

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 624**

51 Int. Cl.:

C07C 237/44	(2006.01)
C07C 239/22	(2006.01)
C07C 251/84	(2006.01)
A61K 31/15	(2006.01)
A61K 31/136	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2013 PCT/IB2013/053982**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13175357**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2013 E 13794428 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 2852570**

54 Título: **Composición para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal**

30 Prioridad:

23.05.2012 IN 2062CH2012

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

03.12.2020

73 Titular/es:

**CELLIXBIO PRIVATE LIMITED (100.0%)
No.1177B, Road No. 56
Jubilee Hills, Hyderabad 500081, IN**

72 Inventor/es:

KANDULA, MAHESH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 797 624 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

Composición para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Campo de la invención

5 Esta divulgación se refiere de manera general a compuestos y composiciones para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Más particularmente, esta divulgación se refiere al tratamiento de sujetos con una dosis farmacéuticamente aceptable de compuestos, estereoisómeros, enantiómeros, cristales, ésteres, sales, hidratos, profármacos, o mezclas de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca varias afecciones inflamatorias crónicas, más significativamente la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Si bien estas dos afecciones comparten muchas características comunes: diarrea, heces sanguinolentas, pérdida de peso, dolor abdominal, fiebre y fatiga, cada una tiene características únicas. Una discusión completa de la enfermedad de Crohn se abordará en un artículo futuro. Colitis ulcerosa y factores de riesgo asociados, patogénesis, deficiencias de nutrientes, enfoques de tratamiento convencionales, enfoques de tratamiento natural y manifestaciones extraintestinales de la enfermedad.

15 La colitis ulcerosa afecta el colon y el recto y, normalmente, afecta solo al revestimiento más interno o a la mucosa, manifestándose como áreas continuas de inflamación y ulceración, sin segmentos de tejido normal. La Crohn's and Colitis Foundation of America define varias variedades de CU. La enfermedad que afecta solo a la parte más distal del colon y el recto se denomina proctitis ulcerosa; la enfermedad desde el colon descendente hacia abajo se denomina colitis limitada o distal; y la enfermedad que afecta a todo el colon se llama pancolitis. La CU puede ser insidiosa, con aparición gradual de síntomas, o el primer ataque puede ser agudo y fulminante.

20 Los síntomas más leves incluyen un aflojamiento progresivo de las heces, calambres abdominales y diarrea. A medida que la enfermedad progresa de leve a más grave, el paciente también puede experimentar pérdida de peso, fatiga, pérdida de apetito que puede dar como resultado deficiencias de nutrientes, moco en las heces, sangrado rectal severo, fiebre y anemia. Se estima que 1-2 millones de estadounidenses sufren de EII; aproximadamente la mitad de estos tienen colitis ulcerosa. La CU puede producirse en cualquier momento de la vida, pero generalmente se diagnostica antes de los 30 años. La enfermedad parece afectar por igual a hombres y mujeres. Aproximadamente el 25 por ciento de las personas con CU tienen un pariente cercano con EII. Los caucásicos tienen una mayor incidencia de CU, y los judíos de ascendencia europea tienen de 3-6 veces más probabilidades de desarrollar la enfermedad. Las regiones con una baja incidencia de CU incluyen Asia, Japón, África y Sudamérica.

30 Se han identificado diferentes citocinas y otros perfiles mediadores inflamatorios para la CU y la EC. Las lesiones clásicas de CU, que afectan a la capa mucosa con daño epitelial extenso, abundantes neutrófilos y abscesos crípticos, han llevado a la búsqueda de un mecanismo inmune para explicar el daño epitelial. Los signos de aumento del estrés oxidativo son evidentes en la mucosa intestinal de pacientes con colitis ulcerosa y pueden ser secundarios a la inflamación. Un estudio examinó signos de estrés oxidativo y niveles de antioxidantes en plasma en controles en comparación con pacientes con CU y EC. Se observó daño oxidativo del ADN en ambos grupos de EII en comparación con los controles, medidos mediante la producción de 8-hidroxi-desoxiguanosina (8-OHdG). Se encontró que los 35 pacientes con CU tenían niveles plasmáticos significativamente más bajos de vitaminas A y E y varios carotenoides en comparación con los controles; no hubo diferencias entre los grupos de CU y EC.

40 Se analizaron biopsias de la mucosa de pacientes con CU y mostraron que tenían los compuestos intermedios de oxígeno reactivo, los productos de oxidación del ADN (8-OHdG) y el hierro en el tejido inflamado aumentados en comparación con los controles. También se observaron niveles reducidos de cobre y zinc, cofactores para la antioxidante endógena superóxido dismutasa.

45 La gestión de la patología aguda a menudo se basa en abordar la patología subyacente y los síntomas de la enfermedad. Actualmente existe la necesidad en la técnica de nuevas composiciones para el tratamiento o el retraso de la aparición de la enfermedad inflamatoria intestinal y su evolución de complicaciones asociadas.

El documento US 2006/0270635 A1 describe derivados de mesalazina para su uso en el tratamiento de afecciones tales como el síndrome del intestino irritable.

Compendio de la invención

50 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un conjugado molecular de mesalazina, ácido eicosapentaenoico y ácido caprílico. La presente divulgación proporciona métodos para usar la misma para tratar, prevenir y/o mejorar los efectos de las afecciones tales como la enfermedad inflamatoria intestinal.

La divulgación también describe una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de las composiciones del presente documento. La composición farmacéutica puede formularse

para administración sistémica, administración oral, liberación sostenida, administración parenteral, inyección, administración subdérmica o administración transdérmica.

5 En el presente documento, la divulgación proporciona adicionalmente kits que comprenden las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los kits pueden comprender además instrucciones de uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal o sus complicaciones relacionadas.

10 Las composiciones descritas en el presente documento tienen varios usos. La presente divulgación proporciona, por ejemplo, métodos para tratar a un paciente que padece la enfermedad inflamatoria intestinal o sus complicaciones relacionadas manifestadas por inflamación, afecciones o trastornos metabólicos, síndrome metabólico, enfermedades o trastornos crónicos; hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hepatología, cáncer, complicaciones respiratorias, hematológicas, ortopédicas, cardiovasculares, renales, cutáneas, nefrológicas u oculares.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

15 Tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos y frases tendrán los significados establecidos a continuación. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica.

20 Los compuestos de la presente divulgación pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente divulgación también pueden estar presentes en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente descripción también pueden estar solvatados, es decir, hidratados. La solvatación puede verse afectada en el transcurso del proceso de fabricación.

25 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los diastereómeros son estereoisómeros con configuración opuesta en uno o más centros quirales, que no son enantiómeros. Los estereoisómeros que tienen uno o más centros asimétricos que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, si un átomo de carbono está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro o centros asimétricos y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog, o por la manera en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como o bien enantiómero individual o bien como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "afección metabólica" se refiere a un error innato del metabolismo (o afecciones metabólicas genéticas) que son trastornos genéticos que dan como resultado un defecto en una o más vías metabólicas; específicamente, la función de una enzima se ve afectada y o bien es deficiente o bien está completamente ausente.

El término "polimorfo" tal como se usa en el presente documento se reconoce en la técnica y se refiere a una estructura cristalina de un compuesto dado.

40 Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", tal como se usa en el presente documento, se refieren a modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, tales como inyecciones, e incluyen, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intrapleural, intravascular, intrapericárdica, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradental, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraestemal.

45 Un "paciente", "sujeto" o "huésped" que va a tratarse mediante el método objeto puede significar un animal o bien humano o bien no humano, tal como primates, mamíferos y vertebrados.

50 La frase "farmacéuticamente aceptable" se reconoce en la técnica. En determinadas realizaciones, el término incluye composiciones, polímeros y otros materiales y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de mamíferos, seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una razón beneficio/riesgo razonable.

55 La frase "portador farmacéuticamente aceptable" se reconoce en la técnica e incluye, por ejemplo, materiales, composiciones o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como una carga líquida o sólida, diluyente, disolvente o material de encapsulación involucrados en llevar o transportar cualquier composición objeto, desde un órgano, o parte del cuerpo, hasta otro órgano, o parte del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de una composición objeto y no ser perjudicial para el paciente. En

determinadas realizaciones, un portador farmacéuticamente aceptable es no pirogénico. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) disoluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

El término "profármaco" pretende abarcar compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en los agentes terapéuticamente activos de la presente divulgación. Un método común para elaborar un profármaco es incluir restos seleccionados que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para revelar la molécula deseada. En otras realizaciones, el profármaco se convierte mediante una actividad enzimática del animal huésped.

El término tratamiento "profiláctico o terapéutico" se reconoce en la técnica e incluye la administración al huésped de una o más de las composiciones objeto. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal huésped), entonces el tratamiento es profiláctico, es decir, protege al huésped frente al desarrollo de la afección no deseada, mientras que si se administra tras la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, está destinado a disminuir, mitigar o estabilizar la afección no deseada existente o sus efectos secundarios).

El término "predicción", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la valoración de las enfermedades relacionadas con la probabilidad de que el paciente sufra anomalías o complicaciones y/o agregación plaquetaria terminal o fallo y/o muerte (es decir, mortalidad) dentro de una ventana de tiempo definida (ventana predictiva) en el futuro. La mortalidad puede provocarse por el sistema nervioso central o por complicaciones. La ventana predictiva es un intervalo en el que el sujeto desarrollará una o más de dichas complicaciones según la probabilidad predicha. La ventana predictiva puede ser toda la esperanza de vida restante del sujeto tras el análisis mediante el método de la presente divulgación.

El término "tratar" se reconoce en la técnica e incluye prevenir que se produzca una enfermedad, trastorno o afección en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección pero que aún no se ha diagnosticado que la tiene; inhibir la enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, impedir su evolución; y aliviar la enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, provocar el retroceso de la enfermedad, trastorno y/o afección. El tratamiento de la enfermedad o afección incluye mitigar al menos un síntoma de la enfermedad o afección en particular, incluso si la fisiopatología subyacente no se ve afectada, tal como el tratamiento de los trastornos gastrointestinales tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn de leve a moderada de un sujeto mediante la administración de un agente a pesar de que dicho agente no trate la causa de la afección. El término "que trata", "tratar" o "tratamiento" tal como se usa en el presente documento incluye tratamiento curativo, preventivo (por ejemplo, profiláctico), adyuvante y paliativo.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" es un término reconocido en la técnica. En determinadas realizaciones, el término se refiere a una cantidad de una sal o composición descrita en el presente documento que produce algún efecto deseado en una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. En determinadas realizaciones, el término se refiere a la cantidad necesaria o suficiente para eliminar o reducir los síntomas médicos durante un período de tiempo. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o afección que va a tratarse, las construcciones específicas que se administran, el tamaño del sujeto o la gravedad de la enfermedad o afección. Un experto en la materia puede determinar empíricamente la cantidad eficaz de una composición particular sin necesidad de experimentación excesiva.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se formulan de tal manera que dichas composiciones se suministrarán a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz, como parte de un tratamiento profiláctico o terapéutico. La cantidad deseada de la composición que va a administrarse a un paciente dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como la tasa de suministro de las sales y composiciones de las composiciones objeto. Cabe señalar que los valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, deben ajustarse pautas posológicas específicas a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. Normalmente, la dosificación se determinará usando técnicas conocidas por un experto en la técnica.

Además, la concentración y/o cuantías o cantidades óptimas de cualquier sal o composición particular pueden ajustarse para acomodar variaciones en los parámetros de tratamiento. Tales parámetros de tratamiento incluyen el uso clínico al que se aplica la preparación, por ejemplo, el sitio tratado, el tipo de paciente, por ejemplo, ser humano o no humano, adulto o niño, y la naturaleza de la enfermedad o afección.

En determinadas realizaciones, la dosificación de las composiciones objeto proporcionadas en el presente documento puede determinarse mediante referencia a las concentraciones plasmáticas de la composición terapéutica u otros materiales encapsulados. Por ejemplo, puede usarse la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito.

5 Cuando se usa con respecto a una composición farmacéutica u otro material, el término "liberación sostenida" se reconoce en la técnica. Por ejemplo, una composición objeto que libera una sustancia a lo largo del tiempo puede mostrar características de liberación sostenida, en contraste con una administración de tipo bolo en la que toda la cantidad de la sustancia se hace biológicamente disponible al mismo tiempo. Por ejemplo, en realizaciones particulares, al entrar en contacto con fluidos corporales que incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, secreciones de moco, linfa o similares, uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden experimentar degradación gradual o retardada (por ejemplo, a través de hidrólisis) con liberación concomitante de cualquier material incorporado en el mismo, por ejemplo, una sal y/o composición terapéutica y/o biológicamente activa, durante un período sostenido o prolongado (en comparación con la liberación de un bolo). Esta liberación puede dar como resultado un suministro prolongado de cantidades terapéuticamente eficaces de cualquiera de los agentes terapéuticos descritos en el presente documento.

Las frases "administración sistémica", "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado por vía periférica" se reconocen en la técnica, e incluyen la administración de una composición objeto, material terapéutico u otro en un sitio alejado de la enfermedad que se está tratando. La administración de un agente para la enfermedad que se está tratando, incluso si el agente se distribuye posteriormente por vía sistémica, puede denominarse administración "local" o "tópica" o "regional", que no sea directamente en el sistema nervioso central, por ejemplo, por administración subcutánea, tal que se introduzca en el sistema del paciente y, por lo tanto, esté sujeto al metabolismo y otros procesos similares.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" es un término reconocido en la técnica. En determinadas realizaciones, el término se refiere a una cantidad de una sal o composición descrita en el presente documento que produce algún efecto deseado a una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. En determinadas realizaciones, el término se refiere a la cantidad necesaria o suficiente para eliminar o reducir los síntomas médicos durante un período de tiempo. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o afección que se está tratando, las construcciones específicas que se administran, el tamaño del sujeto o la gravedad de la enfermedad o afección. Un experto en la técnica puede determinar empíricamente la cantidad eficaz de una composición particular sin necesidad de experimentación excesiva.

La presente divulgación también contempla profármacos de las composiciones descritas en el presente documento, así como sales farmacéuticamente aceptables de dichos profármacos.

La composición farmacéutica puede formularse para administración sistémica o tópica u oral. La composición farmacéutica también puede formularse para administración oral, solución oral, inyección, administración subdérmica o administración transdérmica. La composición farmacéutica puede comprender además al menos uno de un estabilizador, diluyente, tensioactivo, carga, aglutinante y lubricante farmacéuticamente aceptables.

En muchas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incorporarán composiciones para suministrarse en una cantidad suficiente para suministrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición como parte de un tratamiento profiláctico o terapéutico. La concentración deseada dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como la tasa de suministro de las sales y composiciones de las composiciones objeto. Cabe señalar que los valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, deben ajustarse pautas posológicas específicas a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. Normalmente, la dosificación se determinará usando técnicas conocidas por un experto en la técnica.

Además, la concentración y/o cuantías o cantidades óptimas de cualquier compuesto particular pueden ajustarse para acomodar variaciones en los parámetros de tratamiento. Tales parámetros de tratamiento incluyen el uso clínico al que se aplica la preparación, por ejemplo, el sitio tratado, el tipo de paciente, por ejemplo, ser humano o no humano, adulto o niño, y la naturaleza de la enfermedad o afección.

La concentración y/o la cantidad pueden identificarse fácilmente mediante detección sistemática en animales, por ejemplo, ratas, mediante detección de un intervalo de concentración y/o cantidades del material en cuestión utilizando ensayos apropiados. Los métodos conocidos también están disponibles para someter a ensayo las concentraciones locales de tejido, las tasas de difusión de las sales o composiciones y el flujo sanguíneo local antes y después de la administración de las formulaciones terapéuticas descritas en el presente documento. Un método de este tipo es la microdiálisis, según lo revisado por T. E. Robinson *et al.*, 1991, microdialysis in the neurosciences, Techniques, volumen 7, Capítulo 1. Los métodos revisados por Robinson pueden aplicarse, en resumen, de la siguiente manera. Se coloca un bucle de microdiálisis *in situ* en un animal de prueba. El líquido de diálisis se bombea a través del bucle. Cuando los compuestos descritos en el presente documento se inyectan adyacentes al bucle, los fármacos liberados se recogen en el dializado en proporción a sus concentraciones de tejido local. La evolución de la difusión de las sales

o composiciones puede determinarse de ese modo con procedimientos de calibración adecuados usando concentraciones conocidas de sales o composiciones.

5 En determinadas realizaciones, la dosificación de las composiciones objeto proporcionadas en el presente documento puede determinarse mediante referencia a las concentraciones plasmáticas de la composición terapéutica u otros materiales encapsulados. Por ejemplo, puede usarse la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito.

10 En general, al llevar a cabo los métodos detallados en esta solicitud, una dosis eficaz para los compuestos está en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día en dosis únicas o divididas, por ejemplo de 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día en dosis únicas o divididas. Los compuestos pueden administrarse a una dosis de, por ejemplo, menos de 0,2 mg/kg/día, 0,5 mg/kg/día, 1,0 mg/kg/día, 5 mg/kg/día, 10 mg/kg/día, 20 mg/kg/día, 30 mg/kg/día o 40 mg/kg/día. Los compuestos también pueden administrarse a un paciente humano a una dosis de, por ejemplo, entre 0,1 mg y 1000 mg, entre 5 mg y 80 mg, o menos de 1,0, 9,0, 12,0, 20,0, 50,0, 75,0, 100, 300, 400, 500, 800, 1000, 2000, 5000 mg por día. En determinadas realizaciones, las composiciones en el presente documento se administran en una cantidad que es de menos del 95%, 90%, 80%, 70%, 15 60%, 50%, 40%, 30%, 20% o 10% del compuesto requerido por el mismo beneficio terapéutico.

Una cantidad eficaz de los compuestos descritos en el presente documento se refiere a la cantidad de una de dichas sales o composiciones que es capaz de inhibir o prevenir una enfermedad.

20 Una cantidad eficaz puede ser suficiente para impedir, tratar, aliviar, mitigar, detener, restringir, retrasar o revertir el avance, o reducir la gravedad de una complicación resultante del daño nervioso o la desmielinización y/o las especies reactivas oxidativas-nitrosativas elevadas y/o anomalías en la homeostasis de neurotransmisores, en pacientes con riesgo de tales complicaciones. Como tal, estos métodos incluyen la administración médica terapéutica (aguda) y/o profiláctica (prevención) según corresponda. La cantidad y el momento de las composiciones administradas dependerán, por supuesto, del sujeto a tratar, de la gravedad de la afección, de la forma de administración y del juicio del médico que prescribe. Por lo tanto, debido a la variabilidad de paciente a paciente, las dosificaciones 25 proporcionadas anteriormente son una guía y el médico puede valorar las dosis del fármaco para lograr el tratamiento que el médico considere apropiado para el paciente. Al considerar el grado de tratamiento deseado, el médico debe sopesar una variedad de factores, tales como la edad del paciente, la presencia de enfermedades preexistentes, así como la presencia de otras enfermedades.

30 Las composiciones proporcionadas por esta solicitud pueden administrarse a un sujeto que necesite tratamiento mediante una variedad de vías de administración convencionales, que incluyen vía oral, tópica, parenteral, por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramedular. Además, las composiciones pueden administrarse por vía intranasal, como supositorio rectal, o usando una formulación "flash", es decir, permitiendo que el medicamento se disuelva en la boca sin la necesidad de usar agua. Además, las composiciones pueden administrarse a un sujeto que necesite 35 tratamiento mediante formas farmacéuticas de liberación controlada, suministro de fármaco específico del sitio, suministro de fármaco transdérmico, suministro de fármaco mediado por parche (activo/pasivo), por inyección estereotáctica, o en nanopartículas.

40 Los portadores, vehículos y diluyentes farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, disoluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando las composiciones y los portadores, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables se administran luego fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas tales como comprimidos, polvos, pastillas, jarabes, disoluciones inyectables y similares. Estas composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener componentes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para fines de administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como L-arginina, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y 45 determinados silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y acacia. Además, los agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, el laurilsulfato de sodio y el talco a menudo son útiles para la fabricación de comprimidos. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales apropiados para esto incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elixires 50 acuosos para administración oral, el principio activo esencial en los mismos puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materia colorante o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y combinaciones de los mismos. Los compuestos también pueden comprender un recubrimiento entérico compuesto por diversos excipientes, como se conoce bien en la técnica farmacéutica.

55 Para la administración parenteral, pueden prepararse disoluciones de las composiciones en (por ejemplo) aceite de sésamo o de cacahuete, propilenglicol acuoso, o pueden emplearse en disoluciones acuosas estériles. Dichas disoluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente si fuera necesario y el diluyente líquido primero volverse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas disoluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los

medios acuosos estériles empleados están fácilmente disponibles mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

Las formulaciones, por ejemplo comprimidos, pueden contener por ejemplo de 10 a 100, de 50 a 250, de 150 a 500 mg o de 350 a 800 mg, por ejemplo 10, 50, 100, 300, 500, 700, 800 mg de los compuestos descritos en el presente documento.

Generalmente, una composición tal como se describe en el presente documento puede administrarse por vía oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular). La administración tópica también puede estar indicada, por ejemplo, cuando el paciente padece un trastorno gastrointestinal que impide la administración oral, o cuando el medicamento se aplica mejor a la superficie de un tejido u órgano según lo determine el médico tratante. La administración localizada también puede estar indicada, por ejemplo, cuando se desea una dosis alta en el tejido u órgano diana. Para la administración bucal, la composición activa puede tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

La dosificación administrada dependerá de la identidad de la enfermedad inflamatoria intestinal; el tipo de huésped involucrado, incluyendo su edad, salud y peso; el tipo de tratamiento concurrente, si lo hay; la frecuencia del tratamiento y la razón terapéutica.

Ilustrativamente, los niveles de dosificación de los principios activos administrados son: intravenoso, de 0,1 a aproximadamente 200 mg/kg; intramuscular, de 1 a aproximadamente 500 mg/kg; oralmente, de 5 a aproximadamente 1000 mg/kg; instilación intranasal, de 5 a aproximadamente 1000 mg/kg; y aerosol, de 5 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del huésped.

Expresado en términos de concentración, un principio activo puede estar presente en las composiciones de la presente invención para su uso localizado sobre el cutis, vía intranasal, vía faringolaríngea, bronquial, intravaginal, rectal u ocular en una concentración de desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 50% p/p de la composición; preferiblemente desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 20% p/p de la composición; y para su uso parenteral en una concentración de desde aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 50% p/v de la composición y preferiblemente de desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 20% p/v.

Las composiciones de la presente invención se presentan preferiblemente para administración a seres humanos y animales en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, supositorios, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, disoluciones no parenterales estériles de suspensiones, y disoluciones o suspensiones orales y similares, que contienen cuantías adecuadas de un principio activo. Para la administración oral, pueden prepararse formas farmacéuticas unitarias sólidas o fluidas.

Tal como se discutió anteriormente, el núcleo del comprimido contiene uno o más polímeros hidrófilos. Los polímeros hidrófilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa hinchables en agua, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileo termoplásticos, polímeros acrílicos, hidrocoloides, arcillas, almidones gelificantes, polímeros reticulados hinchables, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de derivados de celulosa hinchables en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxifenilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipentilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de polialquilenglicoles adecuados incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol. Los ejemplos de óxidos de polialquileo termoplásticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, poli(óxido de etileno). Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, copolímero de metacrilato de divinilbenceno de potasio, polimetilmetacrilato, homopolímeros de ácido acrílico reticulado de alto peso molecular y copolímeros tales como los disponibles comercialmente de Nove Chemicals con el nombre comercial CARBOPOL™. Los ejemplos de hidrocoloides adecuados incluyen, pero no se limitan a, alginatos, agar, goma guar, goma garrofín, carragenano kappa, carragenano iota, tara, goma arábica, tragacanto, pectina, goma xantana, goma gellan, maltodextrina, galactomanano, pustulano, laminarina, escleroglucano, goma arábica, inulina, pectina, gelatina, whelano, ramsano, zooglano, metilano, quitina, ciclodextrina, quitosano, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de arcillas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, esmectitas tales como bentonita, caolín y laponita; trisilicato de magnesio; silicato de aluminio y magnesio; y mezclas de los mismos. Los ejemplos de almidones gelificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones hidrolizados con ácido, almidones hinchables tales como almidón glicolato de sodio y sus derivados, y sus mezclas. Los ejemplos de polímeros reticulados hinchables adecuados incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona reticulada, agar reticulado y carboximetilcelulosa sódica reticulada, y mezclas de los mismos.

El portador puede contener uno o más excipientes adecuados para la formulación de comprimidos. Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cargas, adsorbentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, excipientes modificadores de la liberación, superdisgregantes, antioxidantes, y mezclas de los mismos.

Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes secos tales como polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa; aglutinantes húmedos tales como polímeros solubles en agua, incluidos hidrocoloides tales como acacia, alginatos, agar, goma guar, garrofín, carragenano, carboximetilcelulosa, tara, goma arábica, tragacanto,

pectina, xantano, gellan, gelatina, maltodextrina, galactomanano, pustulano, laminarina, escleroglucano, inulina, whelano, rhamosano, zooglano, metilano, quitina, ciclodextrina, quitosano, polivinilpirrolidona, celulósicos, sacarosa y almidones; y mezclas de los mismos. Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón glicolato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, almidones, celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos de cadena larga y sus sales, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco, ceras de glicéridos, y mezclas de los mismos. Los deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal. Los excipientes modificadores de la liberación adecuados incluyen, pero no se limitan a, materiales comestibles insolubles, polímeros dependientes del pH, y mezclas de los mismos.

Los materiales comestibles insolubles adecuados para su uso como excipientes modificadores de la liberación incluyen, pero no se limitan a, polímeros insolubles en agua y materiales hidrófobos de bajo punto de fusión, copolímeros de los mismos, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de polímeros insolubles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa, poli(alcoholes vinílicos), poli(acetato de vinilo), policaprolactonas, acetato de celulosa y sus derivados, acrilatos, metacrilatos, copolímeros de ácido acrílico, copolímeros de los mismos, y mezclas de los mismos. Los materiales hidrófobos de bajo punto de fusión adecuados incluyen, pero no se limitan a, grasas, ésteres de ácidos grasos, fosfolípidos, ceras, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de grasas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, aceites vegetales hidrogenados tales como, por ejemplo, manteca de cacao, aceite de palmiste hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de girasol hidrogenado, y aceite de soja hidrogenado, ácidos grasos libres y sus sales, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácido graso de sacarosa, mono, di y triglicéridos, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, triestearato de glicerilo, trilaurilato de glicerilo, miristato de glicerilo, GlycoWax-932, lauroil macrogol-32 glicéridos, estearoil macrogol-32 glicéridos, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de fosfolípidos adecuados incluyen fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de ceras adecuadas incluyen, pero no se limitan a, cera de carnauba, cera de esperma de ballena, cera de abejas, cera de candelilla, cera de goma laca, cera microcristalina y cera de parafina; mezclas que contienen grasas tales como chocolate, y sus mezclas. Los ejemplos de superdisgregantes incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio y povidona reticulada (crospovidona). En una realización, el núcleo del comprimido contiene hasta aproximadamente el 5 por ciento en peso de tal superdisgregante.

Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, tocoferoles, ácido ascórbico, piro-sulfito de sodio, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado, ácido edético y sales de edetato, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de conservantes incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico y ácido sórbico, y mezclas de los mismos.

En una realización, el recubrimiento de liberación inmediata tiene un grosor promedio de al menos 50 micrómetros, tal como de desde aproximadamente 50 micrómetros hasta aproximadamente 2500 micrómetros; por ejemplo, desde aproximadamente 250 micrómetros hasta aproximadamente 1000 micrómetros. En una realización, el recubrimiento de liberación inmediata se comprime normalmente a una densidad de más de aproximadamente 0,9 g/cc, medida mediante el peso y el volumen de esa capa específica.

En una realización, el recubrimiento de liberación inmediata contiene una primera parte y una segunda parte, en donde al menos una de las partes contiene el segundo agente farmacéuticamente activo. En una realización, las partes se entren en contacto entre sí en un eje central del comprimido. En una realización, la primera parte incluye el primer agente farmacéuticamente activo y la segunda parte incluye el segundo agente farmacéuticamente activo.

En una realización, la primera parte contiene el primer agente farmacéuticamente activo y la segunda parte contiene el segundo agente farmacéuticamente activo. En una realización, una de las partes contiene un tercer agente farmacéuticamente activo. En una realización, una de las partes contiene una segunda parte de liberación inmediata del mismo agente farmacéuticamente activo que el contenido en el núcleo del comprimido.

En una realización, la parte de recubrimiento exterior se prepara como una mezcla en seco de materiales antes de la adición al núcleo del comprimido recubierto. En otra realización, la parte de recubrimiento exterior se incluye de una granulación secada que incluye el agente farmacéuticamente activo.

Las formulaciones con diferentes mecanismos de liberación de fármacos descritos anteriormente pueden combinarse en una forma farmacéutica final que contenga unidades únicas o múltiples. Los ejemplos de unidades múltiples incluyen comprimidos multicapa, cápsulas que contienen comprimidos, perlas, o gránulos en forma sólida o líquida. Las formulaciones típicas de liberación inmediata incluyen comprimidos compactados, geles, películas, recubrimientos, líquidos y partículas que pueden encapsularse, por ejemplo, en una cápsula de gelatina. En la técnica se conocen muchos métodos para preparar recubrimientos, recubrir o incorporar fármacos.

La dosificación de liberación inmediata, unidad de la forma farmacéutica, es decir, un comprimido, una pluralidad de perlas, gránulos o partículas que contienen fármaco, o una capa externa de una forma farmacéutica núcleo recubierta,

contiene una cuantía terapéuticamente eficaz del agente activo con excipientes farmacéuticos convencionales. La unidad de dosificación de liberación inmediata puede estar recubierta o no, y puede mezclarse o no con la unidad o unidades de dosificación de liberación retardada (como en una mezcla encapsulada de gránulos, partículas o perlas que contienen fármaco de liberación inmediata y gránulos o perlas que contienen fármaco de liberación retardada).

5 Las formulaciones de liberación extendida generalmente se preparan como sistemas de difusión u osmóticos, por ejemplo, tal como se describe en "Remington-The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2000) Un sistema de difusión normalmente consiste en uno de dos tipos de dispositivos, depósito y matriz, que se describen y conocen bien en la técnica. Los dispositivos de matriz generalmente se preparan comprimiendo el fármaco con un portador polimérico de disolución lenta en forma de comprimido.

10 Puede añadirse una parte de liberación inmediata al sistema de liberación extendida mediante la aplicación de una capa de liberación inmediata por encima del núcleo de liberación extendida; utilizando procesos de recubrimiento o compresión o en un sistema de unidades múltiples, tal como una cápsula que contiene perlas de liberación extendida e inmediata.

15 Las formulaciones de dosificación de liberación retardada se crean recubriendo una forma farmacéutica sólida con una película de un polímero que es insoluble en el entorno ácido del estómago, pero soluble en el entorno neutro del intestino delgado. Las unidades de dosificación de liberación retardada pueden prepararse, por ejemplo, recubriendo un fármaco o una composición que contiene fármaco con un material de recubrimiento seleccionado. La composición que contiene fármaco puede ser un comprimido para incorporar en una cápsula, un comprimido para su uso como núcleo interno en una forma farmacéutica de "núcleo recubierto", o una pluralidad de perlas, partículas o gránulos que contienen fármaco, para su incorporación en un comprimido o cápsula.

20 Una forma farmacéutica de liberación pulsada es la que imita un perfil de dosificación múltiple sin dosificación repetida y, normalmente, permite al menos una reducción en dos veces en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco presentado como forma farmacéutica convencional (por ejemplo, como una disolución, o forma farmacéutica sólida convencional de liberación rápida del fármaco). Un perfil de liberación pulsada se caracteriza por un período de tiempo sin liberación (tiempo de demora) o liberación reducida seguido de liberación rápida del fármaco.

25 Cada forma farmacéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de agente activo. En una realización de formas farmacéuticas que imitan un perfil de dosificación dos veces al día, aproximadamente del 30% en peso al 70% en peso, preferiblemente del 40% en peso al 60% en peso, de la cantidad total de agente activo en la forma farmacéutica se libera en el pulso inicial y, en consecuencia, aproximadamente del 70% en peso al 3,0% en peso, preferiblemente del 60% en peso al 40 % en peso, de la cantidad total de agente activo en la forma farmacéutica se libera en el segundo pulso. Para las formas farmacéuticas que imitan el perfil de dosificación dos veces al día, el segundo pulso se libera preferiblemente de aproximadamente 3 horas a menos de 14 horas, y más preferiblemente de aproximadamente 5 horas a 12 horas, tras la administración.

30 Otra forma farmacéutica contiene un comprimido compactado o una cápsula que tiene una unidad de dosificación de liberación inmediata que contiene fármaco, una unidad de dosificación de liberación retardada y una segunda unidad de dosificación de liberación retardada opcional. En esta forma farmacéutica, la unidad de dosificación de liberación inmediata contiene una pluralidad de perlas, gránulos, partículas que liberan fármaco sustancialmente de manera inmediata tras la administración oral para proporcionar una dosis inicial. La unidad de dosificación de liberación retardada contiene una pluralidad de perlas o gránulos recubiertos, que liberan fármaco de aproximadamente 3 horas a 14 horas tras la administración oral para proporcionar una segunda dosis.

35 Para fines de administración transdérmica (por ejemplo, tópica), pueden prepararse disoluciones diluidas estériles, acuosas o parcialmente acuosas (generalmente en una concentración de aproximadamente el 0,1% al 5%), de otra modo similar a las disoluciones parenterales anteriores.

40 Se conocen métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una determinada cantidad de uno o más compuestos, o serán evidentes a la luz de esta divulgación, para los expertos en esta técnica. Para ejemplos de métodos de preparación de composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19ª Edición (1995).

45 Además, en determinadas realizaciones, las composiciones objeto de la presente solicitud pueden liofilizarse o someterse a otra técnica de secado apropiada tal como secado por pulverización. Las composiciones objeto pueden administrarse una vez, o pueden dividirse en varias dosis más pequeñas para administrarse a intervalos variables de tiempo, dependiendo en parte de la tasa de liberación de las composiciones y la dosificación deseada.

50 Las formulaciones útiles en los métodos proporcionados en el presente documento incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, en aerosol y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de una composición objeto que puede combinarse con un material portador para producir una dosis única puede variar dependiendo del sujeto a tratar, y del modo particular de administración.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar las composiciones objeto con el portador y, opcionalmente, uno o más componentes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima una composición objeto con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, moldeando el producto.

5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en formulaciones de inhalantes o en aerosol. Las formulaciones de inhalantes o en aerosol pueden comprender uno o más agentes, tales como adyuvantes, agentes de diagnóstico, agentes de formación de imágenes o agentes terapéuticos útiles en la terapia de inhalación. La formulación final en aerosol puede contener, por ejemplo, el 0,005-90% p/p, por ejemplo el 0,005-50%, el 0,005-5% p/p, o el 0,01-1,0% p/p, de medicamento en relación con el peso total de la formulación .

10 En formas farmacéuticas sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición objeto se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, o almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de
15
20 cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

25 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de las composiciones objeto, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, maíz, cacahuete, girasol, soja, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y grasas ésteres ácidos de sorbitán, y mezclas de los mismos.
30

Las suspensiones, además de las composiciones objeto, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

35 Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden presentarse como supositorio, que puede prepararse mezclando una composición objeto con uno o más portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios, o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirá en la cavidad corporal apropiada y liberará el/los compuesto(s) y la(s) composición/composiciones encapsulado(s). Las formulaciones que son adecuadas para administración vaginal también incluyen óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de
40 pulverización que contienen tales portadores que se conocen en la técnica que son apropiados.

45 Las formas farmacéuticas para administración transdérmica incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalantes. Una composición objeto puede mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda ser necesario. Para la administración transdérmica, los complejos pueden incluir grupos lipófilos e hidrófilos para lograr la solubilidad en agua y las propiedades de transporte deseadas.

50 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de las composiciones objeto, otros portadores, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos. Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de una composición objeto, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de tales sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

55 En la técnica se conocen métodos para administrar una composición o composiciones a través de un parche transdérmico. Se describen parches y métodos de suministro por parches a modo de ejemplo en las patentes estadounidenses n.º 6.974.588, 6.564.093, 6.312.716, 6.440.454, 6.267.983, 6.239.180 y 6.103.275.

En otra realización, un parche transdérmico puede comprender: una lámina de sustrato que comprende una película compuesta formada por una composición de resina que comprende 100 partes en peso de un material compuesto de poli(cloruro de vinilo)-poliuretano y 2-10 partes en peso de un copolímero estireno-etileno-butileno-estireno, una

5 primera capa adhesiva en el lado de la película compuesta, y una película de tereftalato de polialquileno adherida al lado de la película compuesta por medio de la primera capa adhesiva, una capa de imprimación que comprende una resina de poliéster saturada y se forma sobre la superficie de la película de tereftalato de polialquileno; y una segunda capa adhesiva que comprende un copolímero de bloques de estireno-dieno-estireno que contiene un agente farmacéutico en capas sobre la capa de imprimación. Un método para la fabricación de la lámina de sustrato mencionada anteriormente comprende preparar la composición de resina anterior moldeando la composición de resina en una película compuesta mediante un proceso de calendario, y luego adherir una película de tereftalato de polialquileno en un lado de la película compuesta por medio de una capa adhesiva formando así la lámina de sustrato, y formando una capa de imprimación que comprende una resina de poliéster saturada en la superficie externa de la película de tereftalato de polialquileno.

10 Otro tipo de parche comprende incorporar el fármaco directamente en un adhesivo farmacéuticamente aceptable y laminar el adhesivo que contiene el fármaco sobre un elemento de soporte adecuado, por ejemplo una membrana de soporte de poliéster. El fármaco debe estar presente en una concentración que no afecte las propiedades adhesivas, y al mismo tiempo suministrar la dosis clínica requerida.

15 Los parches transdérmicos pueden ser pasivos o activos. Los sistemas pasivos de suministro de fármacos transdérmico actualmente disponibles, tales como los parches de nicotina, estrógenos y nitroglicerina, suministran fármacos de moléculas pequeñas. Muchos de los fármacos de proteínas y péptidos de nuevo desarrollo son demasiado grandes para suministrarse a través de parches transdérmicos pasivos y pueden suministrarse utilizando tecnología tal como la asistencia eléctrica (iontoforesis) para fármacos de moléculas grandes.

20 La iontoforesis es una técnica empleada para potenciar el flujo de sustancias ionizadas a través de membranas mediante la aplicación de corriente eléctrica. Un ejemplo de una membrana iontoforética se proporciona en la patente estadounidense n.º 5.080.646 de Theeuwes. Los principales mecanismos por los cuales la iontoforesis potencia el transporte molecular a través de la piel son (a) repeler un ion cargado de un electrodo de la misma carga, (b) electroósmosis, el movimiento convectivo del disolvente que ocurre a través de un poro cargado en respuesta al paso preferencial de contraiones cuando se aplica un campo eléctrico o (c) aumentar la permeabilidad de la piel debido a la aplicación de corriente eléctrica.

25 En algunos casos, puede ser deseable administrar en forma de kit, puede comprender un recipiente para contener las composiciones separados tal como una botella dividida o un paquete de láminas dividido. Normalmente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas farmacéuticas (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico que prescribe desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

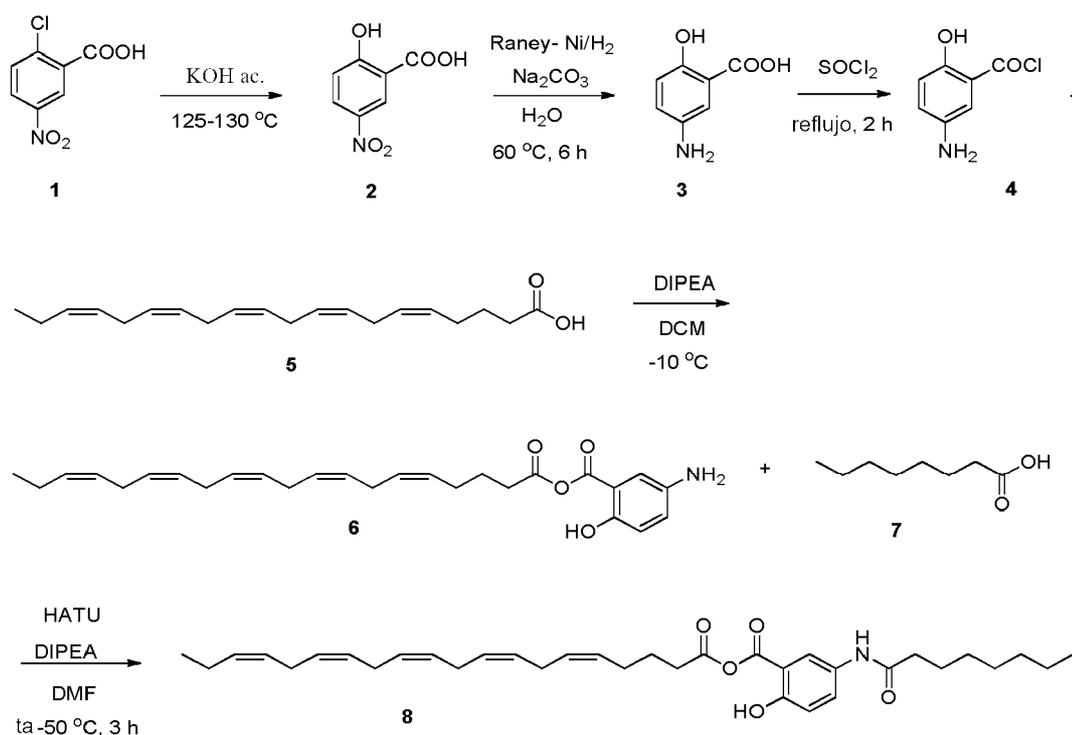
30 Un ejemplo de un kit de este tipo es el denominado envase blíster. Los envases blíster se conocen bien en la industria de envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria (comprimidos, cápsulas, y similares). Los envases blíster generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierto con una lámina de material plástico que puede ser transparente.

35 La divulgación también incluye métodos para tratar enfermedades gastrointestinales e inflamación tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn de leve a moderada, la artritis reumatoide, la artritis inflamatoria, la artritis psoriásica, la cirrosis hepática y la urticaria idiopática.

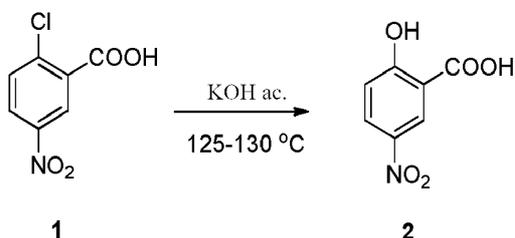
40 **Métodos de fabricación: ejemplo de referencia**

En el ejemplo a continuación se exponen ejemplos de rutas sintéticas útiles para preparar compuestos de fórmula I y fórmula II y se generalizan en el esquema 1 al esquema 2:

Esquema-1:

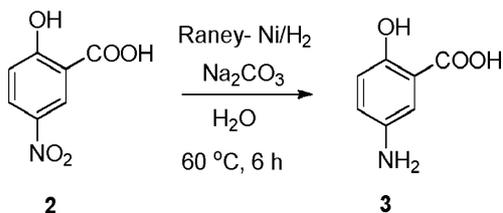


Etapa-1: Síntesis del compuesto 2:



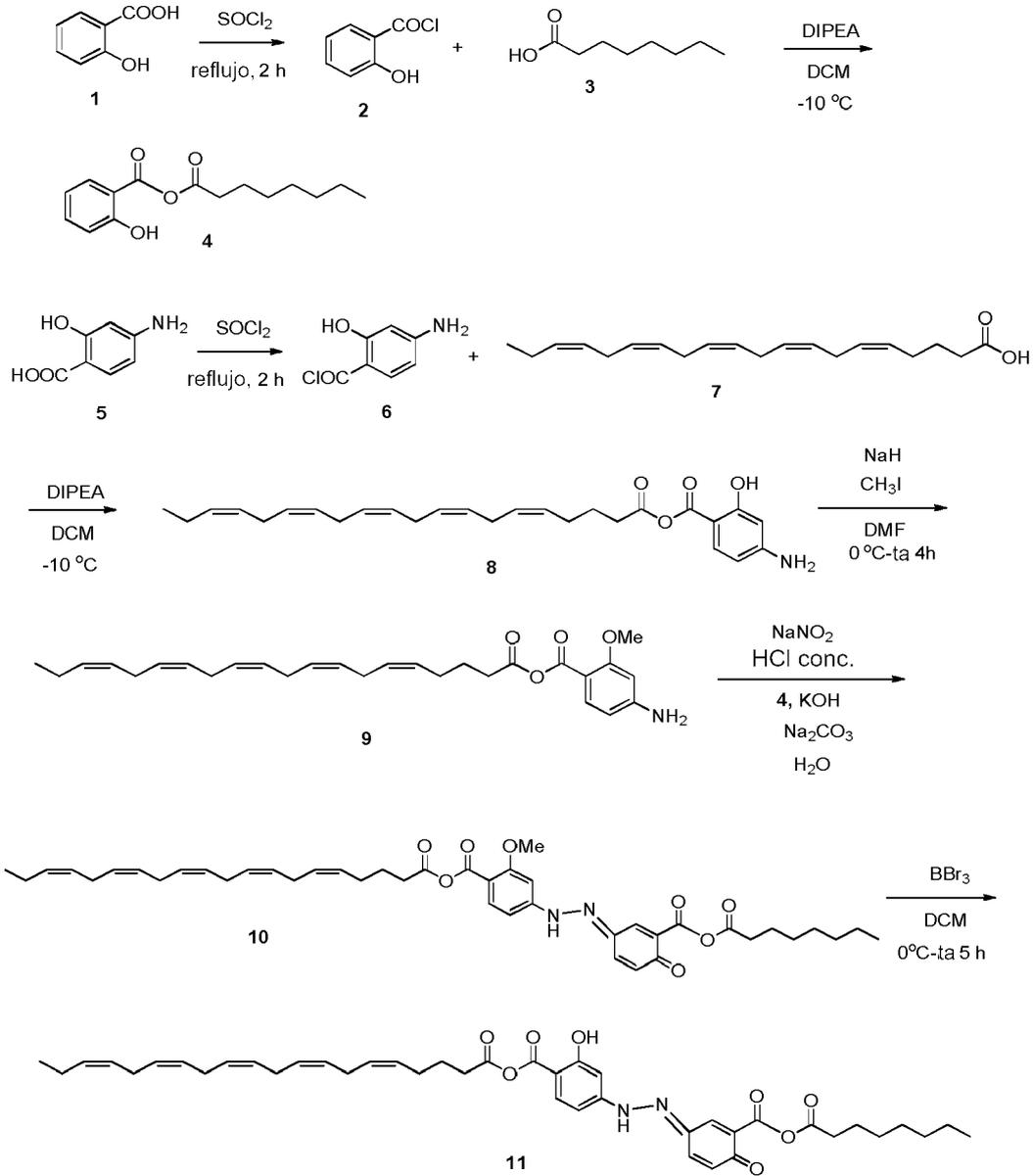
- 5 A una disolución agitada de hidróxido de potasio (70 kg, 1250 mol) y agua (250 l) se le añadió 2 (50 kg, 248 mol) a lo largo de un período de 20 minutos entre 25 y 30°C en un autoclave. La mezcla de reacción se calentó hasta 125-130°C, se agitó a la misma temperatura durante 5 horas bajo 2,5 kg/cm². La masa de reacción se enfrió hasta 25°C y se acidificó hasta pH 1,0-2,0 usando ácido clorhídrico (85 l), se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (150 l), y la torta se suspendió en agua (300 l) a 30°C durante 1 hora, se filtró, se lavó con agua (150 l) y se secó a 65°C durante 10 horas para producir 3 43,5 kg Rendimiento: 43,5 kg (96%) (Pureza: 99,87%).

10 Etapa-2: Síntesis del compuesto 3:

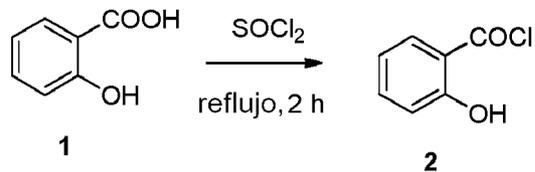


- 15 Se añadió lentamente el compuesto 2 (40 kg, 218 mol) a una mezcla agitada de agua (320 l) y carbonato de sodio (16,3 kg, 153 mol), se agitó durante 30 minutos y el pH de la masa se mantuvo entre 8,0 y 9,5. Se añadió níquel Raney al 10% (8 l) junto con agua (80 l) a la disolución anterior. La mezcla resultante se hidrogenó a presión atmosférica a 60°C durante 6 horas. Se añadió hidróxido de sodio al 5% (130 l) a la masa a 25°C, se agitó durante 30 minutos. El catalizador se filtró a través de celita y se lavó con agua (80 l). La disolución se acidificó hasta pH 2,5-3,0 con ácido clorhídrico (33 l) y se agitó durante 1 hora. El compuesto obtenido se filtró, se lavó con agua (40 l). A la disolución de torta húmeda y agua (560 l) y ácido clorhídrico (41 l), se le añadió carbón activo (2,8 kg), y el contenido se calentó hasta 70°C, se mantuvo a la misma temperatura durante 2 horas. Se filtró la disolución total a través de celita, se lavó

Esquema 2:

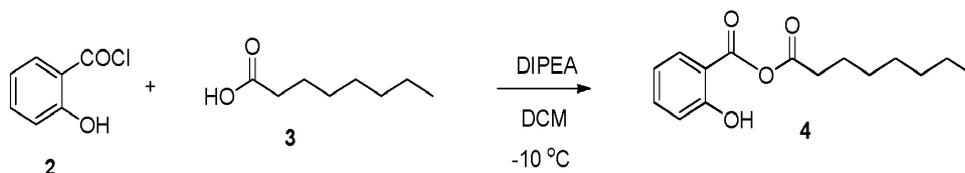


Etapa-1: Síntesis del compuesto 2:



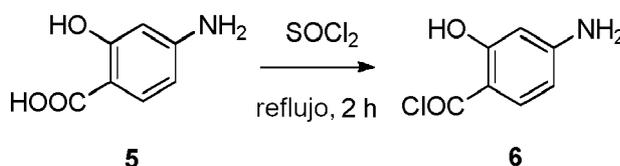
- 5 El compuesto 1 (10 mmol) se mantuvo en un RB, se añadieron 10 ml de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Una vez completada la reacción, se eliminó por destilación el exceso de cloruro de tionilo 2 y el cloruro de ácido bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa-2: Síntesis del compuesto 4:



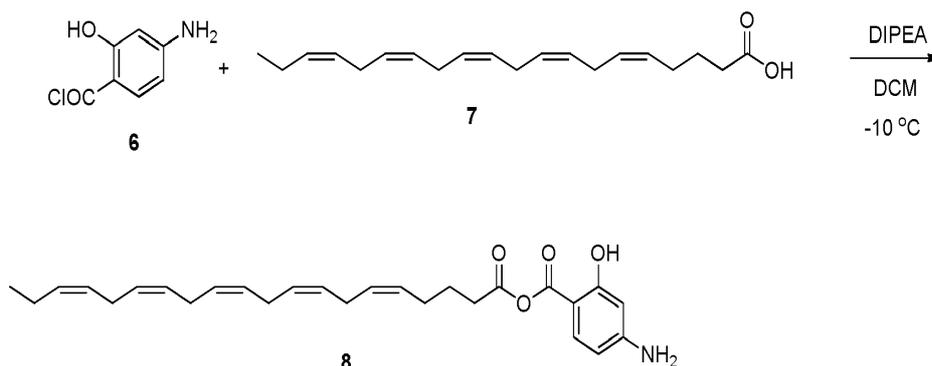
5 A una disolución del compuesto 3 (1,0 mmol) en DCM seco (1,8 ml) se le añadió N,N-diisopropiletamina (2,0 mmol) a -10°C , seguido de la adición gota a gota de 2 (1,2 mmol) durante 30 minutos a la misma temperatura y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora a 0°C . Una vez completada la reacción (monitorizada por TLC), se evaporó el disolvente de la mezcla de reacción y el bruto se purificó a través de columna para obtener el compuesto 4.

Etapa-3: Síntesis del compuesto 6:



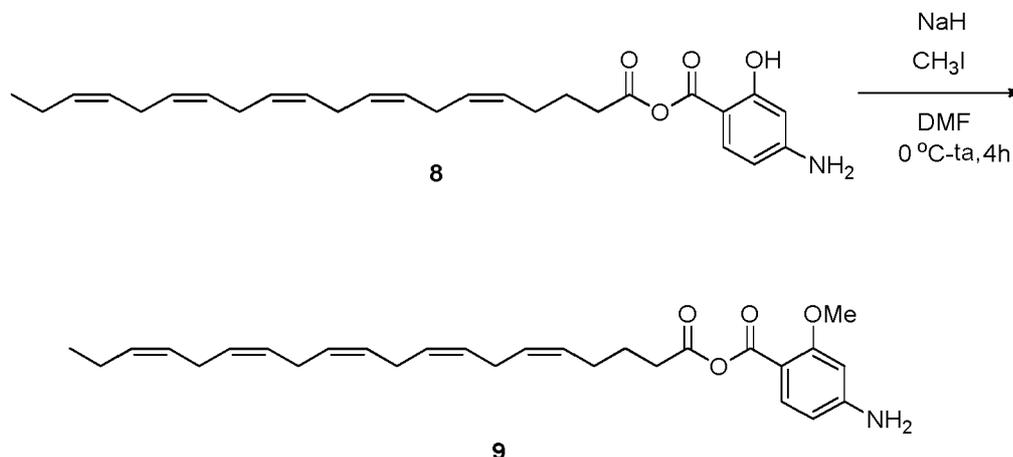
10 El compuesto 5 (10 mmol) se mantuvo en un RB, se añadieron 10 ml de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Una vez completada la reacción, se eliminó por destilación el exceso de cloruro de tionilo 6 y el cloruro de ácido bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa-4: Síntesis del compuesto 8:



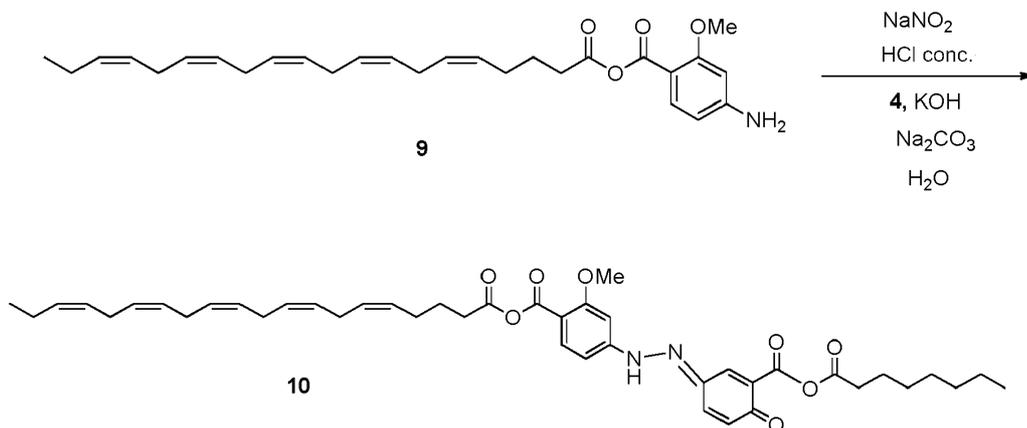
15 A una disolución del compuesto 7 (1,0 mmol) en DCM seco (1,8 ml) se le añadió N,N-diisopropiletamina (2,0 mmol) a -10°C , seguido de la adición gota a gota de 6 (1,2 mmol) durante 30 minutos a la misma temperatura y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora a 0°C . Una vez completada la reacción (monitorizada por TLC), se evaporó el disolvente de la mezcla de reacción y el bruto se purificó a través de columna para obtener el compuesto 8.

Etapa-5: Síntesis del compuesto 9:



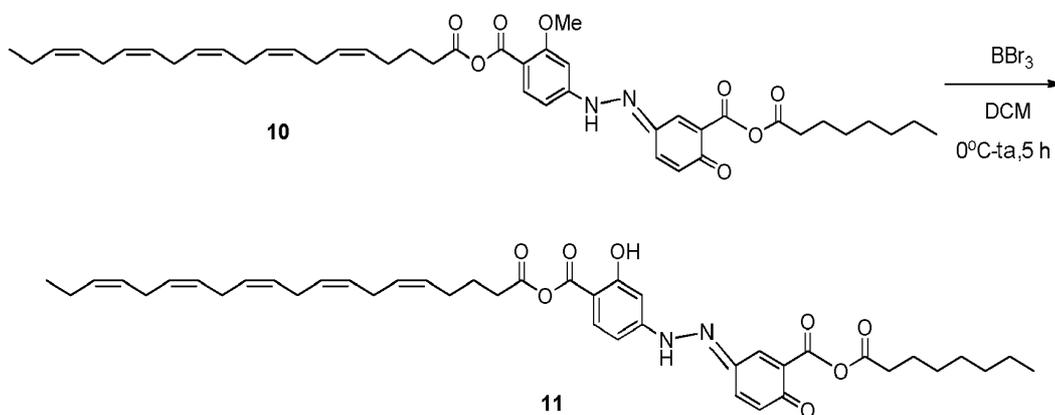
Se tomó NaH (15 mmol) en un RB, se le añadió DMF, se enfrió hasta 0°C y se le añadió el compuesto 8 en DMF (10 mmol) gota a gota con agitación. La agitación continuó durante 20 minutos y luego se le añadió CH₃I, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió agua fría gota a gota. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para obtener el producto bruto que se purificó a través de la columna para obtener el compuesto 9.

Etapa-6: Síntesis del compuesto 10:



Se disolvió el compuesto 9 (0,56 mmol) en una mezcla de 5 ml de HCl concentrado y 2,5 ml de agua y se sometió a diazotación con una disolución de nitrito de sodio (0,56 mmol). Mientras tanto, se disuelven en agua el compuesto 4 (0,56 mmol), hidróxido de potasio (1,12 mmol) y carbonato de sodio. La suspensión de diazo se añade en porciones a la disolución alcalina de ácido salicílico y la alcalinidad se mantiene a un nivel suficientemente alto durante toda la reacción mediante la adición de cuantías adicionales de disolución de hidróxido de potasio. Después de 2 días, la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 50°C. El compuesto azo 10 se precipitó por medio de HCl y se separó por filtración (rendimiento 85%), para producir el compuesto 10.

Etapa-7: Síntesis del compuesto 11:



Se disolvió el compuesto 10 (1 mmol) en DCM seco (5 ml) y se le añadió tribromuro de boro (BBr₃) (1,0 M, 2 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se le añadió NaHCO₃ saturado acuoso gota a gota para neutralizar la mezcla de reacción. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó y se evaporó para obtener el material bruto que al purificar a través de columna produjo el compuesto 11. F.M: C₄₂H₅₂N₂O₈; Peso Mol.: 712,37; Análisis elemental: C, 70,76; H, 7,35; N, 3,93; O, 17,95.

El término "muestra" se refiere a una muestra de un líquido corporal, a una muestra de células separadas o a una muestra de un tejido o un órgano. Pueden obtenerse muestras de líquidos corporales mediante técnicas bien conocidas e incluyen, preferiblemente, muestras de sangre, plasma, suero u orina, más preferiblemente, muestras de sangre, plasma o suero. Pueden obtenerse muestras de tejido u órganos de cualquier tejido u órgano mediante, por ejemplo, una biopsia. Pueden obtenerse células separadas de líquidos corporales o de los tejidos u órganos mediante técnicas de separación tales como la centrifugación o la clasificación de células. Preferiblemente, se obtienen muestras de células, tejidos u órganos de aquellas células, tejidos u órganos que expresan o producen los péptidos a los que se hace referencia en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un conjugado molecular de mesalazina, ácido eicosapentaenoico y ácido caprílico.