alimentos ha definido el nivel máximo de ingesta tolerable para el NA en
30 adultos a 10 mg/día sin efectos secundarios anticipados (SCF/CS/NUT/UPPLEV/39). Sin embargo, en el uso farmacológico, la regulación de lípidos clínicamente relevante solo se observó a dosis sistémicas de 2.000 mg/día y superiores. A dosis superiores a 100-300 mg/día, se han de prever efectos secundarios entre los que se incluyen sofocos, taquicardia, desregulación de la presión arterial y diarrea (Carlson 2005, *J. Intern. Med.* 258:94; declaración n.º 018/2012 del Instituto Federal Alemán de Evaluación de Riesgos). Para suavizar la absorción sistémica y evitar
35 altas concentraciones máximas que provoquen efectos secundarios, el NA se ha administrado preferentemente en formulaciones de liberación retardada o prolongada (por ejemplo, Niaspan®) o en combinación con ácido acetilsalicílico o laropirant (por ejemplo, Tredaptive®). Dichas formulaciones de NA también fueron la principal propiedad intelectual que dio lugar a fármacos patentados, pues el NA no formulado no puede administrarse en cantidades suficientes. Sin embargo, estos fármacos se retiraron recientemente del mercado europeo debido a su desfavorable relación riesgo-
40 beneficio como resultado de importantes efectos secundarios, que se debieron en gran medida a la disponibilidad sistémica y, en el caso de Tredaptive®, al aditivo laropirant. En contraste con el NA, la NAM con su perfil de efectos secundarios mucho mejor se puede usar sin formulaciones de liberación retardada o controlada (Takahashi *et al.* 2004, *Kidney Int.* 65:1099; Cheng *et al.* 2008, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 3:1131; Shahbazian *et al.* 2011, *Nefrología* 31:58). Esto se refleja en las dosis nutricionales máximas recomendadas de hasta 900 mg/día para los adultos
45 (SCF/CS/NUT/UPPLEV/39). Sin embargo, la rápida absorción sistémica no proporcionará cantidades suficientes del fármaco a la parte inferior del intestino delgado (preferentemente, al ileon terminal) ni/o al colon, y los efectos de NA/NAM sobre la microbiota, por tanto, deben aumentarse al máximo mediante una formulación de liberación controlada.

50 Por consiguiente, la farmacocinética de diversas formulaciones de ácido nicotínico (por ejemplo, la formulación de liberación prolongada Niaspan®) o formulaciones de nicotinamida (por ejemplo, Nicobion® o Endur-Amide®) muestran una reabsorción y metabolización rápidas y casi cuantitativas de la sustancia farmacológica en diferentes cohortes de pacientes y voluntarios sanos (Petley *et al.* 1995, *Diabetes* 44:152; Dragovic *et al.* 1995, *Radiother. Oncol.* 36:225; Stratford *et al.* 1996, *Br. J. Cancer* 74:16; Bernier *et al.* 1998, *Radiother. Oncol.* 48:123; Menon *et al.* 2007, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 45:448; Reiche *et al.* 2011, *Nephrol. Dial. Transplant.* 26:276).

Los niveles en plasma de referencia para el ácido nicotínico son difíciles de determinar, porque el ácido nicotínico sufre un metabolismo de primer paso amplio, rápido y saturable con al menos dos vías separadas (Reiche *et al.* 2011, *Nephrol. Dial. Transplant.* 26:276; Villines *et al.* 2012, *Curr. Atheroscler. Rep.* 14:49). Tras la administración de ácido
60 nicotínico de liberación prolongada, la C_{máx} en plasma fue de 9,3 µg/ml en voluntarios sanos después de una dosis de 2 g (Menon *et al.*, 2007, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 45:448) o 4,22 µg/ml en pacientes con enfermedad renal crónica tras una dosis de 1,5 g (Reiche *et al.* 2011, *Nephrol. Dial. Transplant.* 26:276). Los niveles de referencia de nicotinamida en voluntarios sanos sin complementos de nicotinamida se han medido en el intervalo de 0,008-0,052 µg/ml en una cohorte de 30 voluntarios sanos (estudio de calibración de un laboratorio de referencia alemán: Medizinisches Labor Bremen, www.mlhb.de, 2002). Un estudio de comparación farmacocinética sistemática en voluntarios humanos sanos informó de una C_{máx} en plasma de 2,1 µg/ml (tras una dosis de 500 mg) y 16,2 µg/ml (tras
65

una dosis de 2 g) para la formulación de nicotinamida de liberación sostenida Endur-Amide® (Petley *et al.* 1995, *Diabetes* 44:152). En un ensayo de dosis alta con Nicobion® en radioterapia, una dosis de 6 g condujo incluso a concentraciones máximas en plasma de aproximadamente 142 µg/ml (Bernier *et al.* 1998, *Radiother. Oncol.* 48:123). Debido a problemas de hepatotoxicidad, dichas dosis altas están mucho más allá del alcance de la presente invención.

5 Curiosamente, una modificación beneficiosa de la microbiota intestinal, por ejemplo, un aumento de las bifidobacterias, ha demostrado producir efectos beneficiosos sobre los niveles de lípidos en sangre, particularmente, un aumento en el HDL (recientemente demostrado y revisado por Martinez *et al.* 2009, *Appl. Environ. Microbiol.* 75:4175; y Prakash *et al.* 2011, *J. Biomed. Biotechnol.* 2011:981214). Considerando que el desarrollo farmacológico de los probióticos ha
10 suspendido en gran medida la prueba de la eficacia clínica en muchos indicios tales como la EII, hay algunos datos prometedores, aunque con tamaños de efecto pequeños, sobre los probióticos en la dislipidemia (por ejemplo, Jones *et al.* 2012, *Br. J. Nutr.* 107: 1505). Sin embargo, los probióticos siempre serán inferiores para mejorar o normalizar todo el microbioma. Los inventores están convencidos de que comprender el microbioma de un paciente y modificarlo suavemente mediante NA o NAM (o una combinación de ambos) a través de los propios mecanismos de señalización
15 del organismo será un pilar de futuras terapias para enfermedades metabólicas en general y para la dislipidemia en particular.

Sumario de la invención

20 La invención se define mediante las reivindicaciones. El objeto de la presente invención es proporcionar nuevas formas de tratamientos para la terapia y/o profilaxis de, por ejemplo, los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados y/o enfermedades metabólicas en seres humanos y animales asociadas con cambios o desequilibrios desfavorables o anormales en la microbiota intestinal y/o una interacción deteriorada entre la microbiota intestinal y los intestinos.

25 De acuerdo con la invención, el problema anterior se resuelve con una composición farmacéutica o un tratamiento o un régimen de prevención, como se define en las reivindicaciones y/o se describe con más detalle en el presente documento, que comprende como sustancia/s activa/s ácido nicotínico y/o nicotinamida y/u otro compuesto descrito en el presente documento, que influya beneficiosamente en la microbiota intestinal y en su interacción con los
30 intestinos, lo que, a su vez, influye beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero. En realizaciones preferidas, el ácido nicotínico y/o la nicotinamida se administran para influir localmente en la mucosa intestinal y la microbiota intestinal. Por ejemplo, la sustancia activa se formula para administrarse selectivamente, por ejemplo, para una eficacia tópica al menos parcial, en la parte inferior del intestino delgado y/o el colon, preferentemente, en el íleon terminal y/o el colon, donde se encuentra la microbiota intestinal que se va a modificar.
35 La presente invención también contempla otras sustancias activas que se convierten en ácido nicotínico y/o nicotinamida en un cuerpo animal (por ejemplo, un cuerpo humano).

Basándose en estos hallazgos sorprendentes, en la presente invención, la composición farmacéutica, o el régimen de
40 tratamiento o de prevención, y en particular, la expresión "composición farmacéutica" tiene un amplio significado de una composición farmacéutica y/o fisiológicamente aceptable de dicha/s sustancia/s activa/s, que incluye, pero sin limitación, formulaciones farmacéuticas en el sentido de medicamentos (fármacos) y que también incluye nutracéuticos, Los complementos dietéticos, y en su sentido más amplio, incluso pueden incluir ingredientes alimentarios y alimentos. Por lo tanto, dependiendo de la dosis de la/s sustancia/s activa/s y la formulación, una
45 composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención incluye, pero sin limitación, formulaciones como medicamentos, nutracéuticos, complementos dietéticos, ingredientes alimentarios y/o alimentos. Se prefieren los medicamentos, nutracéuticos y complementos dietéticos. En particular, se prefieren las composiciones farmacéuticas como medicamentos o complementos.

Por consiguiente, se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen ácido nicotínico (niacina, vitamina B3) y/o nicotinamida. Estas dos sustancias actúan individualmente o en combinación entre sí de manera beneficiosa en la
50 microbiota del intestino delgado y/o del intestino grueso. Una combinación puede estar presente en la misma forma farmacéutica o en formas farmacéuticas distintas, que pueden administrarse de forma simultánea o secuencial. La composición es adecuada para la administración oral con liberación controlada y/o retardada del principio activo, para una eficacia local o tópica específica en la parte inferior del intestino delgado y/o el colon, preferentemente en el íleon terminal y/o el colon. Las afecciones ilustrativas tratadas incluyen terapia (usando un medicamento) y/o profilaxis (por
55 ejemplo, usando un medicamento, complemento dietético, ingrediente alimentario o alimento) de los trastornos del metabolismo de los lípidos, dislipidemia, enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), esteatohepatitis no alcohólica (ENA), enfermedades cardiovasculares como la arteriosclerosis y aterosclerosis, síndrome metabólico, obesidad, y terapia y/o profilaxis de otras enfermedades que presentan niveles anormales de lípidos en sangre y/o
60 plasma y/o suero debidas en parte o completamente a cambios en la microbiota intestinal y/o una interacción deteriorada entre la microbiota intestinal y los intestinos.

La invención también incluye composiciones descritas en el presente documento para su uso en el tratamiento o en la
65 prevención de una o más de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento. Además, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica descrita en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una o más de las enfermedades y afecciones descritas en el presente

documento y de un complemento dietético, ingrediente alimentario o alimento para ayudar a prevenir una o más de las enfermedades y/o afecciones descritas en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

5 La Figura 1 muestra la regulación diferencial de la abundancia relativa de algunos grupos clave de microbiota intestinal antes (día 0) y después (día 3) del tratamiento con ácido nicotínico de liberación controlada (media de dos voluntarios sanos).

10 La Figura 2 muestra que los minicomprimidos de nicotinamida de liberación controlada (NAM; dosis; aproximadamente 60 mg/kg) confirieron un beneficio de supervivencia en la colitis crónica por sulfato sódico de dextrano (DSS) en ratones C57BL/6J (n = 5 por grupo), que habían sido alimentados con una dieta de solo el 25 % del contenido normal de triptófano, ácido nicotínico y nicotinamida durante 14 días antes de la inducción de la colitis. Los ratones supervivientes fueron sacrificados 5 días después del segundo ciclo de tratamiento con DSS.

15 La Figura 3 muestra que los minicomprimidos de nicotinamida de liberación controlada (NAM; dosis; aproximadamente 60 mg/kg) redujeron los niveles de colesterol total en ratones C57BL/6J (n = 5 por grupo), que habían sido alimentados con una dieta de solo el 25 % del contenido normal de triptófano, ácido nicotínico y nicotinamida durante 14 días antes de ser sometido a colitis crónica por sulfato de sodio dextrano (DSS). Los niveles de colesterol se muestran como la media \pm desviación típica. Un animal del grupo de control no se incluyó en la medición del colesterol, porque murió sin posibilidad de preparación sérica inmediata.

20 La Figura 4 muestra las puntuaciones del daño hepático de 6 ratones C57BL/6J expuestos a tunicamicina (3 sin NAM y 3 con 60 mg/kg de NAM). La administración de NAM produjo una protección moderada, pero significativa, contra la EHGNA/ENA inducida por tunicamicina. Cada punto de datos representa un ratón.

25 La Figura 5 muestra el perfil de liberación completo de gránulos compuestos de Cellets de 350 μ m con ácido nicotínico (NA) al 0,5 %, una subcapa de trehalosa al 9 % y ácido cítrico al 1 %, y una capa final de goma laca al 20 % en una configuración de prueba de disolución usando un aparato de cesta Pharmatest DT 70 a 50 rpm. El fluido gástrico simulado pH 1,2 (2 h) fue seguido de fluidos intestinales simulados a pH 6,8 (4 h) y pH 7,4 (2 h).

30 La Figura 6 muestra la liberación en ráfaga de NA a partir de gránulos compuestos por Cellets de 350 μ m con ácido nicotínico (NA) al 0,5 %, una subcapa de trehalosa al 9 % y ácido cítrico al 1 %, y una capa final de goma laca al 25 % en una configuración de prueba de disolución usando un aparato de cesta Pharmatest DT 70 a 50 rpm. Se usó fluido intestinal simulado a pH 7,4 hasta que se liberó todo el NA. La $T_{\text{máx}}$ (liberación completa) fue de aproximadamente 60 minutos, mientras que una liberación del 50 % (t50) ya se había logrado tras 10 min.

Descripción detallada

40 El núcleo de la invención es una composición farmacéutica o un régimen de tratamiento o prevención que comprende una, dos o más sustancias activas seleccionadas entre ácido nicotínico; nicotinamida; un compuesto como, por ejemplo, hexanicotinato de inositol que se convierte en el cuerpo de un animal (por ejemplo, un cuerpo humano) en ácido nicotínico o nicotinamida; nicotinamida adenina dinucleótido (NAD); nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP); un compuesto intermedio en la biosíntesis de NAD o NADP, para influir beneficiosamente en los niveles (por ejemplo, desfavorables o anormales o desequilibrados) en sangre y/o plasma y/o suero de lípidos modificando beneficiosamente la microbiota intestinal, en donde la composición farmacéutica está diseñada para una liberación controlada y/o retardada para que se libere (por ejemplo, liberaciones parciales, liberaciones selectivas) para una eficacia tópica al menos parcial en la parte inferior del intestino delgado, preferentemente, en el íleon terminal y/o el colon.

50 Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sustancia activa seleccionada entre ácido nicotínico; nicotinamida; un compuesto como, por ejemplo, hexanicotinato de inositol que se convierte en el organismo de un animal o ser humano en ácido nicotínico o nicotinamida; nicotinamida adenina dinucleótido (NAD); nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP); un compuesto intermedio en la biosíntesis de NAD o NADP; o una combinación de los mismos para influir beneficiosamente en los niveles (por ejemplo, desfavorables o anormales o desequilibrados) en sangre y/o plasma y/o suero de lípidos modificando beneficiosamente la microbiota intestinal, en donde la composición farmacéutica libera la sustancia activa para una eficacia tópica al menos parcial en la parte inferior del intestino delgado, preferentemente, en el íleon terminal y/o el colon.

60 Por consiguiente, la composición farmacéutica comprende una sustancia activa seleccionada entre ácido nicotínico, nicotinamida, o una combinación de los mismos para influir beneficiosamente en la microbiota intestinal, en donde la composición farmacéutica libera la sustancia activa para la eficacia tópica en la parte inferior del intestino delgado, preferentemente, en el íleon terminal y/o el colon.

65 Una combinación puede estar presente en la misma forma farmacéutica o en formas farmacéuticas distintas, que

pueden administrarse de forma simultánea o secuencial.

En otra realización, la invención se dirige a la composición farmacéutica, para su uso en influir beneficiosamente en los niveles (por ejemplo, desfavorables o anormales o desequilibrados) en sangre y/o plasma y/o suero de lípidos modificando beneficiosamente la microbiota intestinal.

Como se usa en el presente documento, la " parte inferior del intestino delgado" es la segunda mitad del intestino delgado y el "íleon terminal" es la segunda mitad del íleon.

Como se usa en el presente documento, la expresión "eficacia tópica" se refiere a un efecto tópico, en el sentido farmacodinámico, y por lo tanto, se refiere a una diana local, en lugar de sistémica, de un medicamento. Por consiguiente, eficacia local significa una terapia y/o profilaxis local de una sustancia activa específica o selectivamente en un emplazamiento donde, por ejemplo, la medicación o el complemento dietético o el ingrediente alimentario producirán su efecto terapéutico y/o profiláctico directo y no entrarán o no entrarán solo en un grado bajo en el sistema circulatorio, por ejemplo, no provocando de este modo ninguna, o solo una baja, acción sistémica. En este sentido, la eficacia tópica de la presente invención también se contrasta con las administraciones entérica (en el tubo digestivo) e intravascular/intravenosa (inyectada en el sistema circulatorio). En comparación con las composiciones que tienen como objetivo una alta disponibilidad sistémica, la eficacia tópica de las composiciones también se puede caracterizar por tiempos de latencia más largos hasta que los niveles sistémicos de la sustancia activa aumenten. Dichos tiempos de latencia para la liberación tópica pueden correlacionarse con los tiempos de tránsito intestinal conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Davis *et al.* 1986, Gut 27:886; Evans *et al.* 1988, Gut 29:1035; Kararli 1995, *Biopharm. Drug Dispos.* 16:351; Sutton 2004, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56:1383). Por ejemplo, después de un tiempo variable para el vaciado gástrico (dependiendo de la forma farmacéutica y del estado de alimentación, y variando de menos de 1 hora a más de 10 horas), los tiempos de tránsito del intestino delgado son más bien constantes, de habitualmente 3-4 horas entre formulaciones y estudios (Davis *et al.* 1986, Gut 27:886). Por lo tanto, un tiempo de latencia ilustrativo en un paciente en ayunas sería de al menos 2 horas, en cuyo momento una formulación alcanza la parte inferior del intestino delgado y los niveles sistémicos pueden comenzar a aumentar. Particularmente, en el contexto de la presente invención, eficacia tópica significa preferentemente que los niveles en sangre y/o en plasma y/o en suero de la sustancia activa, y/o los metabolitos de la misma, no superan niveles que son de dos órdenes (preferentemente un orden) de magnitud superiores que los niveles medidos en la misma persona antes de la dosificación, mientras que influyen de manera significativa y beneficiosa en al menos un parámetro lipídico como se define en las directrices actuales de la Sociedad Europea de Cardiología y/o la Sociedad Europea de Aterosclerosis (2011, *Eur. Heart J.* 32: 1769) y/o en las directrices actuales de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (Jellinger *et al.* 2012, *Endocr. Pract.* 18Supl. 1:1; Jellinger *et al.* 2012, *Endocr. Pract.* 18:269).

Como alternativa o de modo adicional, la eficacia tópica se puede expresar en términos de una reducción de los niveles en sangre y/o en plasma y/o en suero de al menos el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o incluso el 95 % o más, con respecto a la misma cantidad de sustancia activa administrada de forma pura (sin una formulación) de la misma manera y en las mismas condiciones.

La eficacia tópica se logra, en particular, mediante las formulaciones farmacéuticas de las sustancias activas según lo descrito en el presente documento.

Por lo tanto, de acuerdo con la invención, se prefiere una composición farmacéutica para la administración oral con liberación controlada y/o retardada de los principios activos para una eficacia local específica en la parte inferior del intestino delgado, preferentemente, en el íleon terminal y/o el colon. En una variante más preferida, la composición farmacéutica se formula para la administración oral con liberación retardada de los principios activos para la eficacia local específica en la parte inferior del intestino delgado, preferentemente, en el íleon terminal y/o el colon. En otra variante más preferida, la composición farmacéutica se formula para la administración oral con liberación controlada de los principios activos para la eficacia local específica en la parte inferior del intestino delgado, preferentemente, en el íleon terminal y/o el colon. De acuerdo con la invención, se prefiere aún más que la composición farmacéutica comprenda nicotinamida.

Los inventores han demostrado previamente que la nicotinamida tiene un sorprendente efecto antiinflamatorio al influir en la microbiota intestinal (la totalidad de todos los microorganismos de los intestinos, en particular, las bacterias) (documento PCT/EP2013/062363). Posteriormente, se ha demostrado que el mecanismo detrás de este efecto sorprendente implica cambios inducidos por la nicotinamida en el patrón de secreción de los péptidos antimicrobianos en el intestino, que apoya el mantenimiento y/o la regeneración de la microbiota intestinal normal sana (Hashimoto *et al.* 2012, *Nature* 487:477).

Por lo tanto, como se usa en el presente documento, "influir de forma beneficiosa en la microbiota intestinal" se refiere a provocar un cambio en la microbiota intestinal que tiene un impacto beneficioso sobre la salud, especialmente sobre una o más de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, los impactos beneficiosos se asocian con la reducción del número de bacterias patógenas, la reducción de la proporción de las bacterias patógenas con respecto a las bacterias beneficiosas, el aumento de la diversidad de la microbiota, el aumento de la cantidad de bacterias beneficiosas y la inversión parcial o total de los cambios patológicos en el

enterotipo de la microbiota (por ejemplo, enterotipos asociados con *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*).

Además, la presente invención también se refiere al uso de la microbiota intestinal en parte y/o en su totalidad (el microbioma) como biomarcadores para identificar la microbiota beneficiosa y/o la microbiota perjudicial, para apoyar la selección de pacientes o sujetos para los tratamientos o las prevenciones que se describen en el presente documento, para personalizar y adaptar las composiciones farmacéuticas y/o los tratamientos y/o las prevenciones que se describen en el presente documento, y/o para determinar los criterios de valoración y los puntos de referencia de la eficacia para las composiciones farmacéuticas y/o los tratamientos y/o las prevenciones que se describen en el presente documento.

La presente invención muestra que, en sorprendente contraste con el estado de la técnica descrito en el apartado de Antecedentes, no es necesaria una exposición sistémica significativa al ácido nicotínico ni/o a la nicotinamida para influir beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero.

Como se ha mencionado anteriormente, por ejemplo, en vista de las preocupaciones de hepatotoxicidad y otros efectos secundarios, dosis altas como las usadas en las formulaciones de la técnica anterior están más allá del alcance de la presente invención. También, las formulaciones reivindicadas en el presente documento tienen como objetivo modificar beneficiosamente los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero (al menos en parte) indirectamente modificando la microbiota intestinal y su interacción con los intestinos, usando una formulación de liberación controlada y/o de liberación retardada de ácido nicotínico y/o nicotinamida o un compuesto como el hexanicotinato de inositol que se convierte en el organismo de un animal o ser humano en ácido nicotínico o nicotinamida; nicotinamida adenina dinucleótido (NAD); nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP); un compuesto intermedio en la biosíntesis de NAD o NADP; o una combinación de los mismos con exposición sistémica nula o baja.

Como se usa en el presente documento, la expresión "exposición sistémica" se define de manera que los niveles en sangre y/o plasma y/o suero de la sustancia activa y/o los metabolitos superan los niveles que son dos órdenes de magnitud superiores a los niveles medidos en la misma persona antes de la dosificación. Por consiguiente, una exposición sistémica baja se define de manera que los niveles en sangre y/o plasma y/o suero de la sustancia activa y/o de los metabolitos no superan los niveles que son dos órdenes de magnitud superiores a los niveles medidos en la misma persona antes de la dosificación. Por lo tanto, en contraste con la técnica anterior, la presente invención está diseñada para obtener una eficacia tópica mediante la modificación beneficiosa de los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero indirectamente modificando la microbiota intestinal y su interacción con los intestinos, por ejemplo, localmente en la parte inferior del intestino delgado, preferentemente, en el ileon terminal y/o en el colon, mientras que, en particular, muestra poca o ninguna exposición sistémica.

Similar a la situación con los efectos tópicos antiinflamatorios del ácido nicotínico y la nicotinamida, un efecto principal de estas sustancias consiste en influir beneficiosamente en la microbiota intestinal y en la interacción entre los intestinos y la microbiota, lo que, a su vez, conduce a un efecto beneficioso sobre los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero. Cabe señalar que la eficacia tópica para influir beneficiosamente en los niveles (por ejemplo, desfavorables o anormales o desequilibrados) en sangre y/o plasma y/o suero de lípidos modificando beneficiosamente la microbiota intestinal como se describe en el presente documento es independiente del efecto tópico antiinflamatorio encontrado anteriormente, y esto es reconocido por primera vez por la presente invención. Por lo tanto, en particular, la invención muestra dicha eficacia tópica también en tratamientos para la terapia y/o la profilaxis de, por ejemplo, los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados y/o enfermedades metabólicas en seres humanos y animales, en donde una inflamación tisular a gran escala (por ejemplo, como en la EII) no es necesariamente el mecanismo dominante o único que conduce a la enfermedad. Por consiguiente, la invención también es adecuada en el tratamiento y/o la profilaxis en pacientes que no tienen signos ni/o síntomas importantes ni/o relevantes de una inflamación intestinal.

Por lo tanto, como se usa en el presente documento, un "efecto beneficioso" en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero se refiere al cambio de los niveles en sangre y/o plasma y/o suero de uno o más lípidos en sangre de un estado de dislipidemia parcial o total a los niveles de referencia observados en individuos sanos de control, que se corresponden con los individuos enfermos en términos de, por ejemplo, la edad, el sexo, el peso corporal, la medicación, etc. Dichos efectos beneficiosos son preferentemente un aumento del HDL si los niveles de HDL están por debajo de los niveles de referencia, una disminución del LDL si los niveles de LDL están por encima de los niveles de referencia, una disminución de los triglicéridos si los niveles de triglicéridos están por encima de los niveles de referencia y/o una disminución del colesterol total si los niveles de colesterol total están por encima de los niveles de referencia.

La intervención terapéutica mediante el establecimiento o el restablecimiento de una microbiota intestinal normal o mediante la suplementación de bacterias beneficiosas ha demostrado ser eficaz en diversos modelos de enfermedad y en las enfermedades humanas respectivas. Por ejemplo, Olszak *et al.* (*Science* 2012, 336:489) recientemente demostraron que la acumulación patológica de linfocitos T citolíticos naturales invariantes en órganos enfermos en modelos murinos sin gérmenes de EII o de asma se puede prevenir mediante la colonización de ratones neonatos con una microbiota normal. En distintas enfermedades, los estudios han demostrado los efectos beneficiosos de determinados pre-, pro- o simbióticos. En la IBD, algunos probióticos como VSL#3 (una mezcla de *Bifidobacterium*

breve, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*) se han usado de forma satisfactoria en un número limitado de estudios clínicos. Sin embargo, el desarrollo farmacológico de los probióticos en la EI y de muchos otros indicios no ha sido satisfactorio, en gran medida, en la prueba de eficacia clínica. Hay algunos datos prometedores, aunque con tamaños de efecto pequeños, sobre los probióticos en la dislipidemia (por ejemplo, Jones *et al.* 2012, *Br. J. Nutr.* 107: 1505), y los lactobacilos pueden reducir los niveles de colesterol en sangre en la obesidad, pero el mecanismo aún no está completamente claro (revisado por Caesar *et al.* 2010, *J. Intern. Med.*, 268:320).

Parece que la suplementación de al menos varias cepas de bacterias es habitualmente un requisito para proporcionar un beneficio terapéutico significativo. Un ejemplo reciente de la eficacia espectacular de una intervención bacteriana compleja es el uso satisfactorio de trasplantes de heces contra *Clostridium difficile* (van Nood *et al.* 2013, *New Engl. J. Med.* 368:407). Sin embargo, la presente invención usa un enfoque más sutil que un trasplante completo de un ecosistema microbiano, mediante el empleo de los mecanismos de señalización propios del intestino para influir de forma beneficiosa e, idealmente, normalizar la microbiota intestinal endógena y, por tanto, endémica.

El uso tópico específico de la invención del ácido nicotínico y/o de la nicotinamida (y sustancias activas relacionadas) para influir localmente en la mucosa intestinal y en la microbiota intestinal, y la terapia directa de sus interacciones (o, por ejemplo, la profilaxis) que produce cambios beneficiosos en el nivel de lípidos procede de las ideas descritas en el presente documento sobre el papel anteriormente desconocido e inesperado de estos compuestos. Este uso difiere significativamente de los usos convencionales de las sustancias activas en que estas sustancias se absorben y se supone que actúan sistémicamente. Por lo tanto, las principales ventajas de la presente invención son evitar la exposición sistémica innecesaria, para reducir las dosis mediante la administración de cantidades más bajas de sustancia/s activa/s a los sitios reales de eficacia y, consiguientemente, para reducir o evitar los efectos secundarios sistémicos al reducir o evitar la absorción sistémica de la/s sustancia/s activa/s.

Debido a su efecto beneficioso sobre los lípidos en sangre mediante la modificación, por ejemplo, la influencia beneficiosa, de la microbiota intestinal, el ácido nicotínico y/o la nicotinamida (y los otros compuestos descritos en el presente documento) son, por lo tanto, adecuados como sustancias activas para el tratamiento de enfermedades causadas o acompañadas por, por ejemplo, cambios o desequilibrios desfavorables o anormales en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero. Además, son adecuados para prevenir o ayudar a prevenir dichas enfermedades y/o afecciones en un entorno profiláctico como medicamento o complemento dietético o ingrediente alimentario, respectivamente.

Las condiciones particulares incluyen la terapia y/o la profilaxis de una enfermedad y/o un síndrome asociado con y/o acompañado por niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados, y/o siendo dicha enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos del metabolismo de los lípidos, dislipidemia, EHGNA (enfermedad del hígado graso no alcohólica), ENA (esteatohepatitis no alcohólica), preferentemente, EHGNA y/o ENA, mediante la disminución del contenido de grasa hepática y/o la influencia beneficiosa en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero, enfermedades cardiovasculares como la arteriosclerosis y aterosclerosis, síndrome metabólico, obesidad, y terapia y/o profilaxis de otras enfermedades con, por ejemplo, niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados debidos parcial o totalmente de, por ejemplo, cambios o desequilibrios desfavorables o anormales en la microbiota intestinal y/o una interacción deteriorada entre la microbiota intestinal y los intestinos.

Las dislipidemias pueden ser hipolipidemias (por ejemplo, si los niveles de HDL son demasiado bajos) o hiperlipidemias (por ejemplo, si los niveles de LDL son demasiado altos) o una combinación de hipo- e hiperlipidemias de dos o más lípidos o lipoproteínas en sangre y/o plasma y/o suero. Los trastornos del metabolismo lipídico y las dislipidemias descritas en el presente documento incluyen formas genéticas y no genéticas de dichas afecciones o enfermedades o trastornos. Una predisposición genética incluye, pero sin limitación, genotipos de riesgo en los genes SLC01B1, ABCG2 o ABCB1. La dislipidemia puede ir acompañada de altos niveles de Lp (a) y/o alteraciones en los niveles de homocisteína. Los pacientes descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, pacientes con intolerancia a las estatinas.

Las composiciones de la presente invención son particularmente preferidas para su uso en los tres siguientes indicios: (1) dislipidemia general, en especial, como un aditivo para las estatinas (por ejemplo, para aumentar el HDL, que no se suministra lo suficiente por parte de las estatinas), (2) dislipidemia en pacientes con Lp (a) alta e intolerancia a las estatinas (incluyendo, pero sin limitación, pacientes con genotipos de riesgo de SLC01B1, ABCG2 y/o ABCB1); y (3) EHGNA (enfermedad del hígado graso no alcohólica) y/o ENA (esteatohepatitis no alcohólica), preferentemente, EHGNA y/o ENA, mediante la disminución del contenido de grasa hepática y/o la influencia beneficiosa en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero. Además, en una realización, las composiciones de la presente invención son particularmente preferidas para su uso como complementos dietéticos para sujetos con una dislipidemia que aún no requiere tratamiento médico, pero que es un factor de riesgo para desarrollar una o más de las enfermedades anteriores.

En este sentido, la invención se dirige preferentemente a una composición farmacéutica para su uso en pacientes o

sujetos con niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados para influir beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero y/o en una o más terapias o profilaxis seleccionadas del grupo que consiste en:

- 5 a) la terapia y/o la profilaxis de los trastornos del metabolismo de los lípidos,
- b) la terapia y/o la profilaxis de la dislipidemia,
- 10 c) la terapia y/o la profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA), preferentemente, disminuyendo el contenido de grasa hepática y/o influyendo beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero,
- d) la terapia y/o la profilaxis de la esteatohepatitis no alcohólica (ENA), preferentemente, disminuyendo el contenido de grasa hepática y/o influyendo beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero,
- 15 e) la terapia y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares,
- f) la terapia y/o la profilaxis de la arteriosclerosis:
- 20 g) la terapia y/o la profilaxis de la aterosclerosis,
- h) la terapia y/o la profilaxis del síndrome metabólico,
- i) la terapia y/o la profilaxis de la obesidad,
- 25 j) la terapia y/o la profilaxis de otras enfermedades que presentan niveles en sangre y/o plasma y/o suero de lípidos desfavorables o anormales o desequilibrados que, en parte o totalmente, se deben a cambios o desequilibrios desfavorables o anormales en la microbiota intestinal y/o una interacción deteriorada entre la microbiota intestinal y los intestinos.

30 Una realización particular de esta composición farmacéutica sirve para aumentar los niveles de HDL en sangre y/o para usarla en uno o más seleccionados del grupo que consiste en trastornos del metabolismo de los lípidos, dislipidemia, enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), esteatohepatitis no alcohólica (ENA), EHGNA y/o ENA, preferentemente, mediante la disminución del contenido de grasa hepática y/o la influencia beneficiosa en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero.

35 Preferentemente, estas sustancias activas se usan en una formulación farmacológica que protege la mayor cantidad posible de sustancia activa de ser absorbida por el organismo, por ejemplo, de ser absorbida por el sistema circulatorio, en la parte superior del intestino delgado y, en cambio, produce una liberación (por ejemplo, liberación controlada y/o liberación retardada) en la parte inferior del intestino delgado y/o en el colon, preferentemente el íleon terminal y/o el colon, donde se encuentra la microbiota intestinal que se va a modificar (por ejemplo, la sustancia activa se libera selectivamente en la parte inferior del intestino delgado y/o en el colon, preferentemente, en el íleon terminal y/o el colon).

45 En particular, las sustancias activas descritas en el presente documento son, por lo tanto, adecuadas para su uso en medicamentos o complementos dietéticos con liberación tópica (por ejemplo, liberación controlada y/o retardada) para la terapia y/o profilaxis de una afección y/o una enfermedad y/o un síndrome asociado con y/o acompañado de niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados, por ejemplo, mediante el aumento de los niveles de HDL en sangre, y para la terapia y/o profilaxis de otras enfermedades que presentan niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados que, en parte o totalmente, se deben a cambios o desequilibrios desfavorables o anormales en la microbiota intestinal y/o una interacción deteriorada entre la microbiota intestinal y los intestinos.

50 Las sustancias reivindicadas son igualmente utilizables para la terapia y/o la profilaxis de enfermedades de origen similar en seres humanos y otros mamíferos, en particular, en animales domésticos y animales útiles. Los ejemplos de dichos animales son perros, gatos, caballos, camellos o vacas, sin restricción objetiva.

55 Sustancias activas, es decir, el ácido nicotínico y/o la nicotinamida, pueden usarse en cualquier forma disponible en el mercado, por ejemplo, las producidas por Merck KgaA.

60 Además del ácido nicotínico y de la nicotinamida, en la invención descrita en el presente documento se pueden usar como sustancias activas otros compuestos relacionados. Por ejemplo, son adecuados los compuestos que se convierten en uno de estos agentes (por ejemplo, por hidrólisis, metabolismo) en el cuerpo humano o animal, tales como los ésteres de ácido nicotínico. Además, se pueden usar los productos intermedios de la síntesis de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) o fosfato de NAD (NADP), tales como la *N*-formilquinurenina, L-quinurenina, 3-hidroxi-L-quinurenina, 3-hidroxiantranilato, 2-amino-3-carboximuconato semialdehído, quinolinato y beta-nicotinato D-

ribonucleótido. Los ejemplos adicionales incluyen NAD y NADP.

Las composiciones farmacéuticas que contienen ácido nicotínico y/o nicotinamida (o una de las otras sustancias descritas anteriormente), pueden administrarse por vía oral con una liberación retardada, por ejemplo, controlada y/o retrasada, de sustancia activa y/o también a través de un modo de aplicación rectal (por ejemplo, enemas o supositorios). El sitio de administración de la sustancia activa es preferentemente la parte inferior del intestino delgado y/o el colon (más preferentemente, el íleon terminal y/o el colon) para modificar la microbiota intestinal y su interacción con los intestinos, y por lo tanto, difiere fundamentalmente de los modos de aplicaciones que - por ejemplo, las terapias del estado de la técnica para la dislipidemia con ácido nicotínico - persiguen la absorción y el metabolismo máximos en el organismo y, por lo tanto, un efecto sistémico. Además, el modo de administración de acuerdo con la invención y la dosis de acuerdo con la invención reducen al mínimo la probabilidad de aparición de los efectos secundarios bien conocidos del ácido nicotínico y/o de la nicotinamida.

En este sentido, la presente invención también comprende preparaciones de combinación de las sustancias activas de la presente invención, tal como una combinación de dosis variable o una combinación de dosis fija de ácido nicotínico y nicotinamida. La combinación descrita en el presente documento puede estar presente en la misma forma farmacéutica o en formas farmacéuticas distintas, que pueden administrarse de forma simultánea o secuencial.

En este sentido, la presente invención también comprende otras preparaciones combinadas, tales como combinaciones de ácido nicotínico y/o nicotinamida con ácido acetilsalicílico y/o antagonistas de prostaglandina D2, tales como laropirrant, que reducen los efectos secundarios típicos del ácido nicotínico; y combinaciones con estatinas. La composición y dosis de dichas combinaciones es conocida por un experto en la materia.

Como se usa en el presente documento, la expresión "combinación de dosis variable" se refiere a una combinación de dos o más sustancias activas en fármacos o complementos dietéticos mediante la que cada una de estas sustancias se aplica en forma de una composición farmacéutica separada, por ejemplo, dos formas de dosificación unitarias, cuya composición farmacéutica separada pueden administrarse juntas mediante una pauta posológica consecutiva o posterior. Por ejemplo, una composición farmacéutica de ácido nicotínico en cualquiera de sus dosis adecuadas puede administrarse en combinación, consecutiva o posteriormente, con una composición farmacéutica separada de nicotinamida en cualquier dosis adecuada de la misma. Por lo tanto, las dosis variables de una sustancia activa, por ejemplo, de ácido nicotínico, pueden combinarse con dosis variables de otra sustancia activa, por ejemplo, de nicotinamida. Estas combinaciones de dosis variable pueden usar composiciones farmacéuticas disponibles convencionalmente o se pueden conseguir por politerapia a medida a través de preparación de compuestos.

En contraste con una combinación de dosis variables, una combinación de dosis fija es un fármaco o complemento dietético en combinación que es una formulación que incluye dos o más principios farmacéuticos activos, por ejemplo, sustancias activas, combinadas en una forma de dosificación unitaria, que se fabrique y distribuya en las determinadas dosis fijas respectivas. Una combinación de dosis fijas se refiere principalmente a un producto producido en masa que tiene una combinación predeterminada de fármacos o complementos dietéticos (sustancias activas) y de dosis respectivas (en oposición a la politerapia a medida a través de la preparación de compuestos).

Por lo tanto, la invención también se refiere a realizaciones de una composición farmacéutica o del uso de la misma como se describe en el presente documento, en donde la composición farmacéutica es una formulación de liberación controlada y/o retardada de solo ácido nicotínico o nicotinamida, o una combinación de dosis variable o una combinación de dosis fija de una formulación de liberación controlada y/o retardada de ácido nicotínico con una formulación de liberación controlada y/o retardada de nicotinamida. Preferentemente, la composición farmacéutica es una combinación de dosis fija de la formulación de liberación controlada y/o retardada de ácido nicotínico con la formulación de liberación controlada y/o retardada de nicotinamida. Se prefieren las formulaciones de liberación controlada.

Si se usan combinaciones de ácido nicotínico y de nicotinamida de acuerdo con la invención, se aplican preferentemente en una proporción específica en peso en el intervalo de 1:1 a 1:1.000, en particular, de 1:3 a 1:300, preferentemente, de 1:10 a 1:100.

La dosis total de ácido nicotínico y/o nicotinamida usada de acuerdo con la invención puede estar en el intervalo de 1 a 5.000 mg, que puede administrarse como una dosis individual o como dosis múltiples y/o una sola vez, dos veces o dosis diaria de mayor frecuencia. Los intervalos de dosis totales adecuados de ácido nicotínico y/o nicotinamida comprenden de 50 a 5.000 mg, preferentemente de 100 a 5.000 mg. La dosis total preferida de ácido nicotínico y/o nicotinamida de acuerdo con la invención está en el intervalo de 50 a 4.000 mg cada uno, más preferentemente, en el intervalo de 100 a 4.000 mg de cada uno.

Como ejemplo no limitante, una formulación de dosis alta puede comprender hasta 5.000 mg de ácido nicotínico, nicotinamida y/o una combinación de los mismos. Por ejemplo, pero sin limitación, una formulación de dosis alta fija puede comprender un total de ácido nicotínico y de nicotinamida en el intervalo de 3.000-5.000 mg, preferentemente en el intervalo de 3.500-5.000 mg. Una formulación de dosis alta adecuada está en el intervalo de 3.750-4.250 mg, por ejemplo, 4.000 mg. Para la formulación de dosis alta, se debe tener cuidado de que la formulación de liberación

controlada y/o retardada esté compuesta de manera que no se produzca una alta exposición sistémica no deseada.

Como ejemplo no limitante, una formulación de dosis baja puede comprender hasta 1.000 mg, por ejemplo, 500-600 mg de ácido nicotínico, nicotinamida y/o una combinación de los mismos.

5 Como ejemplo no limitante, una formulación de dosis convencional puede comprender hasta 3.000 mg, y preferentemente está en el intervalo de 1.000-2.500 mg, más preferentemente en el intervalo de 2.000-2.500 mg, de ácido nicotínico, nicotinamida y/o una combinación de los mismos.

10 Un ejemplo particular no limitante de una formulación de dosis alta fija comprende una combinación de 1.000 mg de ácido nicotínico (NA) y 3.000 mg de nicotinamida (NAM).

Un ejemplo particular no limitante de una formulación de dosis convencional fija comprende una combinación de 250 mg de ácido nicotínico y 2.000 mg de nicotinamida.

15 Un ejemplo particular no limitante de una formulación de dosis baja fija comprende una combinación de 50 mg de ácido nicotínico y 500 mg de nicotinamida.

20 Dichas composiciones farmacéuticas de la invención pueden, por ejemplo, administrarse en forma de un granulado, preferentemente, un microgranulado, si es adecuado en una cápsula o bolsita, y preferentemente en una bolsita.

Se prefiere que el ácido nicotínico y/o la nicotinamida se formulen en forma de gránulos, preferentemente, microgránulos. Estos gránulos, por ejemplo, los microgránulos, pueden usarse para formas de dosificación única o para combinaciones de dosis variables o combinaciones de dosis fijas. Si el ácido nicotínico y/o la nicotinamida en forma de gránulos, preferentemente, microgránulos, se usan en combinación con otras sustancias activas como se describe en el presente documento, por ejemplo, en combinación con estatinas, estas sustancias activas pueden usarse en forma de cualquier composición farmacéutica única, así como una combinación de dosis variable o una combinación de dosis fija. Preferentemente, dichas otras sustancias activas, por ejemplo, estatinas, entonces también se pueden usar en forma de gránulos o microgránulos. Se pueden comprimir gránulos, preferentemente, microgránulos, en comprimidos, o usarse para rellenar cápsulas o bolsitas, o usarse como tales, según lo apropiado.

Para producir formulaciones administradas por vía oral de una sustancia activa (por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas, sobrecitos, etc.) que tengan un efecto beneficioso y/o modificador sobre la microbiota intestinal en la parte inferior del intestino delgado y/o en el colon, preferentemente, en el íleon terminal y/o en el colon, por lo tanto, es ventajoso e innovador usar modos de liberación controlada y/o retardada. A diferencia de los modos de liberación convencionales (en algunos casos, también retardados, pero sistémicos) para la suplementación óptima, ciertas realizaciones de la presente invención, por ejemplo, en el caso del uso de ácido nicotínico para tratar la dislipidemia, evitan (al menos) parcialmente o (incluso) sustancialmente una absorción en el estómago y en las partes superiores del intestino delgado.

40 Para tratar o prevenir las enfermedades y/o condiciones fisiológicas desfavorables mencionadas anteriormente, son adecuados los modos de aplicación oral y/o rectal (por ejemplo, en forma de enema). Se prefiere la aplicación oral.

Por lo tanto, se prefiere, de acuerdo con la invención, una composición farmacéutica para la administración oral con liberación controlada y/o retardada de las sustancias activas para la terapia y/o la profilaxis de una enfermedad y/o un síndrome asociado y/o acompañado de niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados, y/o siendo dicha enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos del metabolismo de los lípidos, dislipidemia, enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), esteatohepatitis no alcohólica (ENA), preferentemente, EHGNA y/o ENA, mediante la disminución del contenido de grasa hepática y/o la influencia beneficiosa en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome metabólico, obesidad, y/o para la terapia y/o la profilaxis de otras enfermedades y/o afecciones médicas que presentan niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados que, en parte o totalmente, se deben a cambios o desequilibrios desfavorables o anormales en la microbiota intestinal y/o una interacción deteriorada entre la microbiota intestinal y los intestinos.

Para la administración oral, las formas farmacéuticas particulares que controlan y/o retrasan la liberación de la sustancia activa debido a una formulación galénica especial (denominadas formas de liberación controlada, de liberación lenta o de liberación retardada) son particularmente adecuadas. Dichas formas farmacéuticas pueden ser comprimidos simples y también comprimidos recubiertos, por ejemplo, comprimidos con película o grageas. Los comprimidos son habitualmente redondos o biconvexos. También son posibles las formas de comprimidos oblongas, que permiten la separación del comprimido. Además, son posibles los gránulos, los esferoides, los microgránulos o las microcápsulas, que se rellenan en sobrecitos o cápsulas, cuando sea apropiado.

La expresión "liberación retardada" se refiere preferentemente a una formulación farmacéutica que libera los principios activos después de un período de retardo. En determinadas realizaciones, el retardo es suficiente para que al menos una parte de las sustancias activas de una formulación se libere en la parte inferior del intestino delgado (por ejemplo,

en el íleon terminal) y/o el colon.

La expresión "liberación controlada" se refiere preferentemente a una formulación farmacéutica o componente de la misma que libera, o suministra, uno o más principios activos durante un período prolongado de tiempo (liberación dependiente del tiempo) y/o en determinadas condiciones fisiológicas (por ejemplo, liberación dependiente del pH). En determinadas realizaciones, el período de tiempo o la liberación de acuerdo con las condiciones fisiológicas (por ejemplo, el pH) es suficiente para que al menos una parte de las sustancias activas de una formulación se libere en la parte inferior del intestino delgado (por ejemplo, en el íleon terminal) y/o el colon.

La demora y/o la liberación retardada, y/o la liberación controlada se logran ventajosamente, por ejemplo, mediante recubrimientos que son resistentes al jugo gástrico y se disuelven dependiendo del pH, por medio de microcelulosa y/o de tecnologías de matriz múltiple (MMX, Multi MatriX), mediante el uso de distintas matrices transportadoras o una combinación de estas técnicas. Los ejemplos incluyen recubrimientos de película que contienen polímeros acrílicos y/o de metacrilato en diversas mezclas para liberación controlada y/o retardada. Los ejemplos adicionales incluyen polímeros biodegradables como pectinas naturales o modificadas químicamente como conjugados de polímero-fármaco, recubrimientos y/o agentes matriciales para la liberación dependiente de la microbiota (revisado, por ejemplo, por Vandamme *et al.* 2002, *Carbohydrate Polymers* 48:219). Por ejemplo, la/s sustancia/s activa/s puede/n estar contenida/s en una matriz convencional de celulosa microcristalina o gelatina, o con tecnología MMX, que está recubierta con un material, que proporciona la liberación retardada de la sustancia activa (o sustancias activas). Se puede administrar una sustancia activa en cápsulas de gran volumen (por ejemplo, cápsulas de gelatina que tienen un contenido de 0,68 ml), que se recubren mediante métodos conocidos. Los agentes de recubrimiento adecuados son las ceras insolubles en agua, tales como la cera de carnauba, y/o los polímeros, tales como los poli(met)acrilatos [por ejemplo, la cartera de productos de poli(met)acrilato con el nombre comercial Eudragit[®], en particular Eudragit[®] L 30 D-55 (una dispersión acuosa de polímeros aniónicos con ácido metacrílico como grupo funcional), Eudragit[®] L 100-55 (que contiene un copolímero aniónico a base de ácido metacrílico y acrilato de etilo), Eudragit[®] L 100 o L 12,5, o S 100 o S 12,5 (copolímeros aniónicos a base de ácido metacrílico y metacrilato de metilo), o Eudragit[®] FS 30 D (una dispersión acuosa de un copolímero aniónico a base de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico); Evonik Industries AG, Essen, Alemania) y/o celulosas insolubles en agua (por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa). Cuando sea adecuado, también puede haber polímeros hidrosolubles (por ejemplo, polivinilpirrolidona), celulosas hidrosolubles (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa), emulsionantes y estabilizadores (por ejemplo, polisorbato 80), polietilenglicol (PEG), lactosa o manitol contenidos en el material de recubrimiento.

Por ejemplo, una combinación de compuestos Eudragit[®] S y L (por ejemplo, Eudragit[®] L/S 100) produce una liberación controlada de las sustancias activas de acuerdo con la invención a pH > 6,4, que se produce en el íleon terminal. Otros usos de las preparaciones de Eudragit[®] y sus mezclas (compuestos FS, L, S y R) también son concebibles para el envasado de una sustancia activa y, por lo tanto, se puede lograr un uso tópico en partes seleccionadas de todo el tracto gastrointestinal mediante la liberación controlada a ciertos valores de pH. Cole *et al.* en 2002 (*Int. J. Pharm.* 231:83) publicaron un estudio sistemático de dirección entérica con cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y polímeros Eudragit[®] desarrollados más recientemente.

Recientemente, se han descrito ejemplos no limitantes, en especial, para la formulación de complementos dietéticos, pero también ingredientes alimentarios, de acuerdo con la presente invención por parte de Berg *et al.* (2012, *J. Food Eng.* 108:158) para sustancias muy hidrosolubles. Por lo tanto, las sustancias activas de acuerdo con la presente invención pueden, por ejemplo, formularse en forma de microcápsulas de maltodextrina-pectina secadas por pulverización y granulados recubiertos de goma laca.

La composición farmacéutica, por ejemplo, una formulación de medicamentos o una formulación de complementos dietéticos, también puede contener sustancias excipientes farmacéuticas adicionales, tales como aglutinantes, cargas, sustancias de deslizamiento, lubricantes y agentes reguladores de flujo. Las compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular, cuando sea adecuado, junto con sustancias activas adicionales y con excipientes convencionales en composiciones farmacéuticas, por ejemplo, talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos y no acuosos, componentes lipídicos de origen animal o vegetal, derivados de parafina, glicoles (en particular, polietilenglicol), diversos plastificantes, dispersantes, emulsionantes y/o conservantes.

Otra realización de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es para la administración rectal en el colon para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que presentan niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados que se deben parcial o totalmente a cambios o desequilibrios desfavorables o anormales en la microbiota intestinal y/o una interacción deteriorada entre la microbiota intestinal y los intestinos. Esta composición farmacéutica se formula, por ejemplo, para la administración rectal en el colon, en donde la terapia y/o la profilaxis es para una enfermedad y/o un síndrome asociado con y/o acompañado por niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados, y/o siendo dicha enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos del metabolismo de los lípidos, dislipidemia, enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), esteatohepatitis no alcohólica (ENA), preferentemente, EHGNA y/o ENA, mediante la disminución del contenido de grasa hepática y/o la influencia beneficiosa en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome metabólico, obesidad, y/o para la terapia y/o la profilaxis de otras enfermedades y/o afecciones médicas que presentan niveles de lípidos en sangre

y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados que, en parte o totalmente, se deben a cambios o desequilibrios desfavorables o anormales en la microbiota intestinal y/o una interacción deteriorada entre la microbiota intestinal y los intestinos. La composición farmacéutica, que se realiza con la aplicación rectal, es para la modificación local de la microbiota en el colon.

5 Para producir enemas o supositorios para la aplicación rectal, se pueden disolver las preparaciones de una sustancia activa, en un disolvente adecuado y procesarse adicionalmente en enemas o supositorios de acuerdo con métodos farmacéuticos conocidos.

10 El contenido de sustancia activa en la forma farmacéutica final es como se ha descrito anteriormente. En un ejemplo no limitante de una formulación, el contenido de sustancia activa para una o más sustancias puede ser de 1 a hasta 3.000 mg de cada una, preferentemente, de 10 a 2.500 mg de cada una, en el caso de la administración oral; los enemas y/o supositorios pueden contener una cantidad de 10 mg a 5.000 mg de la sustancia activa. Dependiendo de la naturaleza y de la gravedad de la enfermedad o afección, así como de las características de cada paciente o sujeto, las formas farmacéuticas se administran una o varias veces al día, o en otra pauta posológica que será escogida por un médico en el caso de medicamentos o, en el caso de los complementos dietéticos, que estará definida por las instrucciones del envase.

20 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención o el uso de la misma como se describe en el presente documento, incluyendo las combinaciones de dosis variable y las combinaciones de dosis fija, comprende, en particular, realizaciones en donde el ácido nicotínico y/o la nicotinamida se formulan para influir beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero y/o para el uso en uno o más seleccionados del grupo que consiste en:

- 25 a) la terapia y/o la profilaxis de los trastornos del metabolismo de los lípidos,
- b) la terapia y/o la profilaxis de la dislipidemia,
- 30 c) la terapia y/o la profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA), preferentemente, disminuyendo el contenido de grasa hepática y/o influyendo beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero,
- d) la terapia y/o la profilaxis de la esteatohepatitis no alcohólica (ENA), preferentemente, disminuyendo el contenido de grasa hepática y/o influyendo beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero,
- 35 e) la terapia y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares,
- f) la terapia y/o la profilaxis de la arteriosclerosis,
- 40 g) la terapia y/o la profilaxis de la aterosclerosis,
- h) la terapia y/o la profilaxis del síndrome metabólico,
- i) la terapia y/o la profilaxis de la obesidad,
- 45 j) la terapia y/o la profilaxis de otras enfermedades que presentan niveles en sangre y/o plasma y/o suero de lípidos desfavorables o anormales o desequilibrados que, en parte o totalmente, se deben a cambios o desequilibrios desfavorables o anormales en la microbiota intestinal y/o una interacción deteriorada entre la microbiota intestinal y los intestinos.

50 Esta composición farmacéutica o el uso de la misma de acuerdo con la invención también comprende particularmente realizaciones en las que el ácido nicotínico y/o la nicotinamida, solos y/o en una combinación de dosis variable o una combinación de dosis fija de los mismos, se usan en una combinación de dosis variable o una combinación de dosis fija con una estatina, por ejemplo, con una estatina seleccionada del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina, preferentemente, con simvastatina.

60 Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar", y "que trata" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir la evolución de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas del mismo, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo; el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la vista de antecedentes de síntomas y/o a la vista de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar la recaída.

65

Como se usa en el presente documento, los términos "profilaxis" y "prevenir" se refieren a retrasar el inicio o reducir la probabilidad de desarrollar una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas del mismo, en comparación con una población no tratada de control.

5 Un aspecto adicional de la invención descrita en el presente documento es el uso eficaz de los medicamentos o complementos dietéticos reivindicados basándose en datos genéticos y/o microbiológicos, y las necesidades específicas de los individuos a tratar. Los nuevos conocimientos sobre la predisposición genética de los individuos para todos los tipos de enfermedades (en particular, también las enfermedades en que se ve afectada la interacción entre la microbiota intestinal y el intestino) y en farmacogenética, indican que una medicina personalizada basada en
10 la evidencia que incluye análisis genéticos de genes de riesgo importantes y también de genes que codifican, por ejemplo, receptores de superficie celular, proteínas transportadoras, enzimas metabólicas o proteínas para la transducción de señales, que interactúan con el medicamento y/o sus metabolitos, y/o sus efectores aguas abajo, pueden aportar información y mejoras con respecto al tipo de uso, el modo de aplicación, el momento (o momentos) de uso, la dosis y/o la pauta posológica de los medicamentos o complementos dietéticos descritos en el presente documento. Las personas que pueden beneficiarse de este tratamiento personalizado incluyen aquellas con cambios específicos o no específicos de la enfermedad en los lípidos en sangre y/o plasma y/o suero. Esto se aplica de manera análoga a los análisis de la microbiota intestinal, particularmente cuando una muestra de heces indica un cambio en la microbiota. Por lo tanto, la presente invención también comprende el uso de métodos de prueba genéticos y/o microbiológicos adecuados para identificar individuos particularmente susceptibles a los medicamentos o complementos dietéticos de acuerdo con la invención, y/o para adaptar el uso de los medicamentos de acuerdo con la invención a las circunstancias individuales. Esto también comprende expresamente el uso de diferentes sustancias o sus combinaciones (por ejemplo, ácido nicotínico y/o nicotinamida) en diferentes modos de administración dependiendo de las propiedades genéticas y microbiológicas del individuo. Para estos fines, es posible utilizar pruebas de laboratorio y/o kits de prueba adecuados, y también métodos, dispositivos y/o kits de medición para ser empleados por un médico, usuario y/o paciente, por ejemplo, para tomar muestras de heces o para analizar parámetros adecuados en la sangre, orina u otros líquidos corporales.
25

Ejemplos

30 Hay posibilidades variables para desarrollar ventajosamente, y desarrollar en mayor profundidad, la enseñanza de la presente invención. Para este fin, se hace referencia a los siguientes ejemplos, que describen la invención de modo representativo.

Si no se indica lo contrario, el significado de " %" es " % en peso".

35

Ejemplo 1:

Se encapsula ácido nicotínico en cápsulas de gelatina y se recubre con una mezcla de polímeros Eudragit® FS 30 D/L 30 D-55 para la liberación a un pH \geq 6,4.

40

En una realización adicional de la presente invención, se encapsula nicotinamida en cápsulas de gelatina y se recubre con una mezcla de polímeros Eudragit® FS 30 D/L 30 D-55 para la liberación a un pH \geq 6,4.

45 En una realización adicional de la presente invención, se encapsula una mezcla de ácido nicotínico y nicotinamida en cápsulas de gelatina y se recubre con una mezcla de polímeros Eudragit® FS 30 D/L 30 D-55 para la liberación a un pH \geq 6,4.

50 En una realización diferente de la presente invención, se encapsula ácido nicotínico en cápsulas de HPMC y se recubre con una mezcla de polímeros Eudragit® FS 30 D/L 30 D-55 para la liberación a un pH \geq 6,4.

En una realización adicional de la presente invención, se encapsula nicotinamida en cápsulas de HPMC y se recubre con una mezcla de polímeros Eudragit® FS 30 D/L 30 D-55 para la liberación a un pH \geq 6,4.

55 En una realización adicional de la presente invención, se encapsula una mezcla de ácido nicotínico y nicotinamida en cápsulas de HPMC y se recubre con una mezcla de polímeros Eudragit® FS 30 D/L 30 D-55 para la liberación a un pH \geq 6,4.

60 Se encapsula ácido nicotínico en cápsulas de gelatina y se recubre con una mezcla de polímeros Eudragit® S100/L100 para la liberación a un pH \geq 6,4.

En una realización adicional de la presente invención, se encapsula nicotinamida en cápsulas de gelatina y se recubre con una mezcla de polímeros Eudragit® S100/L100 para la liberación a un pH \geq 6,4.

65 En una realización adicional de la presente invención, se encapsula una mezcla de ácido nicotínico y nicotinamida en cápsulas de gelatina y se recubre con una mezcla de polímeros Eudragit® S100/L100 para la liberación a un pH \geq 6,4.

- En una realización diferente de la presente invención, se encapsula ácido nicotínico en cápsulas de HPMC y se recubre con una mezcla de polímeros Eudragit® S100/L100 para la liberación a un pH \geq 6,4.
- 5 En una realización adicional de la presente invención, se encapsula nicotinamida en cápsulas de HPMC y se recubre con una mezcla de polímeros Eudragit® S100/L100 para la liberación a un pH \geq 6,4.
- En una realización adicional de la presente invención, se encapsula una mezcla de ácido nicotínico y nicotinamida en cápsulas de HPMC y se recubre con una mezcla de polímeros Eudragit® S100/L100 para la liberación a un pH \geq 6,4.
- 10 En otra realización más de la presente invención, se formula ácido nicotínico en forma de un granulado de 25 % de ácido nicotínico, 70 % de fosfato de calcio dibásico y 5 % de povidona K30, que se recubre con una película de etilcelulosa 7 para la liberación dependiente del tiempo.
- 15 En una realización adicional de la presente invención, se formula nicotinamida en forma de un granulado de 25 % de nicotinamida, 70 % de fosfato de calcio dibásico y 5 % de povidona K30, que se recubre con una película de etilcelulosa 7 para la liberación dependiente del tiempo.
- En una realización adicional de la presente invención, se formula una mezcla de ácido nicotínico y nicotinamida en forma de un granulado del 25 % de mezcla de ácido nicotínico y nicotinamida, 70 % de fosfato de calcio dibásico y 5 % de povidona K30, que se recubre con una película de etilcelulosa 7 para la liberación dependiente del tiempo.
- 20 En otra realización más de la presente invención, se formula ácido nicotínico en forma de un granulado de 95 % de ácido nicotínico y 5 % de Povidona K30, que se recubre con una película de etilcelulosa 7 para la liberación dependiente del tiempo.
- 25 En una realización adicional de la presente invención, se formula nicotinamida en forma de un granulado de 95 % de nicotinamida y 5 % de Povidona K30, que se recubre con una película de etilcelulosa 7 para la liberación dependiente del tiempo.
- 30 En una realización adicional de la presente invención, se formula una mezcla de ácido nicotínico y nicotinamida en forma de un granulado del 95 % de mezcla de ácido nicotínico y nicotinamida, y 5 % de Povidona K30, que se recubre con una película de etilcelulosa 7 para la liberación dependiente del tiempo.
- 35 En otra realización más de la presente invención, se formula ácido nicotínico en forma de un granulado de 95 % de ácido nicotínico y 5 % de Povidona K30, que se recubre con polímeros Eudragit® FS 30 D/L 30 D-55 para la liberación a un pH \geq 6,4.
- 40 En una realización adicional de la presente invención, se formula nicotinamida en forma de un granulado de 95 % de nicotinamida y 5 % de Povidona K30, que se recubre con polímeros Eudragit® FS 30 D/L 30 D-55 para la liberación a un pH \geq 6,4.
- En una realización adicional de la presente invención, se formula una mezcla de nicotinamida y ácido nicotínico en forma de un granulado del 95 % de mezcla de ácido nicotínico y nicotinamida, y 5 % de Povidona K30, que se recubre con polímeros Eudragit® FS 30 D/L 30 D-55 para la liberación a un pH \geq 6,4.
- 45 En otra realización más de la presente invención, se formula ácido nicotínico en forma de un granulado de 95 % de ácido nicotínico y 5 % de Povidona K30, que se recubre con polímeros Eudragit® S100 / L100 para la liberación a un pH \geq 6,4.
- 50 En una realización adicional de la presente invención, se formula nicotinamida en forma de un granulado de 95 % de nicotinamida y 5 % de Povidona K30, que se recubre con polímeros Eudragit® S110 / L100 para la liberación a un pH \geq 6,4.
- 55 En una realización adicional de la presente invención, se formula una mezcla de nicotinamida y ácido nicotínico en forma de un granulado del 95 % de mezcla de ácido nicotínico y nicotinamida, y 5 % de Povidona K30, que se recubre con polímeros Eudragit® S100/L100 para la liberación a un pH \geq 6,4.
- 60 A modo de ejemplos no limitantes, a partir de las formulaciones anteriores, se preparan una formulación de dosis alta fija que comprende una combinación de 1.000 mg de ácido nicotínico (NA) y 3.000 mg de nicotinamida (NAM), una formulación de dosis convencional fija que comprende una combinación de 250 mg de ácido nicotínico y 2.000 mg de nicotinamida, así como una formulación de dosis baja fija que comprende una combinación de 50 mg de ácido nicotínico y 500 mg de nicotinamida.
- 65 Estas formulaciones, tanto solas como en combinación, se administran a voluntarios humanos sanos o a pacientes con dislipidemia una o dos veces al día a dosis de, por ejemplo, 250 mg, 500 mg, 1 g, 1,5 g o 2 g para las formulaciones de una sola sustancia activa o a las dosis anteriores para las formulaciones de combinación. Considerando que las

concentraciones mensurables de ácido nicotínico y/o nicotinamida en sangre no son significativamente más altas (por ejemplo, dos órdenes de magnitud) que los niveles de referencia (en contraste con las formulaciones existentes dirigidas a la absorción sistémica, véase el apartado de antecedentes), la composición de la microbiota intestinal de los voluntarios sanos (menos pronunciada) y de los pacientes con dislipidemia (más pronunciada) cambia con el tiempo y, consiguientemente, los niveles de lípidos en sangre mejoran o se optimizan con el tiempo, cambiando parcial o totalmente hacia una composición de la microbiota y/o niveles de lípidos en sangre que se asemejan a la situación en sujetos sanos.

Ejemplo 2:

Se encapsuló ácido nicotínico puro (NA; calidad Ph. Eur, adquirido en AppliChem, Darmstadt, Alemania) sin excipientes manualmente en cápsulas de gelatina dura (tamaño 0, contenido diana: 400 mg, contenido medio: 391 mg de ácido nicotínico), se subrecubrieron con VLV transparente SheffCoat™ y se recubrieron con una mezcla de polímeros Eudragit® L100 y Eudragit® S100 para liberación a pH = 6,3, para su liberación en la parte inferior del intestino delgado y alcanzar las concentraciones máximas de ácido nicotínico en el íleon terminal, uno de los sitios clave para modular la microbiota intestinal. Cuando el recubrimiento todavía estaba en la fase de desarrollo, para una prueba piloto y una prueba de principio, dos médicos varones sanos seleccionaron y probaron manualmente las cápsulas con un recubrimiento óptimo con huecos de cápsulas perfectamente cerrados (edad: 34 y 36 años, respectivamente; dosis: una cápsula con aproximadamente 400 mg de NA de liberación controlada al día). La lectura eran niveles de LDL, HDL, triglicéridos y NA en sangre.

Los resultados de este experimento se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1:

Persona	Tiempo	Ácido nicotínico [µg/ml]	Colesterol LDL [mg/dl]	Colesterol HDL [mg/dl]	Triglicéridos [mg/dl]
Voluntario 1	Día 0	0,0353	143	47	88
	Día 3	0,0820	128	50	57
Voluntario 2	Día 0	0,0345	179	53	167
	Día 3	0,1060	165	57	85

Los resultados de la Tabla 1 demuestran que los niveles en suero de NA aumentaron solo ligeramente en comparación con los niveles en suero de referencia publicados (véase el apartado de antecedentes). Como el NA sistémico solo es eficaz a altas dosis, las dosis publicadas son una $C_{m\acute{a}x}$ en plasma de 9,3 µg/ml en voluntarios sanos tras una dosis de 2 g de ácido nicotínico de liberación prolongada (Menon *et al.* 2007, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 45:448) o 4,22 µg/ml en pacientes con enfermedad renal crónica tras una dosis de 1,5 g (Reiche *et al.* 2011, *Nephrol. Dial. Transplant.* 26:276). Extrapolando a dosis inferiores a partir de estos valores, se hubiera esperado que una formulación disponible sistémicamente de 400 mg de NA produjera niveles en suero de 1,13-1,86 µg/ml, que son más de un orden de magnitud superiores (factor de 10,66 a 22,68, dependiendo de los valores emparejados) a los niveles en suero de NA medidos en el Voluntario 1 o 2 tras tres días de NA de liberación controlada.

Es importante destacar que todos los parámetros lipídicos (colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) cambiaron tendencial y claramente de manera beneficiosa incluso después de una exposición de 3 días, lo que sugiere una alta eficacia de la formulación de NA de liberación controlada y una rápida adaptación de la microbiota intestinal.

Con el fin de investigar si y cómo el NA de liberación controlada había influido en la microbiota intestinal, se compararon las muestras de heces de los dos voluntarios antes y después de los días de dosificación con NA de liberación controlada.

Se extrajo el ADN genómico total de cantidades iguales de muestra fecal usando el kit de aislamiento de ADN PowerSoil® (MoBio, Carlsbad, CA). En resumen, se transfirió la muestra fecal a tubos de perlas Power (provistos con el kit) que contenían 60 µl de solución C1 y 20 µl de una solución a 20 mg/ml de Proteínasa K. Las muestras se mantuvieron a 50 °C durante 2 h.

Se realizó la homogeneización mecánica y el batido de las perlas (usando, un instrumento FastPrep FP120, Thermo Fisher Scientific, Langensfeld, Alemania) para mejorar la lisis bacteriana. Las etapas restantes se realizaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La cantidad de ADN se midió usando el kit de ensayo ADNbc Quant-iT PicoGreen (Life Technologies/Invitrogen, Darmstadt, Alemania).

La amplificación y detección de los grupos bacterianos se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos en un sistema de detección de secuencias ABI Prism 7900 (Life Technologies/Applied Biosystems, Darmstadt, Alemania), usando 5 ng de ADN en un volumen final de 10 µl (mezcla maestra, cebadores, sondas y enzimas de acuerdo con el protocolo del fabricante). Los ensayos y kits Taqman personalizados se adquirieron en Life Technologies. La cuantificación relativa se realizó usando ADN bacteriano total como control.

Los cebadores y las sondas usados para la cuantificación se proporcionan en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2:

Todas las bacterias	Bakt_341F	CCTACGGGNGGCWGCAG
	Bakt-805-R	GGACTACHVGGGTWTCTAAT
	BAC-516-Probe	TGCCAGCAGCCGCGGTAATAC
Grupo IV de Clostridium	Clept_Fd	GCACAAGCAGTGGAGT
	Clept_Rev	CTTCCTCCGTTTTGTCAA
	Clept_Probe	AGGGTTGCGCTCGTT
Grupo XI de Clostridium	Clust_XI_Fd	ACGCTACTTGAGGAGGA
	Clust_XI_Rev	GAGCCGTAGCCTTTCACT
	Probe_clust_XI	GTGCCAGCAGCCGCGGTAATACG
Bacteroidetes	Bac 32F	AACGCTAGCTACAGGCTTAACA
	BactR	ACGCTACTTGGCTGGTTCA
	Bacteroidetes_346 probe	CAATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTA
Firmicutes	8F	AGAGTTTGATCCTGGCTCAG
	534R	ATTACCGCGGCTGCTGG
	Firmicutes_probe	CTGATGGAGCAACGCCGCGT

- 5 Los resultados del análisis de la microbiota se muestran en la Figura 1, y demuestran que el ácido nicotínico (como la nicotinamida, véase el documento PCT/EP2013/062363 y Hashimoto *et al.* 2012, *Nature* 487: 477) conduce a cambios drásticos en las comunidades microbianas si se administra localmente en el intestino delgado y/o en el colon. Se ha demostrado previamente que los géneros afectados están asociados con diferentes estados metabólicos en seres humanos y animales. Por ejemplo, una disminución en Firmicutes como se observó en el presente experimento (Figura 1) se ha asociado con efectos metabólicos beneficiosos en ratones obesos (Everard *et al.* 2011, *Diabetes* 60:2775) y en seres humanos (Zhang *et al.* 2009, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 106:2365).

En resumen, estos datos apoyan el principio terapéutico de la presente invención, en concreto, la exposición sistémica mínima y la eficacia tópica sobre la interacción entre la microbiota intestinal y los intestinos, que contrasta con todas las enseñanzas de la técnica anterior.

Ejemplo 3:

Después de la primera prueba satisfactoria, que demostró solo una pequeña absorción sistémica con una formulación de prueba (Ejemplo 2), se realizó un estudio más amplio. Como se describe en el Ejemplo 2, cuatro médicos (tres varones, una mujer; véase la Tabla 3), en un experimento realizado por ellos mismos, seleccionaron y probaron manualmente cápsulas recubiertas óptimamente con los huecos de las cápsulas perfectamente cerrados a una dosis de dos cápsulas al día, conteniendo cada una aproximadamente 400 mg de ácido nicotínico de liberación controlada (NA). La lectura fueron los niveles en suero de HDL y LDL, el contenido de grasa hepática (en ayunas, sin medio de contraste; dispositivo de ultrasonidos LOGIQ E9; GE Healthcare) y el peso corporal (para calcular el índice de masa corporal, IMC).

Los resultados de este experimento se resumen en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3:

Voluntario n.º	Sexo	Edad [años]	Altura [cm]	Día	HDL [mg/dl]	LDL [mg/dl]	Grasa hepática	Peso [kg]	IMC
1	V	51	182	0	42	131	++	102	30,79
				11	47	122	+	99	29,89
				12	Tras el cruzado (1 comprimido): Sofoco con hormigueo (rostro, torso), eritema, taquicardia.				
2	M	51	172	0	39	174	+++	93	31,44
				11	51	180	++	90	30,42
				12	Tras el cruzado (1 comprimido): sin sofocos.				
3	V	29	167	0	50	132	-	94	33,71
				11	52	140	"	95	34,06
				12	Tras el cruzado (1 comprimido): sofoco, eritema, diarrea.				

(continuación)

Voluntario n.º	Sexo	Edad [años]	Altura [cm]	Día	HDL [mg/dl]	LDL [mg/dl]	Grasa hepática	Peso [kg]	IMC
4	V	34	180	0	51	164	++	72	22,22
				11	54	132	++	70	21,60
				12	Tras el cruzado (1 comprimido): Sofoco con hormigueo (rostro), eritema.				

Los resultados de la Tabla 3 demuestran que, durante la dosificación con la formulación usada en los Ejemplos 2 y 3, se observó un efecto beneficioso sobre los niveles en suero de HDL en 4/4 voluntarios, un efecto beneficioso sobre los niveles en suero de LDL en 2/4 voluntarios, un efecto beneficioso sobre la grasa hepática en 2/3 voluntarios y una reducción del IMC en 3/4 voluntarios. Para probar la eficacia farmacéutica del NA contenido en las cápsulas, los voluntarios se tragaron una cápsula con recubrimiento imperfecto una vez finalizado el período de estudio de 11 días, lo que produjo sofocos y más efectos secundarios en 3/4 voluntarios, mientras que dichos síntomas no se observaron durante la dosificación con las cápsulas recubiertas de manera óptima. Estos hallazgos apoyan aún más las enseñanzas de la presente invención, en concreto, que los efectos beneficiosos del NA y/o de la nicotinamida sobre el metabolismo de los lípidos también se pueden obtener con las formulaciones de fármacos que reduzcan al mínimo la exposición sistémica y que una parte significativa de estos efectos beneficiosos se debe a la modificación de la microbiota intestinal y su interacción con los intestinos.

Ejemplo 4:

Para modelizar de cerca la situación en pacientes humanos con enfermedades inflamatorias del intestino (EII), se probó por primera vez un modelo murino para la colitis crónica en condiciones de reducción del triptófano (25 % del contenido regular de triptófano y ácido nicotínico en la dieta), pero sin hambruna total (como se describe en el documento PCT/EP2013/062363). Este modelo fue de particular interés, porque se sabe que la EII conduce a una reducción del colesterol total y de otros parámetros de lípidos en sangre, que es directamente proporcional a la actividad de la enfermedad (Romanato *et al.* 2009, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 29:298). Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento y en el documento PCT/EP2013/062363 tienen un efecto antiinflamatorio y una eficacia terapéutica significativa en diferentes modelos de colitis, que está mediada por la modificación dirigida de la microbiota intestinal (véase el documento PCT/EP2013/062363 y una solicitud relacionada EP13197278.8, presentada el 13 de diciembre de 2013, titulada "Use of tryptophan as a biomarker for patient selection, dosing and therapy monitoring for pharmaceutical compositions targeting the intestinal microbiota in diseases featuring tryptophan deficiency", presentada por el mismo solicitante que la presente solicitud y que se incorpora en su totalidad por referencia). Por lo tanto, la investigación de los niveles de lípidos en ratones sometidos a una colitis crónica con reducción de triptófano (metabolito) fue un punto importante para apoyar el mecanismo de los cambios en el nivel de lípidos mediados por la modificación de la microbiota intestinal.

Debido a las diferencias específicas de la especie en el tracto gastrointestinal en términos de longitud, tiempo de paso y medio de pH, las formulaciones de liberación controlada se adaptaron al organismo que se iba a tratar. Basándose en los parámetros del tracto gastrointestinal murino (Koopman *et al.* 1978, *Lab. Anim.* 12:223; McConnell *et al.* 2008, *J. Pharm. Pharmacol.* 60:63), se produjo una formulación específica murina para este estudio de prueba de concepto en ratones.

Se produjeron minicomprimidos de liberación controlada con un polvo mezclado con el 99 % de nicotinamida (NAM) y el 1 % de estearato de magnesio (ambos de Caelo, Hilden, Alemania) como lubricante. Tras la mezcla, el polvo se caracterizó en términos de flujo de polvo (ángulo de reposo; <35 °) y distribución del tamaño (difracción láser; fracción de partícula principal: 100-200 µm) para garantizar un buen flujo de polvo. Luego se produjeron minicomprimidos en una prensa rotativa y se recubrieron con una película del polímero Kollidon SR 30 D insoluble en agua (BASF, Ludwigshafen, Alemania) para controlar la liberación de NAM mediante la difusión de NAM a través de la película. La formulación del recubrimiento fue la siguiente: Kollicoat SR 20 D (49,9 %), monoestearato de glicerol 60 (0,743 %), propilenglicol (0,743 %), óxido de hierro rojo (0,4 %), polisorbato 80 (0,314 %) y agua hasta el 100 %.

El monoestearato de glicerol 60 (Caelo) se calentó con la mitad del agua hasta 80 °C y se emulsionó con un Ultraturax (IKA, Staufen, Alemania). Posteriormente, se añadió el óxido de hierro rojo (Caelo) y se dispersó durante 5 min más (primer recipiente). El polisorbato 80 (Caelo), el propilenglicol (Caelo) y las dispersiones poliméricas se combinaron en un segundo recipiente y se agitaron con un agitador magnético. Se combinó la emulsión fría (<30 °C) del primer recipiente con la dispersión polimérica del segundo recipiente, y se añadió el resto del agua. La dispersión se agitó durante 1 h antes de filtrarla (<500 µm). Se recubrieron los minicomprimidos en un aparato de lecho fluidizado (Mycrolab, Hüttlin, Schopfheim, Alemania) en un tamaño de lote de 50 g con una velocidad de alimentación del líquido de aproximadamente 1 ml/min y una presión de nebulización de 70 kPa (0,7 bar). Antes de la pulverización, se precalentaron los comprimidos con un flujo volumétrico de 8 m³ a 45 °C. Durante la pulverización, el flujo volumétrico se aumentó hasta 16 m³ a 45 °C. Se observó una temperatura del producto de aproximadamente 38 °C. Tras la pulverización, se fluidificaron los comprimidos con 16 m³ durante 10 minutos más a 45 °C para el curado. En la etapa final del proceso, se apagó el calentamiento y se enfrió el lecho del comprimido hasta <30 °C para evitar que se pegara. Se recubrieron los comprimidos con 6,2 ± 0,04 mg/cm². La liberación del fármaco se determinó en un aparato de

paletas (DT6, Erweka, Heusenstamm, Alemania) de acuerdo con la farmacopea europea a 50 rpm. Se usó tampón fosfato (pH 4) como medio de disolución, porque es de esperar un fluido gastrointestinal ligeramente ácido de aproximadamente este pH en los ratones (McConnell *et al.* 2008, *J. Pharm. Pharmacol.* 60: 63-70). La concentración del fármaco se determinó mediante absorción UV a 262 nm. Los comprimidos sin recubrir mostraron una liberación instantánea del fármaco debido al tamaño minúsculo de los comprimidos y a la alta hidrosolubilidad de la nicotinamida. Usando el recubrimiento de Kollidon SR, se optimizó la liberación del fármaco para cubrir las áreas diana del intestino delgado de los ratones (al menos 15 minutos de tiempo de retardo, liberación constante del fármaco durante 3 h).

La dieta de ratones C57BL/6J macho previamente aclimatados (de 14 semanas de vida) se cambió a una dieta personalizada con solo el 25 % del contenido regular de triptófano o ácido nicotínico o nicotinamida (denominada dieta baja en Trp/Nia/NAM en el presente documento), que se produjo mezclando una dieta libre de Trp/Nia/NAM (sin triptófano y 1 % de una premezcla de vitaminas sin ácido nicotínico) en una proporción de 3:1 con una dieta normal que contenía un 0,28 % de triptófano y un 1 % de una premezcla de vitaminas con ácido nicotínico. Ambas dietas personalizadas fueron fabricadas por Ssniff (Soest, Alemania) y se suministraron en polvo, que se usó para preparar microgránulos de alimentos sin minicomprimidos (control) o con minicomprimidos de NAM. Se mezclaron los minicomprimidos homogéneamente con el polvo de dieta baja en Trp/Nia/NAM, se formaron microgránulos de aproximadamente 2 cm de longitud y 1 cm de diámetro con una cantidad mínima de agua estéril, para el almacenamiento se congelaron en alícuotas de un solo uso a -20 °C y se descongelaron a diario para alimentar a los ratones. Los ratones recibieron la dieta baja en Trp/Nia/NAM modificada durante 2 semanas antes de la primera etapa de la inducción de la colitis.

El régimen de tratamiento se llevó a cabo con dos grupos de 5 ratones cada uno, que se trataron como sigue:

- Grupo 1: dieta baja en Trp/Nia/NAM sin minicomprimidos (control).
- Grupo 2: minicomprimidos de liberación controlada de NAM dispersados homogéneamente en la dieta (dosis final: aprox. 60 mg/kg de peso corporal, basado en una ingesta de comida de 2,5 g por ratón al día).

Para la inducción de la colitis crónica, los ratones recibieron el 2,5 % (primer ciclo) y el 3 % (segundo ciclo) de sulfato sódico de dextrano (DSS; masa molecular 40 kDa; TdB consultancy, Uppsala, Suecia) disuelto en el agua potable durante 5 días seguido de 5 días de agua potable normal. Los ratones supervivientes se sacrificaron después del período del agua de 5 días del segundo ciclo de DSS (día 21). La supervivencia se controló diariamente.

La NAM de liberación controlada confirió un beneficio de supervivencia (Figura 2), que es de particular importancia, ya que los ratones de este experimento no estaban completamente privados de triptófano, pero, en cambio, presentaban una situación similar a la disponibilidad reducida de triptófano y sus metabolitos en pacientes humanos, por ejemplo, con EII (véase el documento PCT/EP2013/062363 y una solicitud relacionada EP13197278.8, presentada el 13 de diciembre de 2013, titulada "Use of tryptophan as a biomarker for patient selection, dosing and therapy monitoring for pharmaceutical compositions targeting the intestinal microbiota in diseases featuring tryptophan deficiency", presentada por el mismo solicitante que la presente solicitud y que se incorpora en su totalidad por referencia).

Cuando los ratones tuvieron que ser retirados del estudio debido a la pérdida de peso o inmediatamente después del sacrificio de los ratones supervivientes, se preparó suero y se analizó el colesterol total de los ratones usando técnicas convencionales (analizador modular cobas® 8000, Roche Diagnostics, Basel, Suiza).

Curiosamente, a pesar de la eficacia antiinflamatoria de la NAM de liberación controlada, que cabría esperar que elevara los niveles de colesterol como un indicador no específico para la actividad reducida de la colitis (Romanato *et al.* 2009, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 29: 298), el colesterol total de los ratones se redujo (Figura 3), lo que respalda la idea de que la modificación dirigida de la microbiota intestinal mediante formulaciones de liberación controlada de acuerdo con la presente invención puede reducir directa y específicamente el colesterol en sangre.

Ejemplo 5:

Para ampliar los hallazgos de von Schönfels *et al.* 2014 (*Liver Int. Doi:* 10.1111/liv.12476) con NA en un modelo crónico de EHGNA, se investigó el efecto de la NAM en un modelo murino agudo de ENA (Lee *et al.* 2012, *Toxicol. Lett.* 211:29). Los ratones C57BL/6J (n = 6; edad: 12-13 semanas) recibieron por inyección intraperitoneal tunicamicina (TM; 2 µg/g de peso corporal). Después de 48 h, se sacrificaron los ratones y se extrajo tejido hepático para el análisis histológico de los signos de la EHGNA/ENA como se ha descrito anteriormente (Lee *et al.* 2012, *Toxicol. Lett.* 211:29). Se administró NAM a tres de los seis ratones en el agua potable desde 2 días antes de la exposición a la TM hasta el final del experimento. La NAM se administró a 0,4 g/l, correspondiente a aproximadamente 60 mg/kg/día (supuestos de medias generales: peso corporal de un ratón: 20 g; ingesta de agua: 3 ml/ratón/día; 3 ml con una concentración de 0,4 g/l contenían 1,2 mg de NAM, dando lugar a una dosis de aproximadamente 60 mg/kg/d).

Las secciones de tejido hepático embebido en parafina (3 µm) de ratones después de la exposición a la TM se sometieron a tinción con hematoxilina/eosina y se puntuaron con ocultación. La esteatosis hepática, la hinchazón de

los hepatocitos y la inflamación se determinaron en un sistema de puntuación modificado de Brunt 2001 (*Semin. Liver Dis.* 21:3). Las puntuaciones estadísticas se basaron en la fibrosis hepática. La calificación de 0-3 incluye: 0, ninguna; 1, leve; 2, moderada; y 3, grave.

- 5 Como se muestra en la Figura 4, los ratones que recibieron NAM mostraron una reducción pequeña, pero significativa en el daño hepático similar a EHGNA inducido por la TM.

Ejemplo 6:

- 10 En un estudio de desarrollo de formulaciones para investigar el potencial de las formulaciones nutricionales para la liberación controlada de NA o NAM, se probaron formulaciones de gránulos recubiertas con goma laca basadas en Berg *et al.* (2012, *J. Food Eng.* 108: 158).

15 Se recubrieron Cellets (350 μ m; IPC Process Center, Dresden, Alemania) con 0,5 % de NA (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania) usando un recubridor de lecho fluido Mini Glatt (Glatt, Binzen, Alemania) con una boquilla de 0,5 mm a una velocidad de pulverización de 0,6 g/min. La presión del aire de atomización se ajustó a 30-80 kPa (0,3-0,8 bar) de acuerdo con el aumento de peso de los gránulos. La presión del aire del proceso de lecho fluido se mantuvo entre 20 y 50 kPa (0,2 y 0,5 bar). La temperatura del aire de entrada era de 45 °C y la temperatura del aire de salida era de 33-25 °C. Una subcapa que contenía un 9 % de trehalosa y un 1 % de ácido cítrico según lo sugerido por Farag y Leopold 2011 (*Eur. J. Pharm. Sci.* 42: 400) se aplicó sobre la cápsula de NA. Posteriormente, los gránulos se recubrieron con un 20 % o 25 % de goma laca (p/p) (SSB Aquagold 1243, solución acuosa al 25 %; Stroever-Schellack, Bremen, Alemania). Se eliminó cualquier agua residual de los recubrimientos secando las microcápsulas durante 1 h a una temperatura del aire de entrada de 45 °C.

25 Las pruebas de disolución se realizaron a 37 °C con 1 g de gránulos en 300 ml de diferentes medios de disolución usando un aparato de cesta (Pharmatest DT 70, Hainburg, Alemania) a 50 rpm. Los medios de disolución fueron fluido gástrico simulado (SGF) a pH 1,2 según lo descrito por USP, seguido de fluidos intestinales simulados (SIF) (es decir, tampón fosfato a pH 6,8 o pH 7,4). Los experimentos se realizaron durante 2 h con SGF, seguido de 4 h con SIF a pH 6,8 y 2 h con SIF a pH 7,4.

30 La liberación del fármaco se controló mediante espectrofotometría (Helios; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.) A 215 nm usando una cubeta de cuarzo de 1 mm. Las muestras se devolvieron al probador de disolución después de cada medición.

35 Como se muestra en la Figura 5, es viable un recubrimiento entérico de NA de grado alimentario usando goma laca al 20 %. La liberación de NA se genera por un pH elevado y comienza a pH 6,8, con un estallido a pH 7,4. Mediante la aplicación de diferentes tipos de subcapas como el ácido cítrico con trehalosa, el estallido se puede cambiar a un valor de pH más alto o más bajo y, por lo tanto, se puede ajustar.

40 La Figura 6 muestra la disolución de gránulos de NA similares con un recubrimiento de goma laca del 25 % en SIF a pH 7,4. Durante aproximadamente 5 h, demostrando la rápida liberación del NA provocada por un pH elevado. Se descubrió que el tiempo de liberación máxima ($t_{m\acute{a}x}$) resultó ser de aproximadamente 60 min, mientras que la mitad de la concentración de NA (t_{50}) ya se había liberado después de 10 min. Usando dichas formulaciones, se puede lograr ventajosamente una administración dirigida de NA o NAM en la parte inferior del intestino delgado, en particular, en el íleon terminal, y en el colon.

En conclusión, un recubrimiento entérico de grado alimentario para el NA usando goma laca con diferentes subrecubrimientos produce gránulos que muestran una liberación controlada y retardada en las pruebas de disolución. El perfil de liberación puede adaptarse adecuadamente aplicando diferentes tipos de subrecubrimientos.

50 Los ejemplos anteriores sirven para explicar la invención.

LISTADO DE SECUENCIAS

55 <110> CONARIS RESEARCH INSTITUTE AG

<120> Una composición farmacéutica que contiene ácido nicotínico y/o nicotinamida para influir beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre mediante la modificación de la microbiota intestinal

60 <130> CA 1785-03WO

<140> EPPCT/EP2014/077646

<141> 12/12/2014

65 <150> EP14154543.4

<151> 10/02/2014

<150> EP13197283.8
 <151> 13/12/2013
 5 <160> 15
 <170> BiSSAP 1.3
 <210> 1
 10 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> 1
 <400> 1
 cctacgggng gcwgcag 17
 <210> 2
 20 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> 2
 <400> 2
 30 ggactachvg ggtwtctaat 20
 <210> 3
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> 3
 <400> 3
 40 tgccagcagc cgcggaata c 21
 <210> 4
 <211> 16
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 4
 <400> 4
 50 gcacaagcag tggagt 16
 <210> 5
 <211> 18
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 5
 60 <400> 5
 ctctctccgt tttgcaa 18
 <210> 6
 65 <211> 15
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 6
 5
 <400> 6
 agggttgcgc tcgtt 15
 <210> 7
 10 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> 7
 <400> 7
 acgctacttg aggagga 17
 20 <210> 8
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> 8
 <400> 8
 30 gagccgtagc cttcact 18
 <210> 9
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> 9
 <400> 9
 40 gtgccagcag ccgcgtaat acg 23
 <210> 10
 <211> 22
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 10
 50 <400> 10
 aacgctagct acaggcttaa ca 22
 <210> 11
 <211> 19
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 11
 60 <400> 11
 acgctacttg gctggtca 19
 <210> 12
 65 <211> 27
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 12
 5
 <400> 12
 caatattcct cactgctgcc tcccgta 27
 10
 <210> 13
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> 13
 <400> 13
 agagtttgat cctggctcag 20
 20
 <210> 14
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> 14
 <400> 14
 attaccgagg ctgctgg 17
 30
 <210> 15
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> 15
 <400> 15
 ctgatggagc aacgccgct 20
 40

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una sustancia activa seleccionada entre ácido nicotínico; nicotinamida; un compuesto que se convierte en el organismo de un animal o ser humano en ácido nicotínico o nicotinamida, seleccionado del grupo que consiste en ésteres de ácido nicotínico, nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP); un compuesto intermedio en la biosíntesis de NAD o NADP, seleccionado del grupo que consiste en *N*-formilquinurenina, L-quinurenina, 3-hidroxi-L-quinurenina, 3-hidroxiantranilato, 2-amino-3-carboximuinonato semialdehído, quinolinato y beta-nicotinato D-ribonucleótido; o una combinación de los mismos; en donde la composición farmacéutica libera la sustancia activa para la eficacia tópica en la parte inferior del intestino delgado, en el íleon terminal y/o el colon, donde se encuentra la microbiota intestinal que se va a modificar, para su uso en la terapia y/o la profilaxis de una enfermedad y/o un síndrome asociado con y/o acompañado por niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados, y/o siendo dicha enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos del metabolismo de los lípidos; dislipidemia; enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), esteatohepatitis no alcohólica (ENA), EHGNA y/o ENA, mediante la disminución del contenido de grasa hepática y/o la influencia beneficiosa en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero; enfermedades cardiovasculares; arteriosclerosis; aterosclerosis; síndrome metabólico; obesidad; y/o para la terapia y/o profilaxis de otras enfermedades y/o afecciones médicas que presentan niveles de lípidos en sangre y/o en plasma y/o en suero desfavorables o anormales que se deben, parcial o totalmente, a cambios o desequilibrios desfavorables o anormales en la microbiota intestinal y/o una interacción deteriorada entre la microbiota intestinal y los intestinos.
2. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una sustancia activa seleccionada entre ácido nicotínico, nicotinamida o una combinación de los mismos, en donde la composición farmacéutica libera la sustancia activa para la eficacia tópica en el íleon terminal y/o el colon.
3. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, formulada para la administración oral con liberación controlada y/o retardada de los principios activos para la eficacia local específica en la parte inferior del intestino delgado, preferentemente, en el íleon terminal y/o el colon.
4. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende ácido nicotínico y/o nicotinamida.
5. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, formulada para la administración oral con liberación controlada y/o retardada de las sustancias activas.
6. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, formulada para la administración rectal en el colon, para su uso en la terapia y/o la profilaxis de una enfermedad y/o un síndrome asociado con y/o acompañado por niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados, y/o siendo dicha enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos del metabolismo de los lípidos; dislipidemia; EHGNA, ENA, preferentemente, la EHGNA y/o ENA, mediante la disminución del contenido de grasa hepática y/o la influencia beneficiosa en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero; enfermedades cardiovasculares; arteriosclerosis; aterosclerosis; síndrome metabólico; obesidad, y/o para la terapia y/o la profilaxis de otras enfermedades y/o afecciones médicas que presentan niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados que, en parte o totalmente, se deben a cambios o desequilibrios desfavorables o anormales en la microbiota intestinal y/o una interacción deteriorada entre la microbiota intestinal y los intestinos.
7. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada por que** está formulada para la aplicación oral de un contenido de sustancia activa para una o más sustancias de 1-3.000 mg cada una por forma farmacéutica terminada, preferentemente, con un contenido de sustancia activa para una o más sustancias de 10-2.500 mg cada una por forma farmacéutica terminada.
8. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada por que** está formulada para la aplicación rectal de un contenido de sustancia activa para una o más sustancias de 10-5.000 mg cada una por forma farmacéutica terminada.
9. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada por que** hay ácido acetilsalicílico y/o un antagonista de prostaglandina D2 y/o una estatina contenidos además del ácido nicotínico y/o de la nicotinamida.
10. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en terapia y/o profilaxis de pacientes con niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero desfavorables o anormales o desequilibrados para influir beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero, y/o en uno o más seleccionados del grupo que consiste en:
- a) la terapia y/o la profilaxis de los trastornos del metabolismo de los lípidos,

- b) la terapia y/o la profilaxis de la dislipidemia,
- 5 c) la terapia y/o la profilaxis de la EHGNA, preferentemente, disminuyendo el contenido de grasa hepática y/o influyendo beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero,
- d) la terapia y/o la profilaxis de la ENA, preferentemente, disminuyendo el contenido de grasa hepática y/o influyendo beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero,
- 10 e) la terapia y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares,
- f) la terapia y/o la profilaxis de la arteriosclerosis,
- 15 g) la terapia y/o la profilaxis de la aterosclerosis,
- h) la terapia y/o la profilaxis del síndrome metabólico,
- i) la terapia y/o la profilaxis de la obesidad,
- 20 j) la terapia y/o la profilaxis de enfermedades que presentan niveles en sangre y/o plasma y/o suero de lípidos desfavorables o anormales o desequilibrados que, en parte o totalmente, se deben a cambios o desequilibrios desfavorables o anormales en la microbiota intestinal y/o una interacción deteriorada entre la microbiota intestinal y los intestinos.
- 25 11. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en terapia y/o profilaxis para influenciar beneficiosamente en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero y/o para su uso en uno o más seleccionados del grupo que consiste en trastornos del metabolismo de lípidos; dislipidemia; EHGNA, ENA, la EHGNA y/o ENA, preferentemente, mediante la disminución del contenido de grasa hepática y/o la influencia beneficiosa en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero.
- 30 12. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición farmacéutica está formulada para liberar la sustancia activa para la eficacia tópica en la parte inferior del intestino delgado, preferentemente, en el íleon terminal y/o colon, de modo que la sustancia activa no entre o solo entre en un grado bajo al sistema circulatorio, de modo que los niveles en sangre y/o plasma y/o suero de la sustancia activa y/o sus metabolitos no superen niveles que sean dos órdenes, más preferentemente un orden, de magnitud superiores a los niveles medidos antes de la dosificación, y/o en donde los niveles en sangre y/o plasma y/o suero de la sustancia activa aumentan con un tiempo de latencia más largo y/o en donde el aumento en sangre y/o plasma y/o suero de los niveles de la sustancia activa es al menos un 50 % inferior en relación con los niveles observados después de la administración de la misma cantidad de sustancia activa no formulada.
- 35 40 13. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la composición farmacéutica es una formulación de liberación controlada y/o retardada de solo ácido nicotínico o nicotinamida, o una combinación de dosis variable o una combinación de dosis fija de una formulación de liberación controlada y/o retardada de ácido nicotínico con una formulación de liberación controlada y/o retardada de nicotinamida.
- 45 14. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde se formulan ácido nicotínico y/o nicotinamida para su uso en terapia y/o profilaxis para aumentar el nivel en sangre de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y/o para el uso en terapia y/o profilaxis en una o más seleccionadas del grupo que consiste en dislipidemia; EHGNA y/o ENA, la EHGNA y/o ENA, preferentemente, mediante la disminución del contenido de grasa hepática y/o la influencia beneficiosa en los niveles de lípidos en sangre y/o plasma y/o suero.
- 50 55 15. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde ácido nicotínico y/o nicotinamida, solos y/o en una combinación de dosis variable o una combinación de dosis fija de los mismos, se usan en una combinación de dosis variable o una combinación de dosis fija con una estatina, preferentemente, con una estatina seleccionada del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

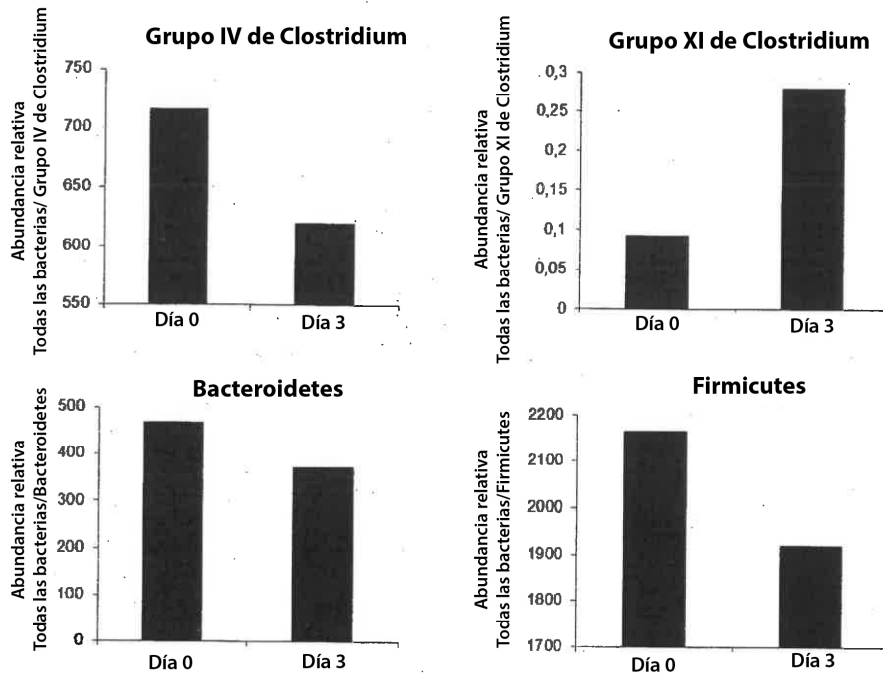


Fig. 1

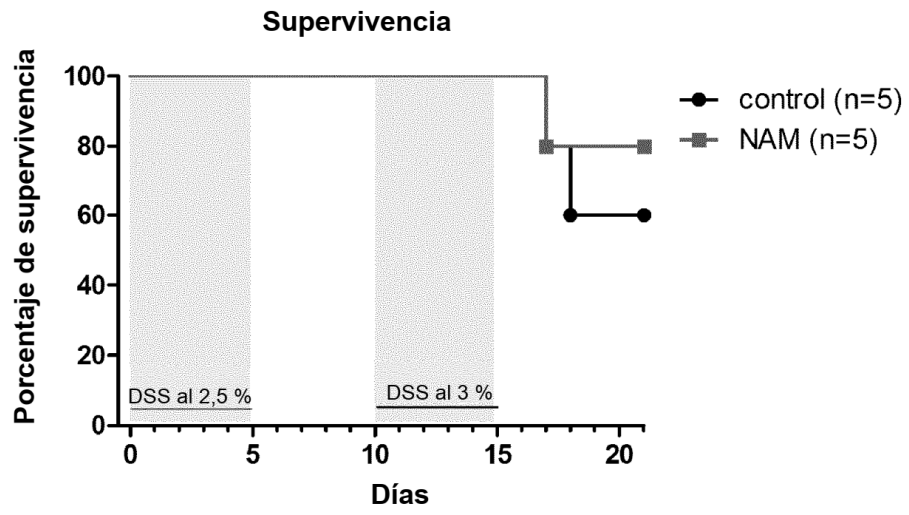


Fig. 2

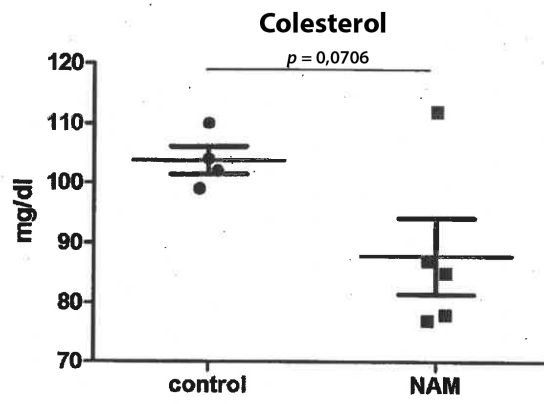


Fig. 3

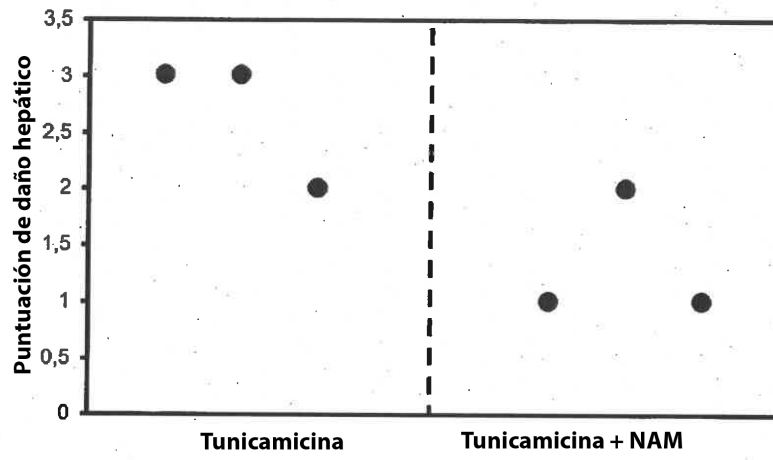


Fig. 4

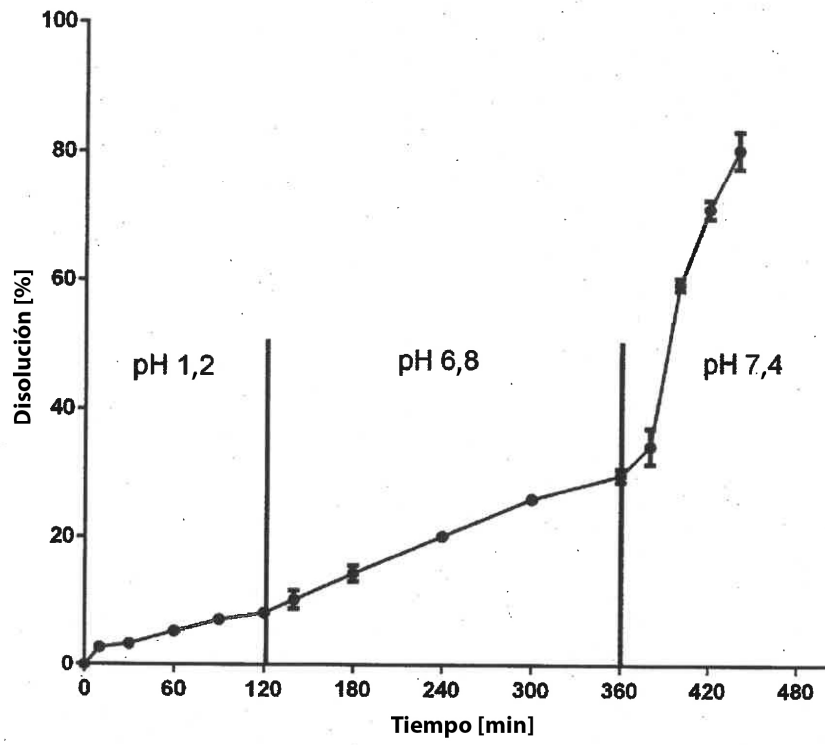


Fig. 5

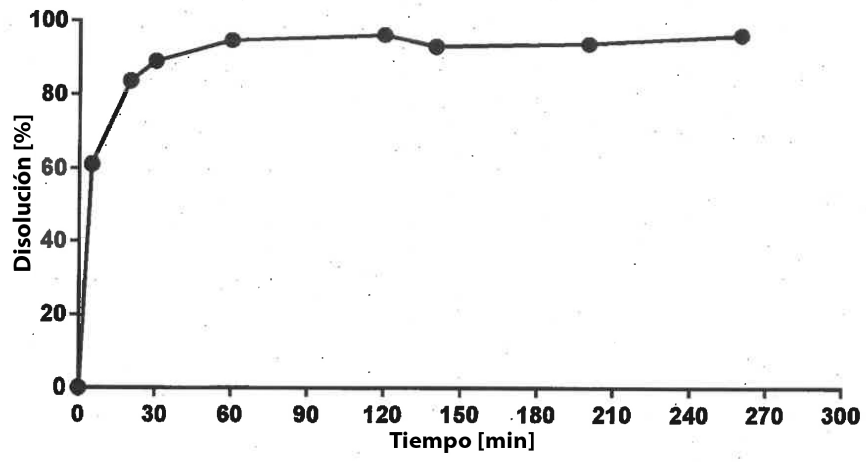


Fig. 6