

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 309**

51 Int. Cl.:

C07C 69/60 (2006.01)

C07D 317/30 (2006.01)

A61K 31/232 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2014 PCT/IN2014/000726**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16051420**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2014 E 14835719 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 3201168**

54 Título: **Compuestos y composiciones para el tratamiento de esclerosis múltiple**

30 Prioridad:

29.09.2014 IN 4873CH2014

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

16.12.2020

73 Titular/es:

**CELLIX BIO PRIVATE LIMITED (100.0%)
Plot No. 1177B, Road No. 56, Jubilee Hills
Hyderabad 500033, Andhra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

KANDULA, MAHESH

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

Observaciones:

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

ES 2 799 309 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

Compuestos y composiciones para el tratamiento de esclerosis múltiple

5 PRIORIDAD

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de India No. 4.873/CHE/2014 presentada el 29-09-2014.

10 CAMPO DE LA INVENCION

[0002] Esta descripción se refiere en general a compuestos y composiciones para el tratamiento de esclerosis múltiple. Más particularmente, esta descripción 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.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, desmielinizante del sistema nervioso central. Generalmente ataca a una edad temprana, con mayor frecuencia en los primeros años de la edad adulta. Sus síntomas más frecuentes incluyen entumecimiento, problemas de visión, pérdida del equilibrio, debilidad, disfunción de la vejiga y cambios psicológicos. La fatiga es un síntoma temprano en la EM, a menudo el más temprano. La enfermedad puede aparecer y desaparecer durante hasta 30 años, pero, quizás, en la mitad de todos los casos progresa constantemente a discapacidad grave y muerte prematura.

[0004] La EM es la causa más común de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Las lesiones de desmielinización son histopatológicamente características de la enfermedad. El examen cerebral mediante MRI (imagen por resonancia magnética) puede detectar con precisión estas "placas de materia blanca". La MRI se correlaciona bien con la histopatología clásica de las lesiones, y es progresivamente una herramienta más sensible para detectar las lesiones características de la EM in situ, en comparación con la evaluación funcional convencional. La esclerosis múltiple es una enfermedad compleja que quizás abarque más de una sola entidad etiopatológica y muy probablemente esté sujeta a una etiología multifactorial. La prevalencia de EM en todo el mundo se estima en un millón de casos; en los Estados Unidos este número es de 250.000-350.000. Aunque generalmente no se considera potencialmente mortal, esta enfermedad mata a aproximadamente 3.000 personas cada año en los Estados Unidos.

[0005] La etiología de las enfermedades neurodegenerativas sigue siendo enigmática; sin embargo, la evidencia de defectos en el metabolismo energético, excitotoxicidad y daño oxidativo es cada vez más convincente. Es probable que haya una interacción compleja entre estos mecanismos. Las mitocondrias son la principal fuente intracelular de radicales libres, y las mayores concentraciones de calcio mitocondrial aumentan la generación de radicales libres. El ADN mitocondrial es particularmente susceptible al estrés oxidativo, y hay evidencia de daño dependiente de la edad y deterioro de las actividades de las enzimas respiratorias con el envejecimiento normal. Esto puede contribuir a la aparición tardía y la dependencia de la edad de las enfermedades neurodegenerativas. Hay evidencia de un mayor daño oxidativo a las macromoléculas en la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

[0006] La inflamación es una reacción de autodefensa destinada a eliminar o neutralizar los estímulos nocivos y restaurar la integridad del tejido. En las enfermedades neurodegenerativas, la inflamación se produce como una respuesta local impulsada por microglia, en ausencia de infiltración de leucocitos. Al igual que la inflamación periférica, la neuroinflamación puede convertirse en un proceso dañino, y ahora se acepta ampliamente que puede contribuir a la patogénesis de muchos trastornos del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades neurodegenerativas crónicas, tales como la esclerosis múltiple.

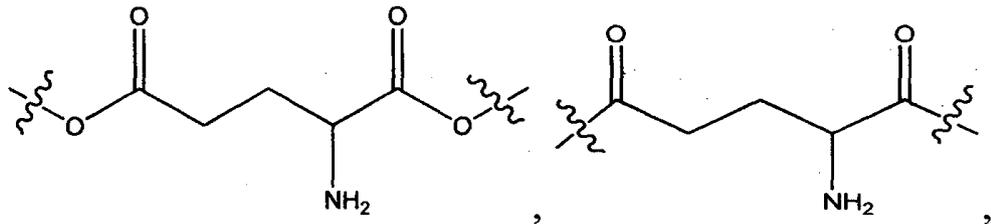
[0007] Gawronski et al, Pharmacotherapy 30 (2010), pág. 916-927, describe las terapias para la esclerosis múltiple, incluyendo un tratamiento con dimetilfumarato.

[0008] El tratamiento de la patología aguda a menudo se basa en el tratamiento de 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 del inicio de la esclerosis múltiple y su progresión de complicaciones asociadas.

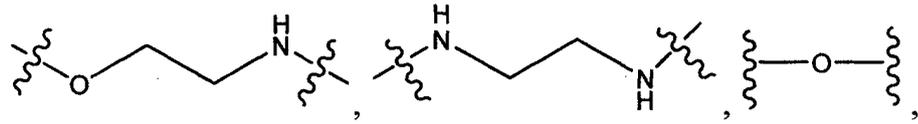
60 DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION Y LA DIVULGACION ADICIONAL

[0009] La presente divulgación proporciona compuestos, composiciones que contienen estos compuestos y procedimientos para usar los mismos para tratar, prevenir y/o mejorar los efectos de afecciones, tales como la esclerosis múltiple.

5

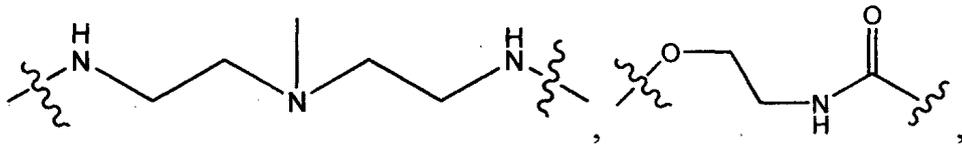


10



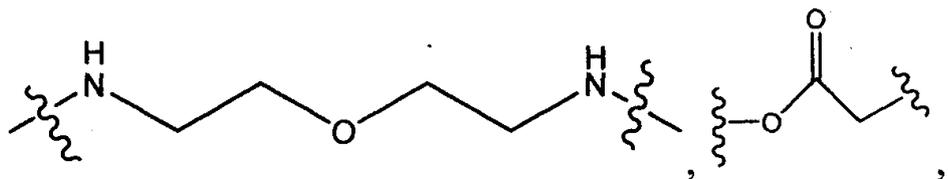
15

20



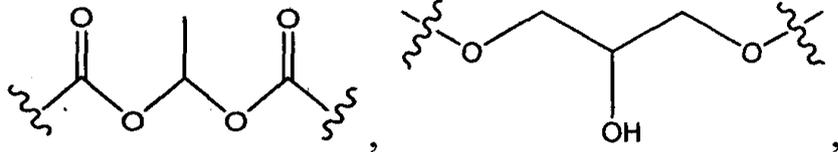
25

30



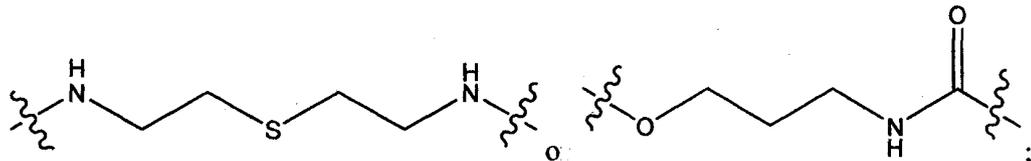
35

40



45

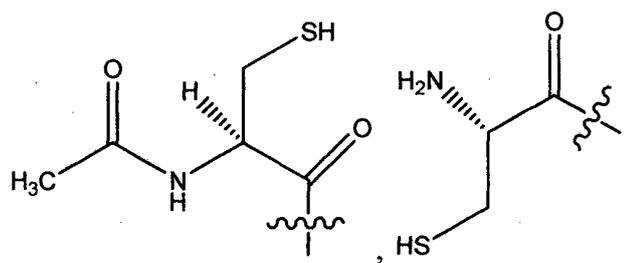
50



R², R⁴ cada uno representa independientemente H, D,

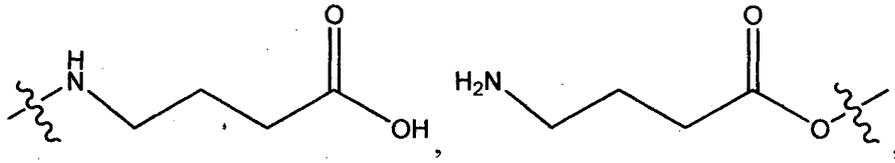
55

60

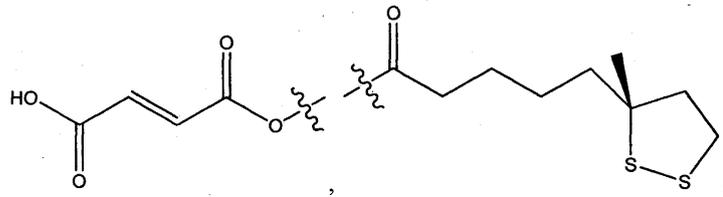


65

5

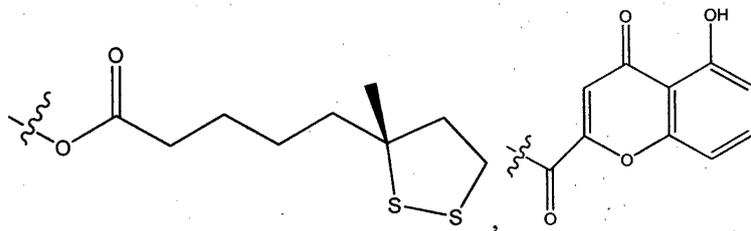


10



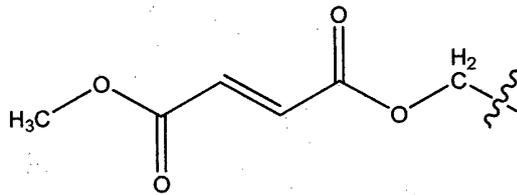
15

20



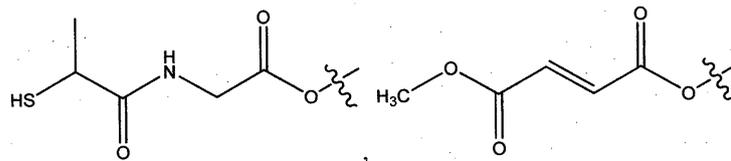
25

30

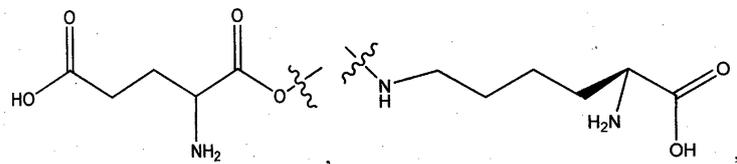


35

40

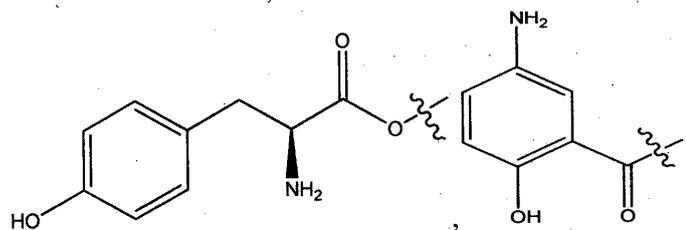


45



50

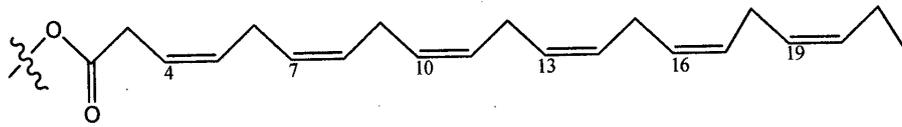
55



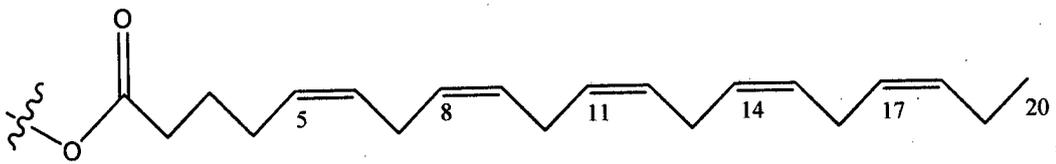
60

65

5

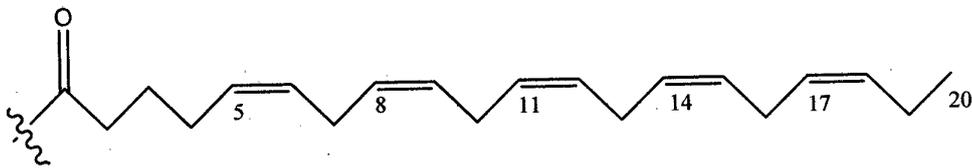


10



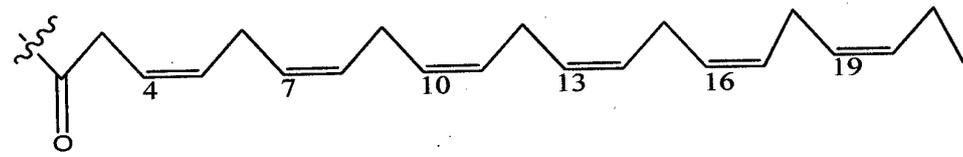
15

20

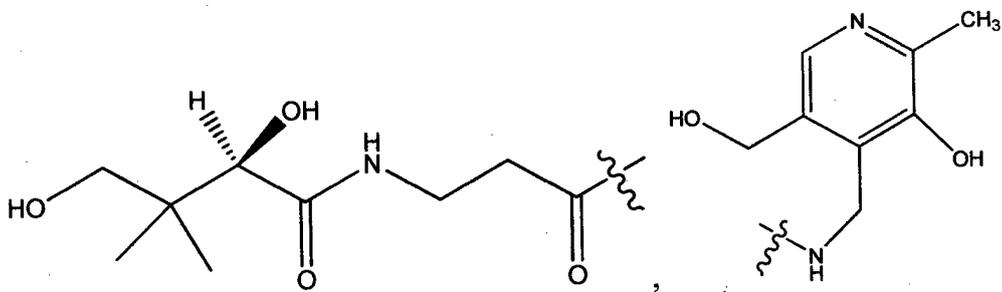


25

30

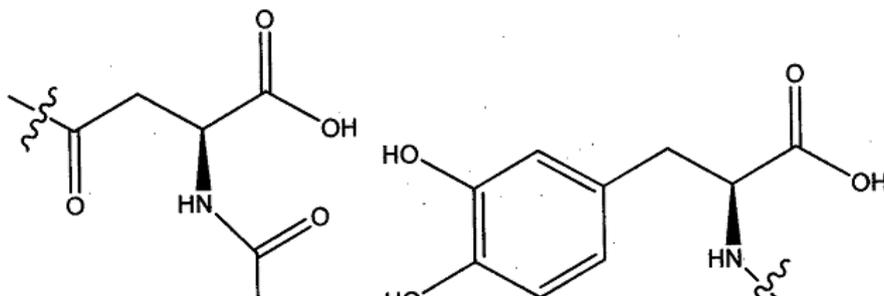


35



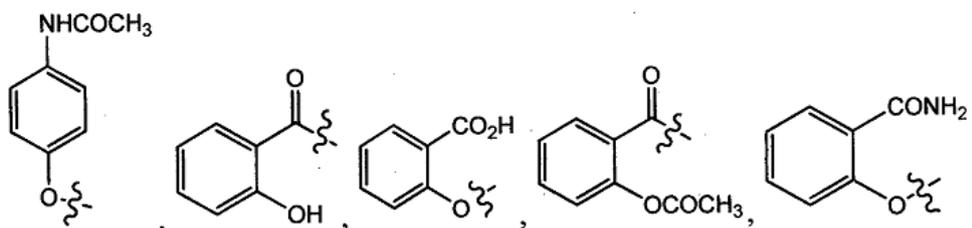
40

45



50

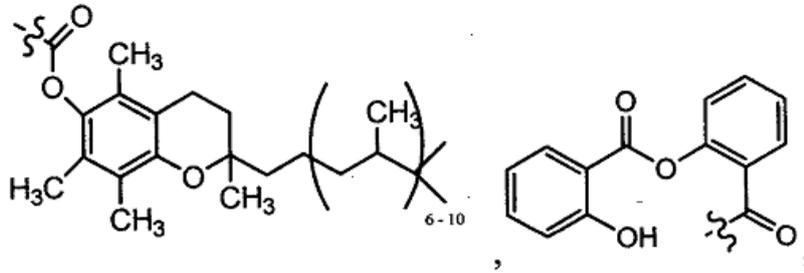
55



60

65

5



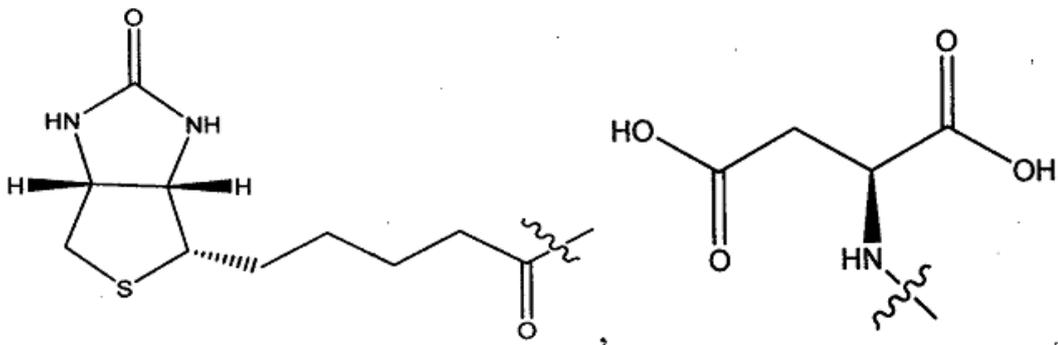
10

15

20

25

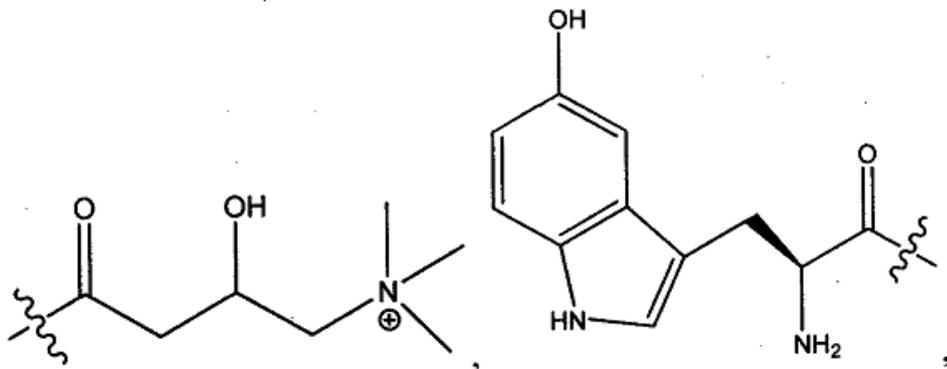
30



35

40

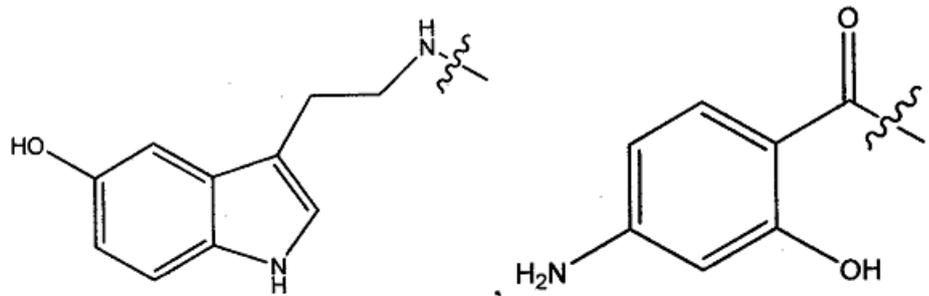
45



50

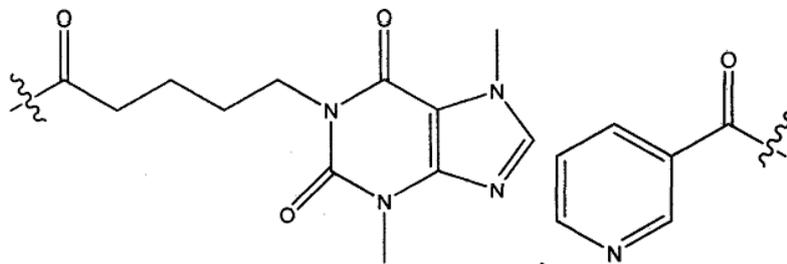
55

60



65

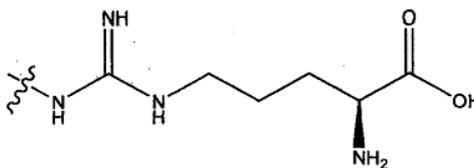
5



10

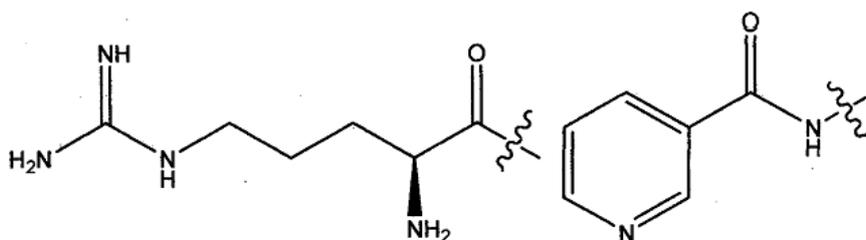
15

20



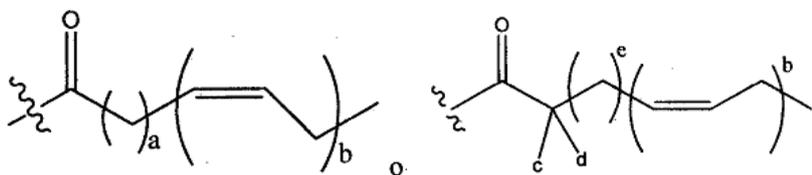
25

30



35

40



a es independientemente 2, 3 o 7;

cada b es independientemente 3, 5 o 6;

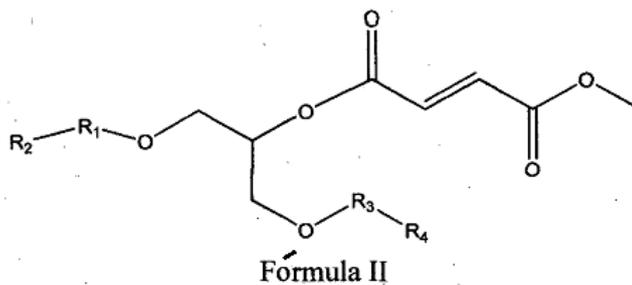
45 e es independientemente 1, 2 o 6;

c y d son cada uno independientemente H, D, -OH, OD, alquilo C₁-C₆, -NH₂ o -COCH₃.

[0012] La presente divulgación también proporciona composiciones que comprenden la fórmula II o sales farmacéuticas aceptables de la misma. La divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula II o intermedios de los mismos y uno o más de portadores, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones pueden usarse en el tratamiento de la esclerosis múltiple y sus complicaciones asociadas.

55

60

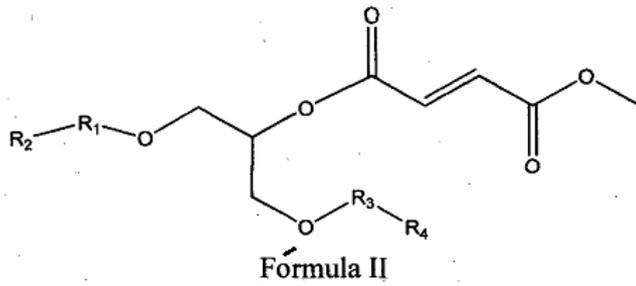


[0013] Por consiguiente, en ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a los compuestos y

composiciones de fórmula II, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

5

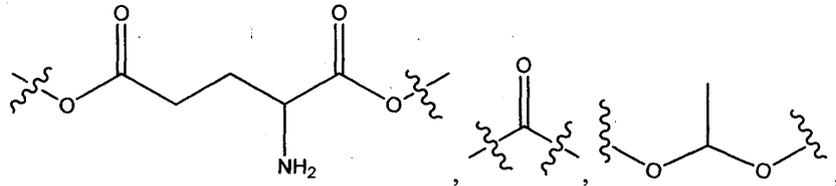
10



15

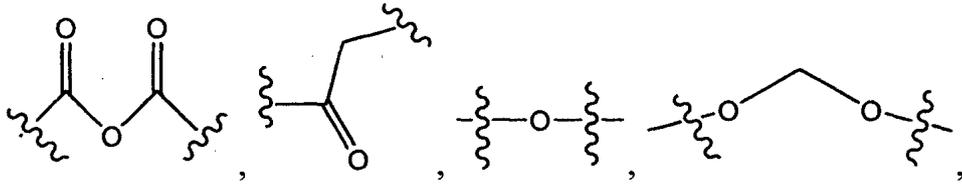
en la que
 R^1, R^3 representan cada uno independientemente H, D,

20



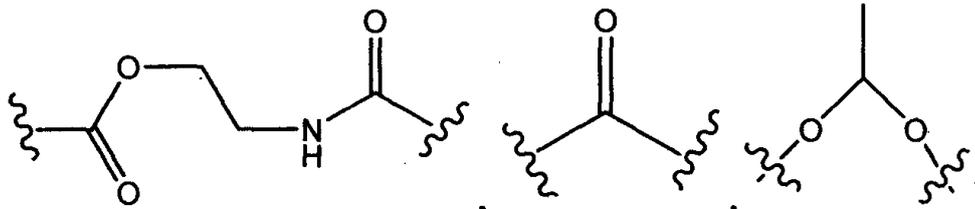
25

30



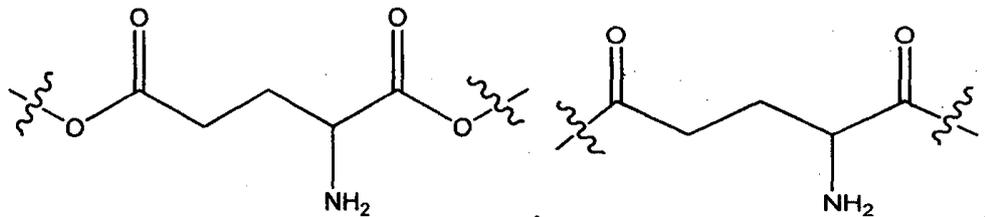
35

40



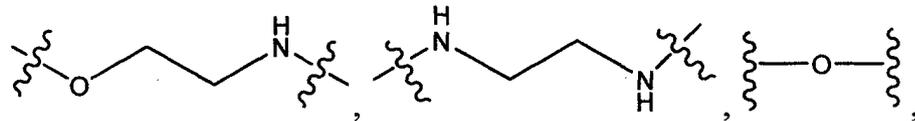
45

50



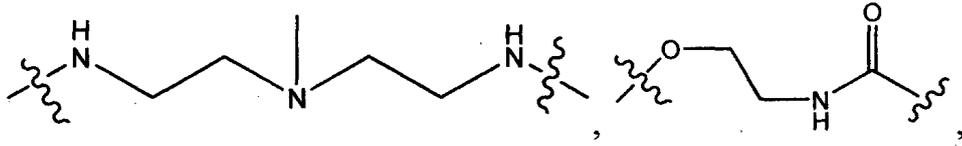
55

60

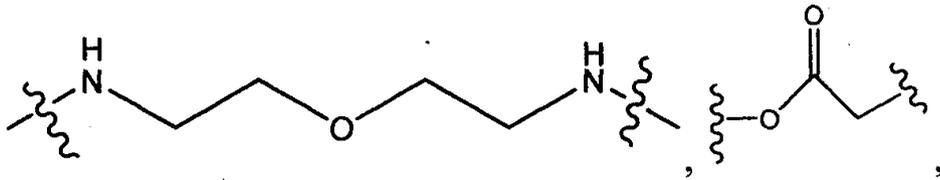


65

5

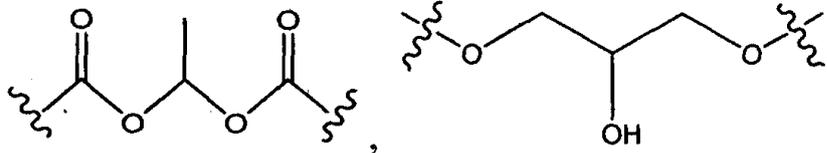


10



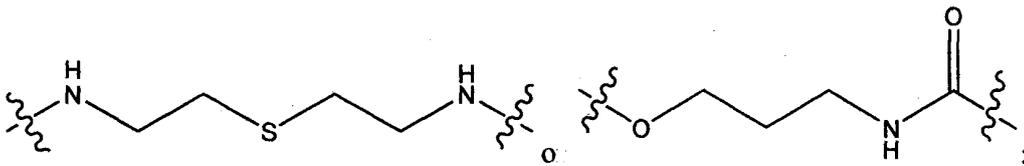
15

20



25

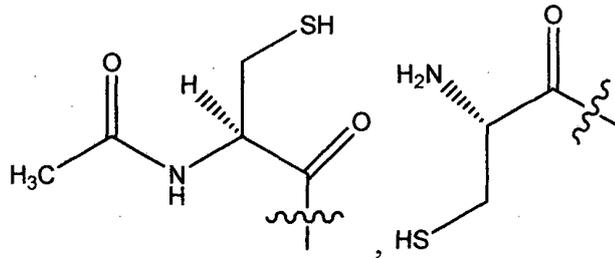
30



35

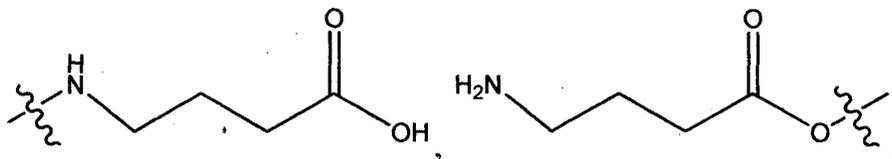
R², R⁴ cada uno representa independientemente D, CH₃CO, CD₃CO

40



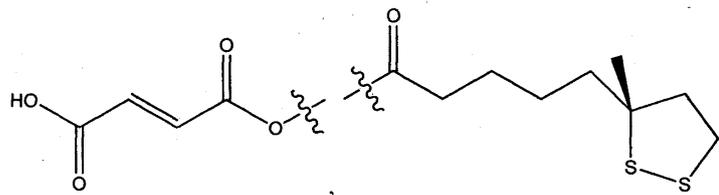
45

50



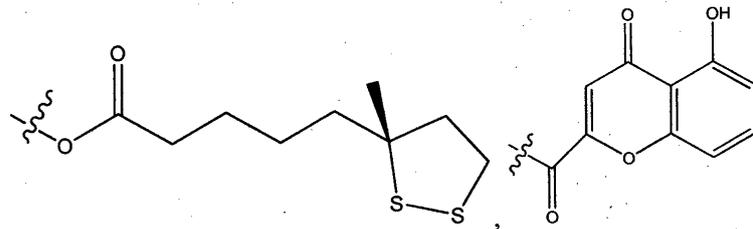
55

60

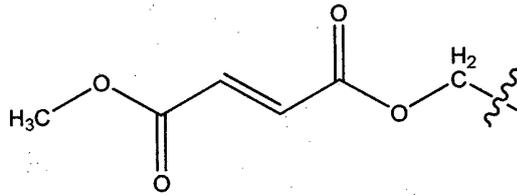


65

5

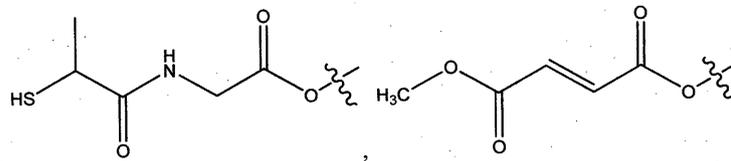


10



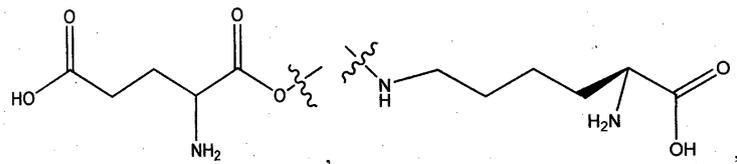
15

20



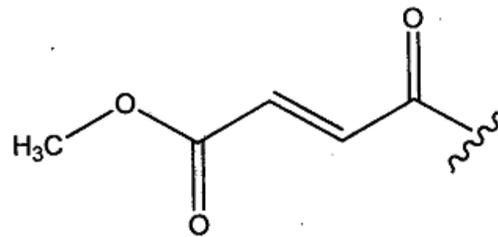
25

30



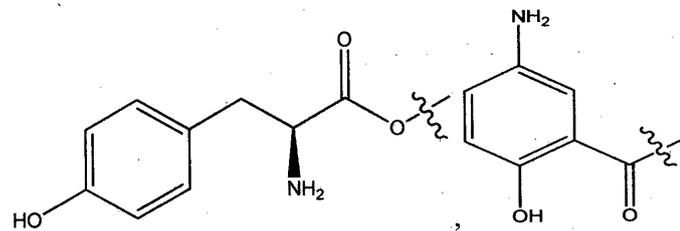
35

40



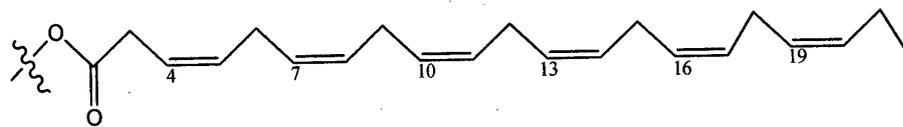
45

50



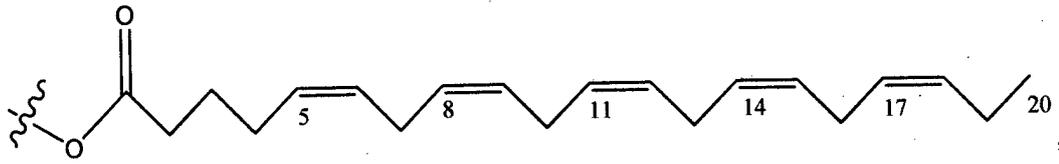
55

60

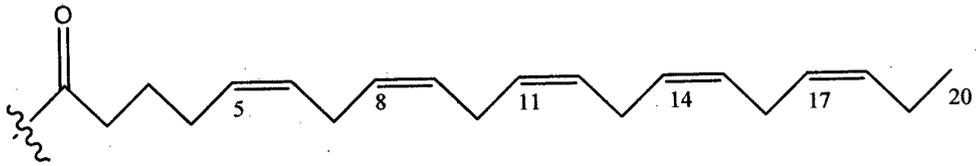


65

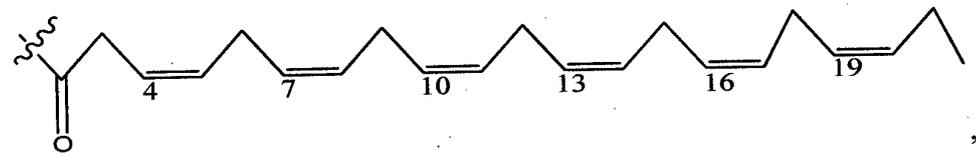
5



10

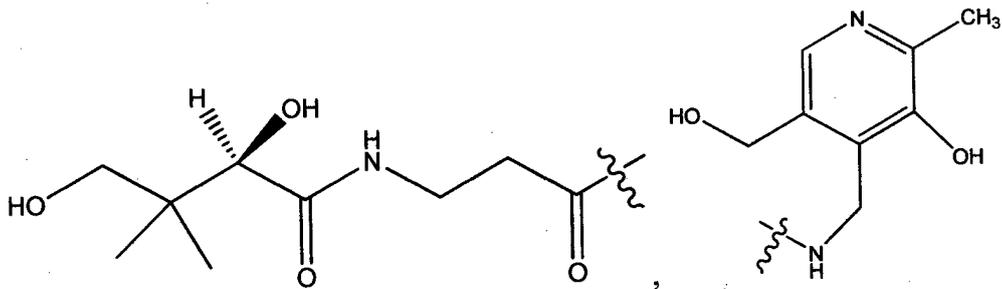


15



20

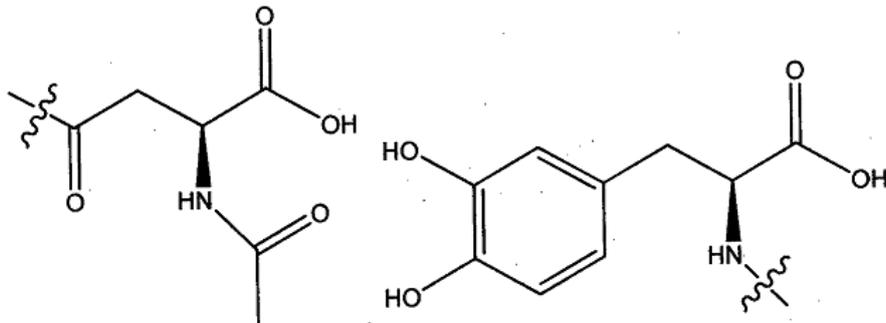
25



30

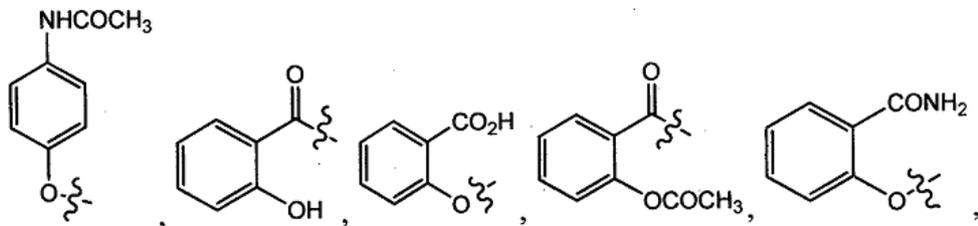
35

40



45

50

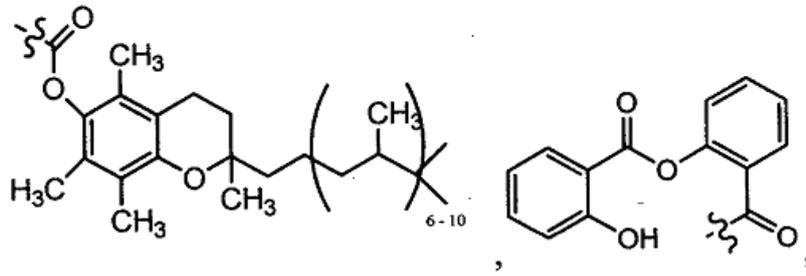


55

60

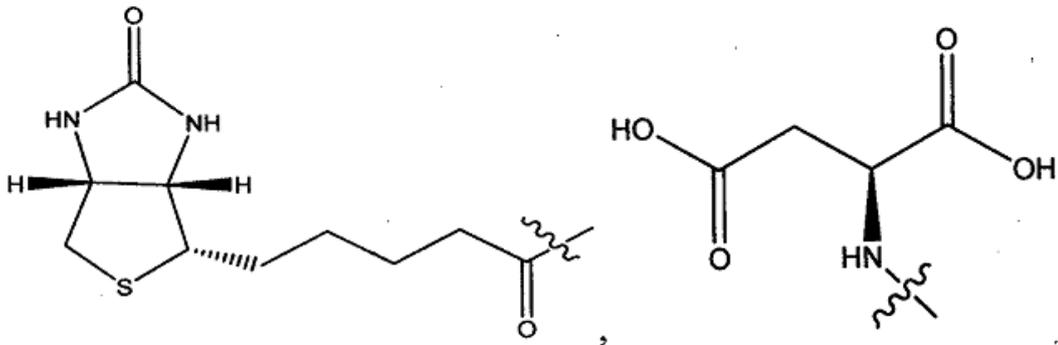
65

5



10

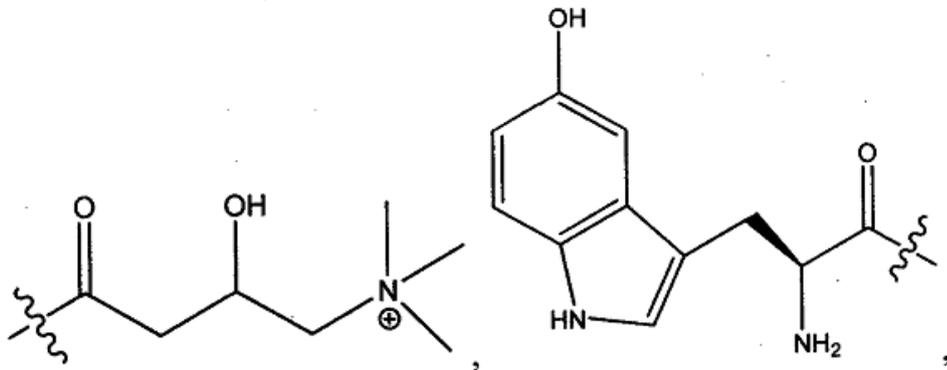
15



20

25

30

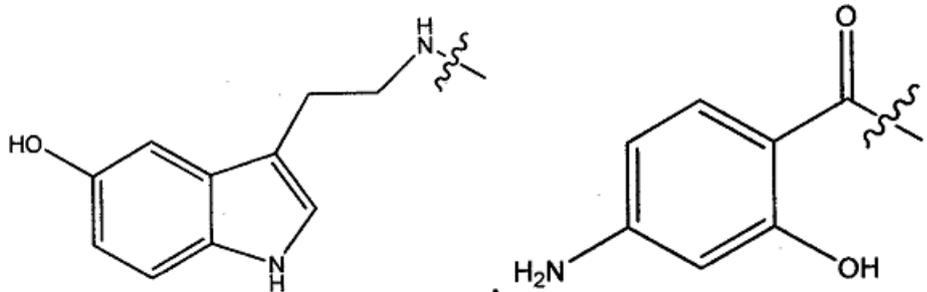


35

40

45

50

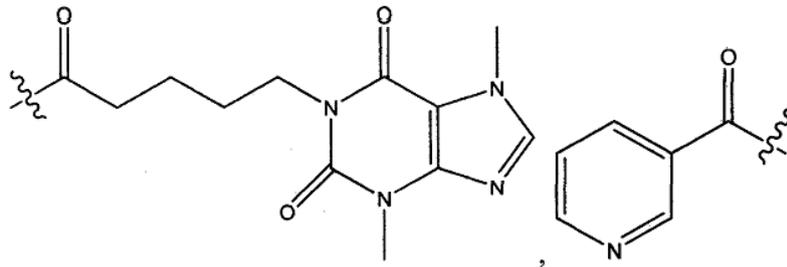


55

60

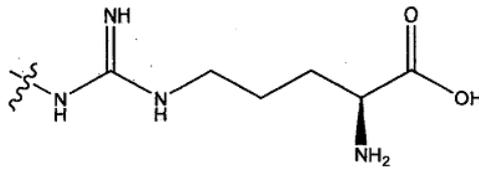
65

5



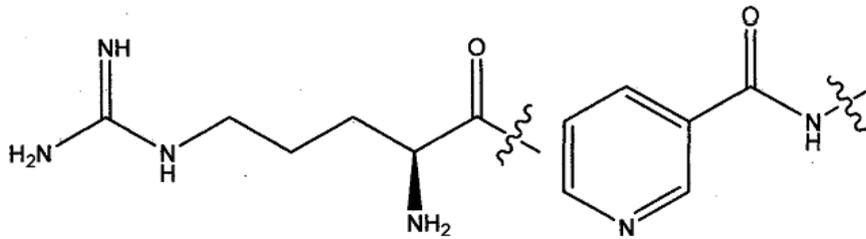
10

15



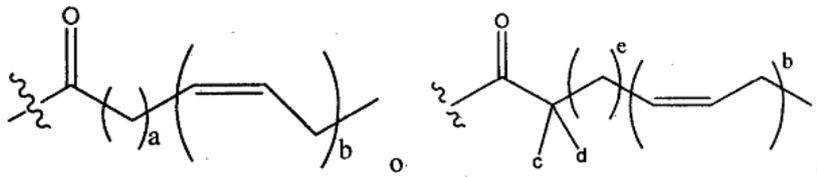
20

25



30

35



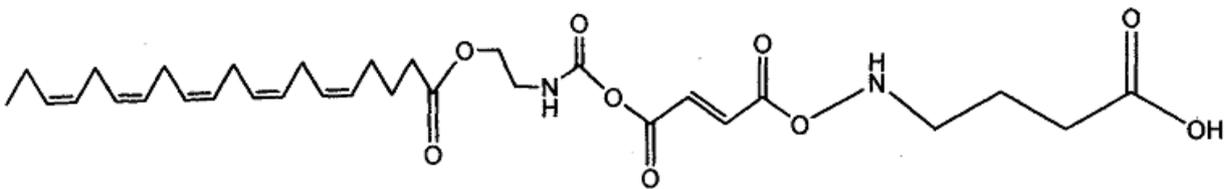
40

a es independientemente 2, 3 o 7;
 cada b es independientemente 3, 5 o 6;
 e es independientemente 1, 2 o 6;
 c y d son cada uno independientemente H, D, -OH, OD, alquilo C₁-C₆, -NH₂ o -COCH₃.

45

[0014] En las realizaciones ilustrativas, los ejemplos de compuestos de fórmula I son como se indican a continuación:

50

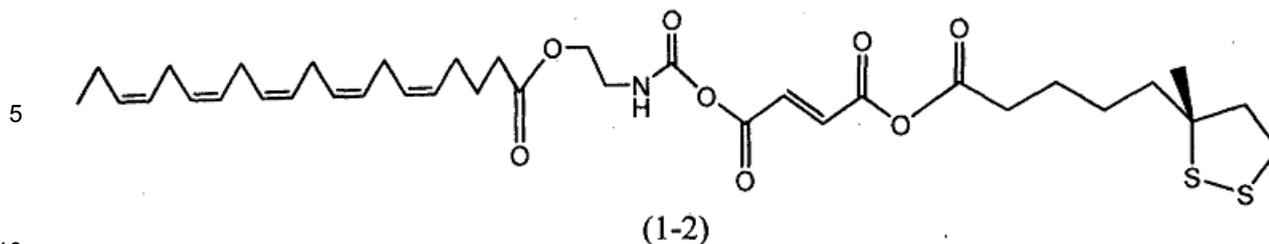


55

60

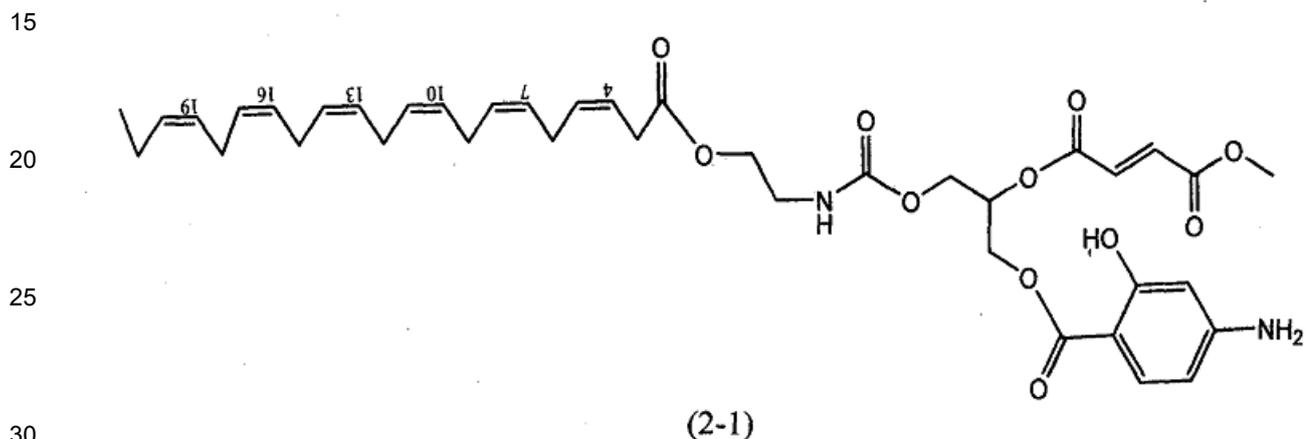
(1-1)

65



10

[0015] En las realizaciones ilustrativas, los ejemplos de compuestos de fórmula II son como se indican a continuación:



20

25

30

[0016] En el presente documento, la solicitud también proporciona un kit que comprende cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. El kit puede comprender instrucciones de uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple o sus complicaciones relacionadas.

35

40

[0017] La solicitud también describe una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de las composiciones en el presente documento. En algunos aspectos, la composición farmacéutica está formulada para administración sistémica, administración oral, liberación sostenida, administración parenteral, inyección, administración subdérmica o administración transdérmica.

45

[0018] En el presente documento, la solicitud proporciona además kits que comprenden las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los kits pueden comprender además instrucciones de uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple o sus complicaciones relacionadas.

50

[0019] Las composiciones descritas en el presente documento tienen varios usos. La presente solicitud proporciona, por ejemplo, procedimientos para tratar a un paciente que padece esclerosis múltiple o sus complicaciones relacionadas manifestadas a partir de neurodegeneración, disfunción neurológica, 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.

55

[0020] La presente invención para la que se solicita protección se refiere a sólo una parte de la materia descrita, a saber, compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones 4-7, y compuestos y composiciones para uso según las reivindicaciones 8-10.

60

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS:

[0021] Las realizaciones de ejemplo se ilustran a modo de ejemplo y sin limitación en las figuras de los dibujos adjuntos, en los que referencias similares indican elementos similares y en los que:
 FIGURA 1 muestra los resultados de 1H-RMN para la Fórmula II.
 FIGURA. 2 muestra los resultados de 13C-RMN para la Fórmula II.

65

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION Y LA DIVULGACION ADICIONAL

Definiciones

[0022] Tal como se usa en este documento, los siguientes términos y frases tendrán los significados expuestos a continuación. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que se entiende habitualmente para un experto en la materia.

[0023] 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 (es decir, los ésteres de metilo y etilo de los ácidos de fórmula I y fórmula II para usar como profármacos). Los compuestos de la presente divulgación también pueden estar solvatados, es decir, hidratados. El 19 dentado 19 puede verse afectado en el transcurso del proceso de fabricación o puede tener lugar, es decir, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I y fórmula II (hidratación).

[0024] 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 forma 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 enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene propartes iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

[0025] Tal como se usa en este documento, el término "afección metabólica" se refiere a errores innatos del metabolismo (o afecciones metabólicas genéticas) que son trastornos genéticos resultado de un defecto en una o más vías metabólicas; específicamente, la función de una enzima se ve afectada y es deficiente o está completamente ausente.

[0026] El término "polimorfo", tal como se usa en el presente documento, es reconocido en la técnica y se refiere a una estructura cristalina de un compuesto determinado.

[0027] Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente", tal como se usan 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, intraespinal e intraesternal.

[0028] Un "paciente", "sujeto" o "huésped" a ser tratado por el procedimiento en cuestión puede significar un ser humano o un animal no humano, tal como primates, mamíferos y vertebrados.

[0029] La frase "farmacéuticamente aceptable" es reconocida en la técnica. En ciertas realizaciones, el término incluye composiciones, polímeros y otros materiales y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para usar 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 relación beneficio/riesgo razonable.

[0030] La frase "portador farmacéuticamente aceptable" está reconocida en la técnica, e incluye, por ejemplo, materiales farmacéuticamente aceptables, composiciones o vehículos, tales como una carga líquida o sólida, dentado 21, disolvente o material de encapsulación implicado en llevar o transportar cualquier composición en cuestión, de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una composición en cuestión y no ser perjudicial para el paciente. En ciertas realizaciones, un portador farmacéuticamente aceptable no es 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 alginico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución

salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

5 **[0031]** El término "profármaco" pretende abarcar compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en los agentes terapéuticamente activos de la presente divulgación. Un procedimiento común para fabricar 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.

10 **[0032]** El término tratamiento "profiláctico o terapéutico" es reconocido en la técnica e incluye la administración al huésped de una o más de las composiciones en cuestión. 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 contra el desarrollo de la afección no deseada, mientras que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, está destinado a disminuir, mejorar o estabilizar la afección no deseada existente o sus efectos secundarios).

15 **[0033]** El término "predicción", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la evaluación de la probabilidad relacionada con las enfermedades de que el paciente sufrirá anomalías o complicaciones y/o agregación plaquetaria terminal o insuficiencia y/o la muerte (es decir, la mortalidad) dentro de una ventana de tiempo definida (ventana predictiva) en el futuro. La mortalidad puede ser causada 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 de acuerdo con la probabilidad predicha. La ventana predictiva puede ser toda la vida útil restante del sujeto tras el análisis mediante el procedimiento de la presente divulgación.

20 **[0034]** El término "tratamiento" es reconocido en la técnica e incluye la prevención de 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 las tiene; inhibir la enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, impedir su progreso; y aliviar la enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, causar regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección. El tratamiento de la enfermedad o afección incluye mejorar al menos un síntoma de la enfermedad o afección particular, incluso si la fisiopatología subyacente no se ve afectada, tal como el tratamiento de la afección neurológica, tal como la esclerosis múltiple y otras enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, tales como las enfermedades renales de un sujeto mediante la administración de un agente, aun cuando dicho agente no trata la causa de la afección. El término "que trata", "tratar" o "tratamiento", tal como se utilizan en el presente documento, incluye tratamiento curativo, preventivo (por ejemplo, profiláctico), adyuvante y paliativo.

25 **[0035]** La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" es un término reconocido en la técnica. En ciertas 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 relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. En ciertas 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 a tratar, las construcciones dirigidas 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 una experimentación excesiva.

30 **[0036]** En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se formulan de tal manera que dichas composiciones se administrarán a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz, como parte de un tratamiento profiláctico o terapéutico. La cantidad deseada de la composición que se administrará a un paciente dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de la tasa de administración de las sales y composiciones de las composiciones en cuestión. 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, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. Habitualmente, la dosificación se determinará usando técnicas conocidas por un experto en la técnica.

35 **[0037]** Además, la concentración óptima y/o cantidades de cualquier sal o composición particular pueden ajustarse para adaptarse a variaciones en los parámetros de tratamiento. Dichos parámetros de tratamiento incluyen el uso clínico al que se aplica la preparación, por ejemplo, el sitio tratado, el tipo de paciente, por ejemplo, humano o no humano, adulto o niño, y la naturaleza de la enfermedad o afección.

40 **[0038]** En ciertas realizaciones, la dosificación de las composiciones en cuestión proporcionadas en este documento puede ser determinada por referencia a las concentraciones plasmáticas de la composición terapéutica u otros materiales encapsulados. Por ejemplo, se puede usar la concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito.

45 **[0039]** Cuando se usa con respecto a una composición farmacéutica u otro material, el término "liberación sostenida"

es reconocido en la técnica. Por ejemplo, una composición en cuestión que libera una sustancia a lo largo del tiempo puede exhibir características de liberación sostenida, en contraste con una administración de tipo bolo en la que toda la cantidad de la sustancia está disponible biológicamente 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 una degradación gradual o retardada (por ejemplo, por hidrólisis) con una 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 efectivas de cualquiera de los agentes terapéuticos descritos en este documento.

[0040] Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente" son reconocidos en la técnica, e incluyen la administración de una composición en cuestión, material terapéutico o de otro tipo en un sitio remoto de donde se trata la enfermedad. La administración de un agente para la enfermedad que se está tratando, incluso si el agente se distribuye posteriormente de forma sistémica, puede denominarse administración "local" o "tópica" o "regional", que no sea directamente en el sistema nervioso central, por ejemplo, mediante administración subcutánea, de manera que entre en el sistema del paciente y, por lo tanto, esté sujeto al metabolismo y otros procesos similares.

[0041] La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" es un término reconocido en la técnica. En ciertas 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 relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. En ciertas 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 dirigidas 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 una experimentación excesiva.

[0042] La presente divulgación también contempla profármacos de las composiciones descritas en el presente documento, así como las sales farmacéuticamente aceptables de dichos profármacos.

[0043] Esta solicitud también divulga una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y la composición de un compuesto de fórmula I y fórmula II se pueden formular para la 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 estabilizante farmacéuticamente aceptable, dentado 26, tensoactivo, carga, aglutinante y lubricante.

[0044] En muchas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incorporarán los compuestos y composiciones descritos (Fórmula I y Fórmula II) para ser suministrados en una cantidad suficiente para suministrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y fórmula II o composición como parte de un tratamiento profiláctico o terapéutico. La concentración deseada de fórmula I y fórmula II o sus sales farmacéuticamente aceptables 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 en cuestión. 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, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. Habitualmente, la dosificación se determinará usando técnicas conocidas por un experto en la técnica.

[0045] Además, la concentración y/o cantidades óptimas de cualquier compuesto particular de fórmula I y fórmula II pueden ajustarse para adaptarse a variaciones en los parámetros de tratamiento. Dichos parámetros de tratamiento incluyen el uso clínico al que se aplica la preparación, por ejemplo, el sitio tratado, el tipo de paciente, por ejemplo, humano o no humano, adulto o niño, y la naturaleza de la enfermedad o afección.

[0046] La concentración y/o la cantidad de cualquier compuesto de fórmula I y fórmula II se pueden identificar fácilmente mediante cribado de rutina en los animales, por ejemplo, ratas, mediante el cribado de un intervalo de concentraciones y/o cantidades del material en cuestión usando ensayos apropiados. Los procedimientos conocidos también están disponibles para analizar 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 este documento. Uno de estos procedimientos es la microdiálisis, según lo revisado por T.E. Robinson et al., 1991, Microdialysis in the neurosciences, Técnicas, volumen 7, Capítulo 1. Los procedimientos revisados por Robinson pueden aplicarse, en resumen, de la siguiente manera. Se coloca un circuito de microdiálisis in situ en un animal de prueba. El líquido de diálisis se bombea a través del circuito. Cuando los compuestos con fórmula I y fórmula II, tales como los descritos en este documento, se inyectan adyacentes al circuito, los fármacos liberados se

recogen en el dializado en proporción a sus concentraciones tisulares locales. El progreso 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 **[0047]** En ciertas realizaciones, la dosis de los compuestos en cuestión de fórmula I y fórmula II proporcionada en este documento puede determinarse por referencia a las concentraciones plasmáticas de la composición terapéutica u otros materiales encapsulados. Por ejemplo, se puede usar la concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito.

10 **[0048]** Generalmente, en la realización de los procedimientos detallados en esta solicitud, una dosis eficaz para los compuestos de Fórmulas I 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 de fórmulas I se pueden administrar 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
15 compuestos de Fórmula I y Fórmula II también se pueden administrar 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 ciertas realizaciones, las composiciones del presente documento se administran en una cantidad que es inferior al 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% o 10% del compuesto de fórmula I y fórmula II requerida para el mismo beneficio terapéutico.

20 **[0049]** Una cantidad eficaz de los compuestos de fórmula I y fórmula II descrita 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.

25 **[0050]** Una cantidad eficaz puede ser suficiente para prohibir, tratar, aliviar, mejorar, detener, restringir, retrasar o revertir la progresión, o reducir la gravedad de una complicación resultante de daño a los nervios o desmielinización y/o concentraciones elevadas de especies oxidativas-nitrosativas reactivas y/o anomalías en la homeostasis de neurotransmisores, en pacientes que están en riesgo de tales complicaciones. Como tales, estos procedimientos incluyen la administración médica terapéutica (aguda) y/o profiláctica (prevención), según corresponda. La cantidad y el tiempo de las composiciones administradas dependerán, por supuesto, del sujeto a tratar, de la gravedad de la
30 afección, de la forma de administración y del criterio del médico que prescribe. Por lo tanto, debido a la variabilidad de paciente a paciente, las dosis administradas anteriormente son una guía y el médico puede valorar las dosis del medicamento para lograr el tratamiento que el médico considere apropiado para el paciente. Al considerar el grado de tratamiento deseado, el médico debe equilibrar una variedad de factores, tales como la edad del paciente, la presencia de enfermedades preexistentes y la presencia de otras enfermedades.

35 **[0051]** Las composiciones proporcionadas por esta solicitud se pueden administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento mediante una variedad de vías convencionales de administración, incluyendo por vía oral, tópica, parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea o intramedular. Además, las composiciones pueden administrarse por vía intranasal, como un supositorio rectal, o usando una formulación "flash", es decir, permitiendo
40 que el medicamento se disuelva en la boca sin la necesidad de usar agua. Además, las composiciones pueden administrarse a un sujeto en necesidad de tratamiento mediante formas de dosificación de liberación controlada, suministro de fármaco específico del sitio, suministro de fármaco transdérmico, suministro de fármaco mediado por parche (activo/pasivo), mediante inyección estereotáctica o en nanopartículas.

45 **[0052]** Las composiciones se pueden administrar solas o en combinación con portadores, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Los portadores, vehículos, y diluyentes farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando las composiciones y los portadores, vehículos o
50 diluyentes farmacéuticamente aceptables se administran fácilmente en una variedad de formas de dosificación, tales como comprimidos, polvos, pastillas, jarabes, soluciones inyectables y similares. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para fines de administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen varios excipientes, tales como L-arginina, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio junto con varios disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes, tales
55 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 formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales apropiados para esto incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el principio activo esencial en los mismos puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales que dan
60 color 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 de fórmula I y fórmula II también pueden comprender un recubrimiento entérico que comprende varios excipientes, tal como es bien conocido en la técnica farmacéutica.

65

5 **[0053]** Para la administración parenteral, las soluciones de las composiciones se pueden preparar en (por ejemplo) aceite de sésamo o aceite de cacahuete, propilenglicol acuoso, o se pueden emplear en soluciones acuosas estériles. Dichas soluciones acuosas deberían tamponarse adecuadamente si fuera necesario y el dentado 30 líquido primero se volvería isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones 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 estándar conocidas por los expertos en la materia.

10 **[0054]** Las formulaciones, por ejemplo comprimidos, pueden contener, por ejemplo, de 10 a 100, de 50 a 250, de 150 a 500 mg, ó de 350 a 800 mg, por ejemplo, 10, 50, 100, 300, 500, 700, 800 mg de los compuestos de fórmula I y fórmula II descritas en el presente documento, por ejemplo, compuestos de fórmula I y fórmula II o sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula I.

15 **[0055]** En general, una composición, tal como se describe en el presente documento, se puede administrar por vía oral, o parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular). La administración tópica también puede indicarse, por ejemplo, cuando el paciente sufre 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.

20 **[0056]** La dosificación administrada dependerá de la identidad de la enfermedad neurológica; el tipo de huésped implicado, incluyendo su edad, salud y peso; el tipo de tratamiento concurrente, si lo hay; la frecuencia del tratamiento y la relación terapéutica.

25 **[0057]** De manera ilustrativa, 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.

30 **[0058]** Expresado en términos de concentración, un principio activo puede estar presente en las composiciones de la presente divulgación para uso localizado sobre el cutis, por vía intranasal, faringolaríngea, bronquial, intravaginal, rectal, u ocular en una concentración de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50% p/p de la composición; preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% p/p de la composición; y para uso parenteral en una concentración de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50% p/v de la composición y preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 20% p/v.

35 **[0059]** Las composiciones de la presente divulgación se presentan preferiblemente para administración a seres humanos y animales en formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, supositorios, soluciones o suspensiones parenterales estériles, soluciones o suspensiones no parenterales estériles, y soluciones o suspensiones orales y similares, que contienen cantidades adecuadas de un principio activo. Para la administración oral, se pueden preparar formas de dosificación unitarias sólidas o fluidas.

40 **[0060]** Tal como se describió anteriormente, el núcleo del comprimido contiene uno o más polímeros hidrófilos. Los polímeros hidrófilos adecuados incluyen, pero sin limitación, 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 sin limitación, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxisopropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxifenilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipentilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y sus mezclas. Los ejemplos de polialquilenglicoles adecuados incluyen, pero sin limitación, polietilenglicol. Los ejemplos de óxidos de polialquileo termoplásticos adecuados incluyen, pero sin limitación, poli(óxido de etileno). Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen, pero sin limitación, copolímero de metacrilato de potasio-divinilbenceno, polimetilmetacrilato, homopolímeros de ácido acrílico reticulado de alto peso molecular y copolímeros, tales como los disponibles comercialmente de Noveon Chemicals con el nombre comercial CARBOPOL™. Los ejemplos de hidrocoloides adecuados incluyen, pero sin limitación, alginatos, agar, goma guar, goma de algarrobbilla, carragenano kappa, carragenano iota, tara, goma 32 denta, tragacanto, pectina, goma xantana, goma gellan, maltodextrina, galactomanano, pustulano, laminarina, escleroglucano, goma 32 denta, inulina, pectina, gelatina, 32 denta, rhamosan, zooglan, metilano, quitina, ciclodextrina, quitosano y sus mezclas. Los ejemplos de arcillas adecuadas incluyen, pero sin limitación, 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 sin limitación, almidones hidrolizados con ácido, almidones hinchables, tales como almidón glicolato de sodio y derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de polímeros reticulados hinchables adecuados incluyen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona reticulada, agar reticulado y carboximetilcelulosa sódica reticulada, y mezclas de los mismos.

[0061] El portador puede contener uno o más excipientes adecuados para la formulación de comprimidos. Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen, pero sin limitación, cargas, adsorbentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, excipientes modificadores de la liberación, superdisgregantes, antioxidantes y mezclas de los mismos.

[0062] Los aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, aglutinantes secos, tales como polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa; aglutinantes húmedos, tales como polímeros solubles en agua, incluidos hidrocoloides, tales como acacia, alginatos, agar, goma guar, algarroba, carragenano, carboximetilcelulosa, tara, goma 32 denta, tragacanto, pectina, xantano, gellan, gelatina, maltodextrina, galactomanano, pustulano, laminarina, escleroglucano, inulina, 33 denta, rhamsan, zooglan, metilano, quitina, ciclodextrina, quitosano, polivinilpirrolidona, celulósicos, sacarosa y almidones; y mezclas de los mismos. Los disgregantes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidón glicolato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, almidones, celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

[0063] Los lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos de cadena larga y sus sales, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco, ceras, glicéridos y mezclas de los mismos. Los deslizantes adecuados incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio coloidal. Los excipientes modificadores de la liberación adecuados incluyen, pero sin limitación, materiales comestibles insolubles, polímeros dependientes de pH y mezclas de los mismos.

[0064] Los materiales comestibles insolubles adecuados para su uso como excipientes modificadores de la liberación incluyen, pero sin limitación, 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 sin limitación, etilcelulosa, alcoholes polivinílicos, acetato de polivinilo, 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 sin limitación, grasas, ésteres de ácidos grasos, fosfolípidos, ceras y mezclas de los mismos. Los ejemplos de grasas adecuadas incluyen, pero sin limitación, aceites vegetales hidrogenados, tales como, por ejemplo, manteca de cacao, aceite de almendra de palma 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 ácido graso adecuados incluyen, pero sin limitación, ésteres de ácido graso de sacarosa, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, glicerilbehenato, glicerilpalmitoestearato, glicerilmonoestearato, gliceriltriestearato, gliceriltrilaurilato, glicerilmiristato, Glyco Wax-932, glicéridos de lauroilmacrogol-32, glicéridos de estearoilmacrogol-32 y mezclas de los mismos. Los ejemplos de fosfolípidos adecuados incluyen fosfotidilcolina, fosfotidilserina, fosfotidilinositol, ácido fosfotídico y mezclas de los mismos. Los ejemplos de ceras adecuadas incluyen, pero sin limitación, cera de carnauba, cera de espermaceti, cera de abejas, cera de candelilla, cera de goma laca, cera microcristalina y cera de parafina; mezclas que contienen grasas, tales como chocolate y mezclas de los mismos. Los ejemplos de superdisgregantes incluyen, pero sin limitación, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio y povidona reticulada (crospovidona). En una realización, el núcleo de comprimido contiene hasta aproximadamente un 5 por ciento en peso de dicho superdisgregante.

[0065] Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero sin limitación, tocoferoles, ácido ascórbico, piro-sulfito de sodio, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado, ácido edético y sales 34 dentadas, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de conservantes incluyen, pero sin limitación, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico y ácido sórbico, y mezclas de los mismos.

[0066] En una realización, el recubrimiento de liberación inmediata tiene un grosor promedio de al menos 50 micras, tal como de aproximadamente 50 micras a aproximadamente 2500 micras; por ejemplo, de aproximadamente 250 micras a aproximadamente 1000 micras. En la realización, el recubrimiento de liberación inmediata se comprime habitualmente a una densidad de más de aproximadamente 0,9 g/cc, medida mediante el peso y el volumen de esa capa específica.

[0067] En una realización, el recubrimiento de liberación inmediata contiene una primera parte y una segunda parte, en el que al menos una de las partes contiene el segundo agente farmacéuticamente activo. En una realización, las partes contactan 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.

[0068] 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.

[0069] En una realización, la parte de recubrimiento exterior se prepara como una mezcla seca de los materiales antes de la adición al núcleo del comprimido recubierto. En otra realización, la parte de recubrimiento exterior incluye

una granulación seca, que incluye el agente farmacéuticamente activo.

5 **[0070]** Las formulaciones con diferentes mecanismos de liberación de fármacos descritos anteriormente podrían combinarse en una forma de dosificación final que contiene 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, geles, películas, recubrimientos, líquidos y partículas que pueden encapsularse, por ejemplo, en una cápsula de gelatina. En la técnica se conocen muchos procedimientos para preparar recubrimientos, cubrir o incorporar fármacos.

10 **[0071]** La dosificación de liberación inmediata, la unidad de la forma de dosificación, es decir, un comprimido, una pluralidad de perlas, gránulos o partículas que contienen fármaco, o una capa exterior de una forma de dosificación de núcleo recubierto, contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del activo agente con excipientes farmacéuticos convencionales. La unidad de dosificación de liberación inmediata puede estar o no recubierta, 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).

20 **[0072]** Las formulaciones de liberación prolongada generalmente se preparan como sistemas de difusión u osmótica, por ejemplo, tal como se describe en "Remington-The Science y Practice of Pharmacy", 20a. Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 2000). Un sistema de difusión típicamente consiste en uno de dos tipos de dispositivos, depósito y matriz, que son bien conocidos y están descritos en la técnica. Los dispositivos de matriz generalmente se preparan comprimiendo el fármaco con un portador polimérico de disolución lenta en forma de comprimido.

25 **[0073]** Una parte de liberación inmediata se puede añadir al sistema de liberación prolongada mediante la aplicación de una capa de liberación inmediata en la parte superior del núcleo de liberación prolongada; utilizando procesos de recubrimiento o compresión o en un sistema de unidades múltiples, tales como una cápsula que contiene perlas de liberación prolongada e inmediata.

30 **[0074]** Las formulaciones de dosificación de liberación retardada se crean recubriendo una forma de dosificación sólida con una película de un polímero que es insoluble en el ambiente ácido del estómago, pero soluble en el ambiente 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 usar como núcleo interno en una forma de dosificación de "núcleo recubierto", o una pluralidad de perlas, partículas o gránulos que contienen fármaco, para incorporar en un comprimido o cápsula.

35 **[0075]** Una forma de dosificación de liberación pulsada es una que imita un perfil de dosificación múltiple sin dosificación repetida y habitualmente permite al menos una reducción doble en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco presentado como una forma de dosificación convencional (por ejemplo, como una solución o forma de dosificación sólida convencional que libera el fármaco rápidamente). Un perfil de liberación pulsada se caracteriza por un período de tiempo sin liberación (tiempo de retraso) o liberación reducida seguido de liberación rápida del fármaco.

45 **[0076]** Cada forma de dosificación contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de agente activo. En una realización de formas de dosificación que imitan un perfil de dosificación dos veces al día, de aproximadamente 30% en peso % a 70 % en peso, preferiblemente de 40% en peso a 60 % en peso, de la cantidad total de agente activo en la forma de dosificación se libera en el pulso inicial y, en consecuencia, de aproximadamente 70% en peso a 3,0 % en peso, preferiblemente de 60% en peso a 40 % en peso, de la cantidad total de agente activo en la forma de dosificación se libera en el segundo pulso. Para las formas de dosificación que imitan el perfil de dosificación de 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, después de la administración.

55 **[0077]** Otra forma de dosificación contiene un comprimido 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 de dosificación, la unidad de dosificación de liberación inmediata contiene una pluralidad de perlas, gránulos, partículas que liberan el fármaco sustancialmente inmediatamente después de 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 el fármaco de aproximadamente 3 horas a 14 horas después de la administración oral para proporcionar una segunda dosis.

60 **[0078]** Para los propósitos de administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se pueden preparar soluciones acuosas o parcialmente acuosas, diluidas estériles (usualmente en aproximadamente 0,1% a 5% de concentración), por lo demás similares a las anteriores soluciones parenterales.

65

5 [0079] Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de uno o más compuestos de fórmula I y fórmula II u otros agentes activos son conocidos, o serán evidentes a la luz de esta divulgación, para los expertos en esta técnica. Para ejemplos de procedimientos de preparación de composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 19ª edición (1995).

10 [0080] Además, en ciertas realizaciones, las composiciones en cuestión de la presente solicitud pueden liofilizarse o someterse a otra técnica de secado apropiada, tal como secado por pulverización. Las composiciones en cuestión pueden administrarse una vez, o pueden dividirse en varias dosis más pequeñas para administrarse a intervalos de tiempo variables, dependiendo en parte de la velocidad de liberación de las composiciones y la dosificación deseada.

15 [0081] Las formulaciones útiles en los procedimientos proporcionados en el presente documento incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, en aerosol y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de una composición en cuestión que puede combinarse con un material portador para producir una dosis única puede variar dependiendo del sujeto a tratar y el modo particular de administración.

20 [0082] Los procedimientos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar las composiciones en cuestión con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima una composición en cuestión con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos y, a continuación, si es necesario, moldeando el producto.

25 [0083] Los compuestos de fórmula I y fórmula II que se describen en el presente documento se pueden administrar en formulaciones de inhalación o en aerosol. Las formulaciones de inhaladores o aerosoles 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, 0,005-90% p/p, por ejemplo 0,005-50%, 0,005-5% p/p, o 0,01-1,0% p/p, de medicamento en relación con el peso total de la formulación.

30 [0084] En las formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición en cuestión se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extensores, 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, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardadores de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, acetil alcohol 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 cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

35 [0085] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de las composiciones en cuestión, las formas de dosificación 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 tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

40 [0086] Las suspensiones, además de las composiciones en cuestión, pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

45 [0087] Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando una composición en cuestión con uno o más portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios, o un salicilato, que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirá en la cavidad corporal adecuada y liberará el compuesto o compuestos encapsulados y composición o composiciones. Las formulaciones

que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen dichos portadores que se conocen en la técnica como apropiados.

5 **[0088]** Las formas de dosificación para la administración transdérmica incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. Una composición en cuestión puede mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propelente que pueda ser necesario. Para la administración transdérmica, los complejos pueden incluir grupos lipofílicos e hidrofílicos para lograr la solubilidad en agua y las propiedades de transporte deseadas.

10 **[0089]** Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de las composiciones en cuestión, 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 en cuestión, 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.

15 **[0090]** Los procedimientos para suministrar una composición o composiciones a través de un parche transdérmico son conocidos en la técnica. Ejemplos de parches y procedimientos de suministro de parches se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6.974.588, 6.564.093, 6.312.716, 6.440.454, 6.267.983, 6.239.180 y 6.103.275.

20 **[0091]** En otra realización, un parche transdérmico puede comprender: una lámina de sustrato que comprende una película de material compuesto formada por una composición de resina que comprende 100 partes en peso de un material compuesto de cloruro de polivinilo-poliuretano, y de 2-10 partes en peso de un copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno, una primera capa adhesiva en una cara de la película compuesta, y una película de tereftalato de polialquileno adherida a la cara 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 procedimiento para la fabricación de la lámina de sustrato mencionada anteriormente comprende preparar la composición de resina anterior, moldear la composición de resina en una película compuesta mediante un proceso de calendario, y a continuación adherir una película de tereftalato de polialquileno en una cara de la película compuesta por medio de un adhesivo 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.

25 **[0092]** 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 administrar la dosis clínica requerida.

30 **[0093]** Los parches transdérmicos pueden ser pasivos o activos. Los sistemas de administración transdérmica pasiva de fármacos actualmente disponibles, tales como los parches de nicotina, estrógenos y nitroglicerina, suministran fármacos de molécula pequeña. Muchos de los fármacos de proteínas y péptidos de nuevo desarrollo son demasiado grandes para administrarse a través de parches transdérmicos pasivos y pueden administrarse utilizando tecnología, tal como la asistencia eléctrica (iontoforesis) para fármacos de moléculas grandes.

35 **[0094]** La iontoforesis es una técnica empleada para mejorar 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 de Estados Unidos N° 5.080.646 de Theeuwes. Los principales mecanismos por los cuales la iontoforesis mejora 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 tiene lugar 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.

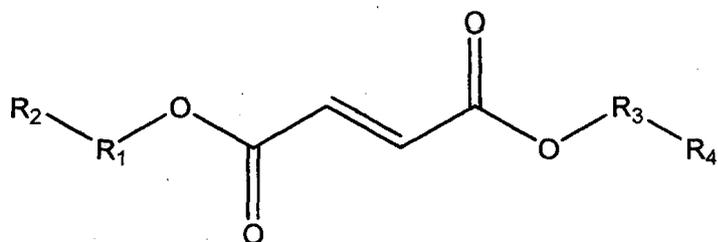
40 **[0095]** En algunos casos, puede ser deseable administrar en forma de un kit, puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas, tal como una botella dividida o un paquete de papel de aluminio dividido. Habitualmente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea la titulación de los componentes individuales de la combinación por el médico que prescribe.

45 **[0096]** Un ejemplo de dicho kit es un envase denominado blíster. Los envases blíster son bien conocidos en la

industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria (comprimidos, cápsulas y similares). Los blísteres generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierto con una lámina de un material plástico que puede ser transparente.

5 **[0097]** Los procedimientos y composiciones para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Entre otras cosas, en el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar la esclerosis múltiple, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I:

10



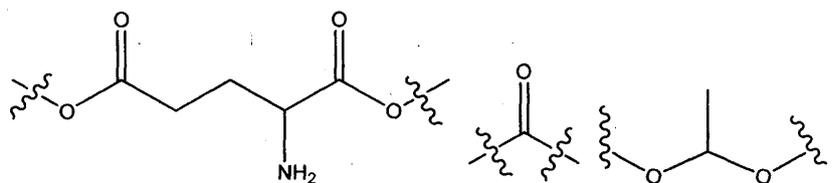
15

Fórmula I

20

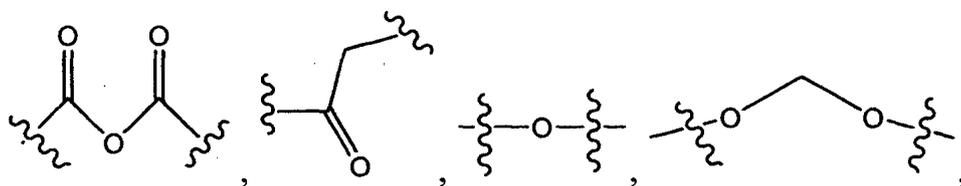
en la que,
 R^1, R^3 representan cada uno independientemente $-CH_3CO-$, acetilo, D, H, CD_3CO- ,

25



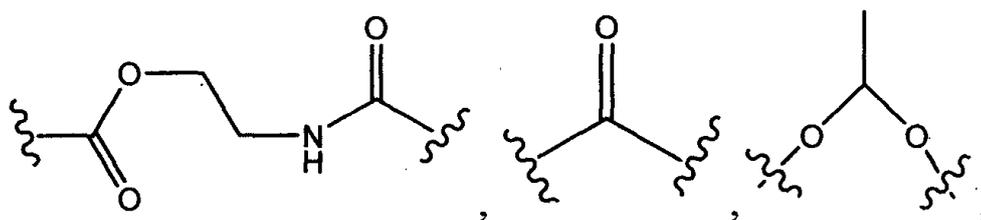
30

35



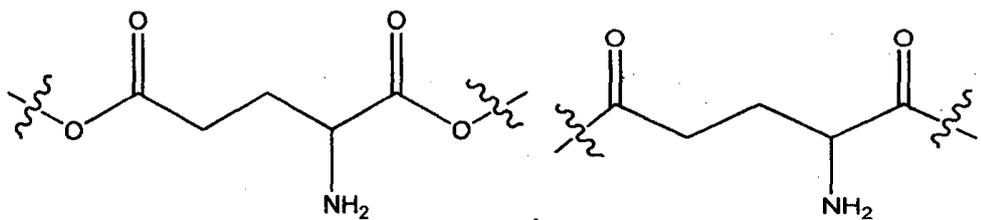
40

45

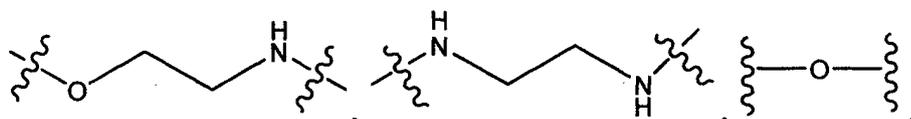


50

55

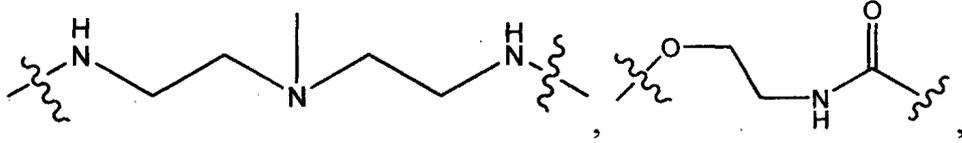


60



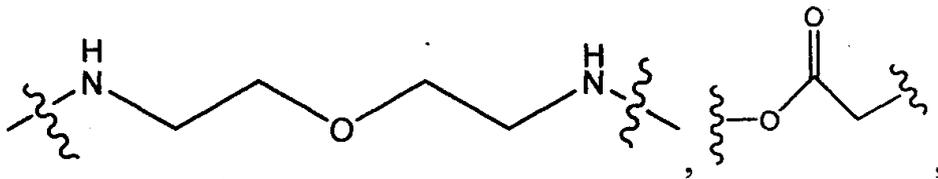
65

5



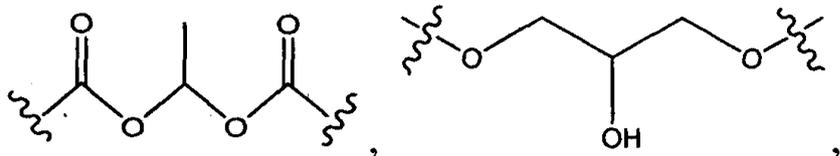
10

15



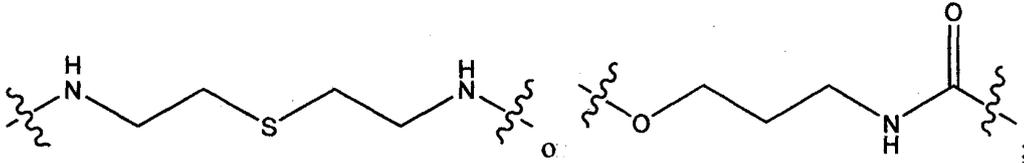
20

25



30

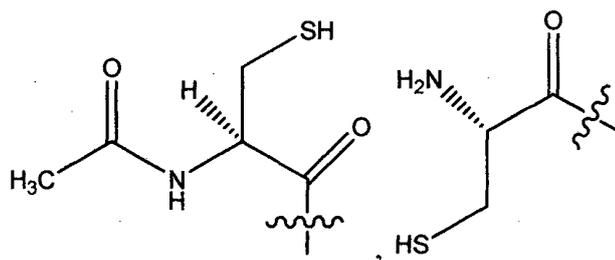
35



40

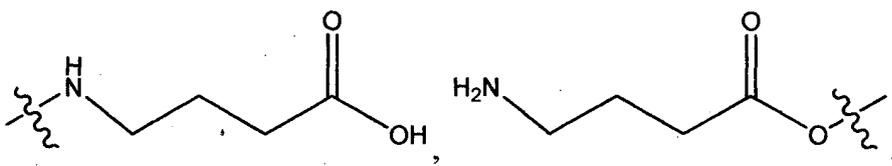
R², R⁴ cada uno representa independientemente H, D,

45



50

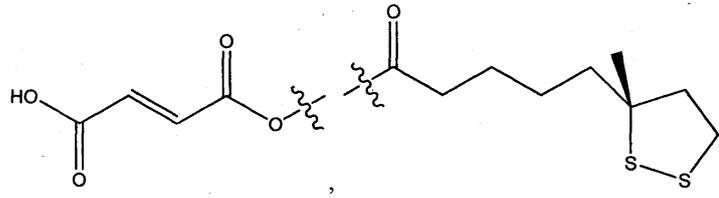
55



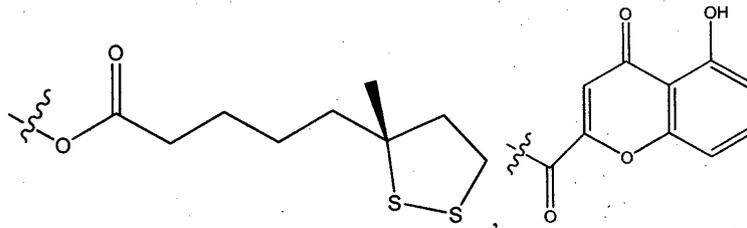
60

65

5



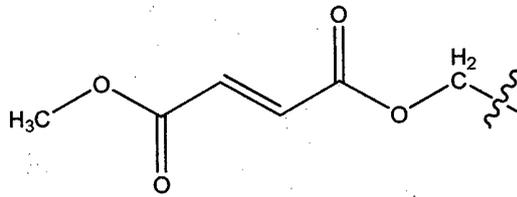
10



15

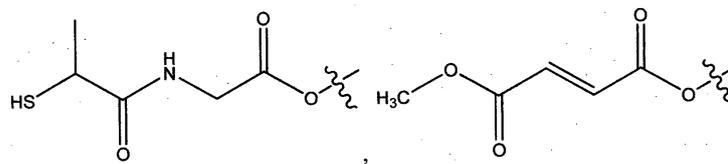
20

25

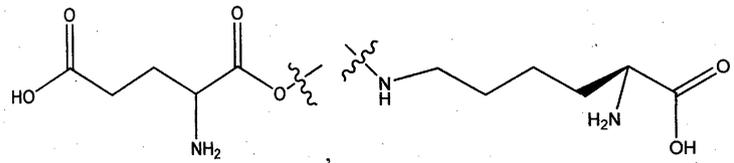


30

35

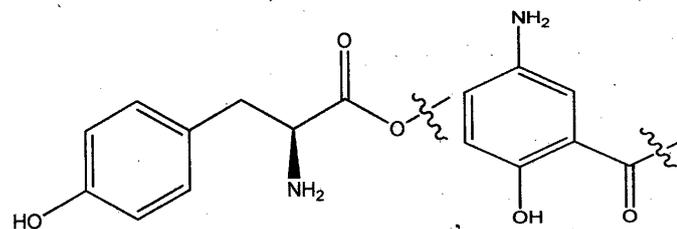


40

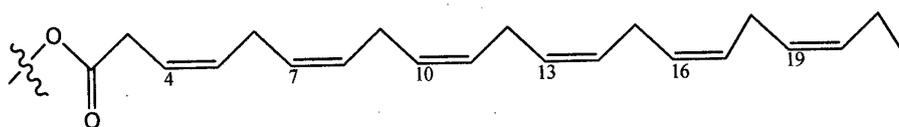


45

50



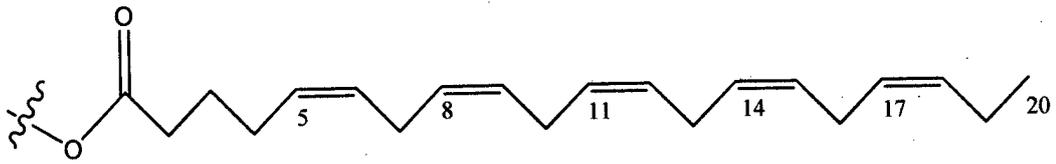
55



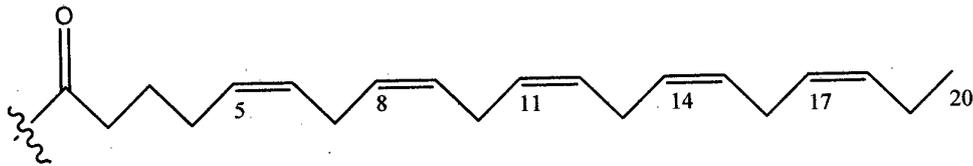
60

65

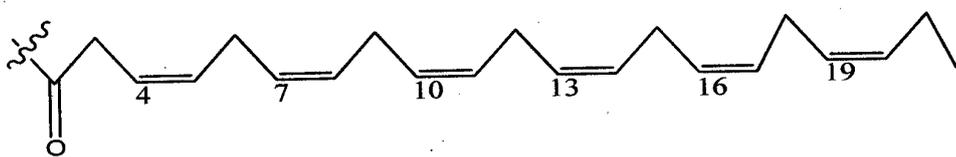
5



10

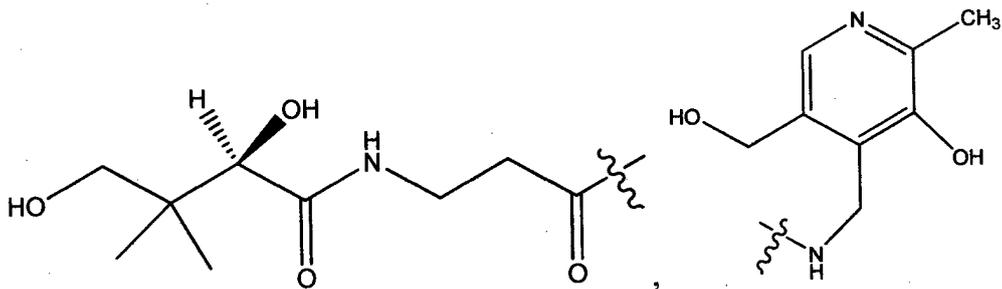


20



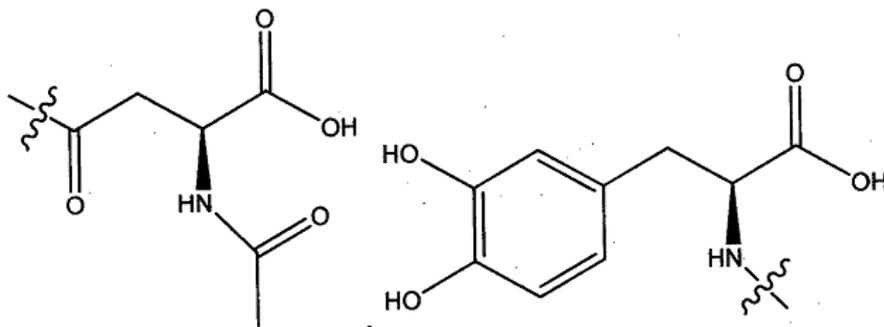
25

30



35

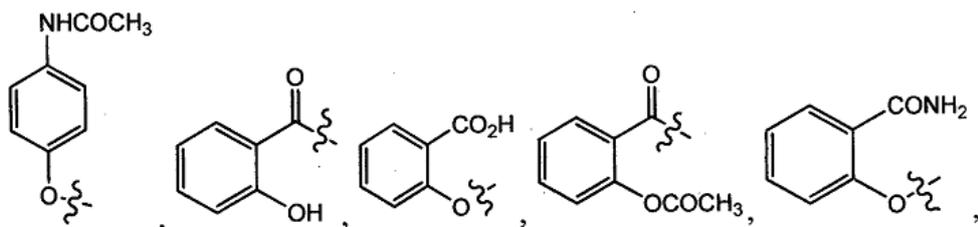
40



45

50

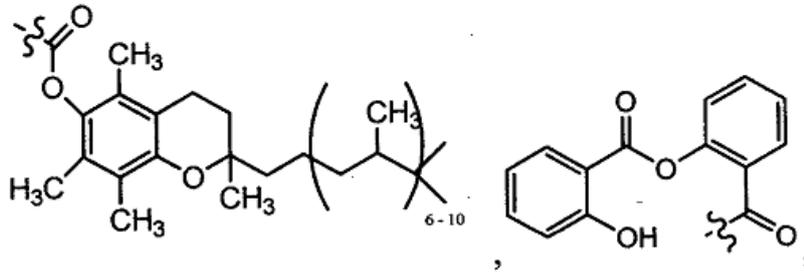
55



60

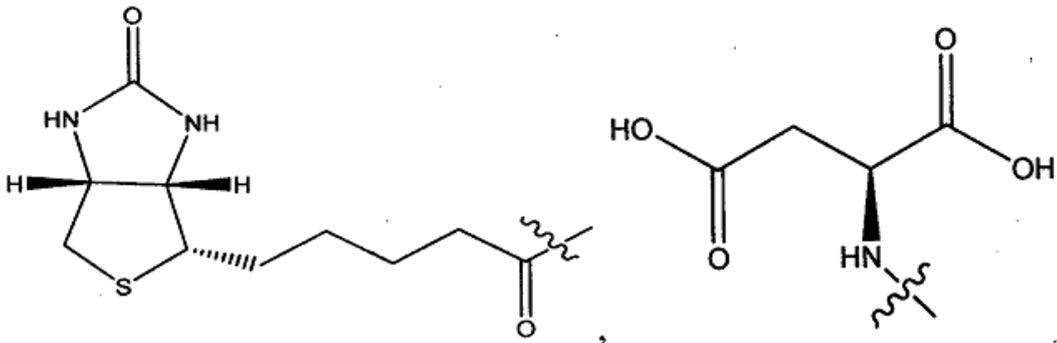
65

5



10

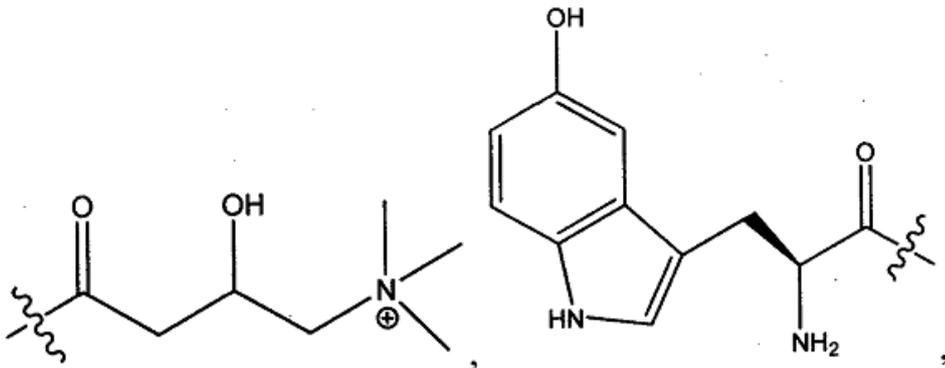
15



20

25

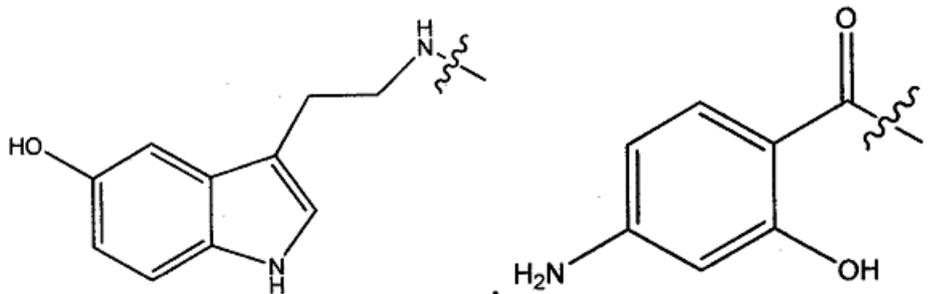
30



35

40

45

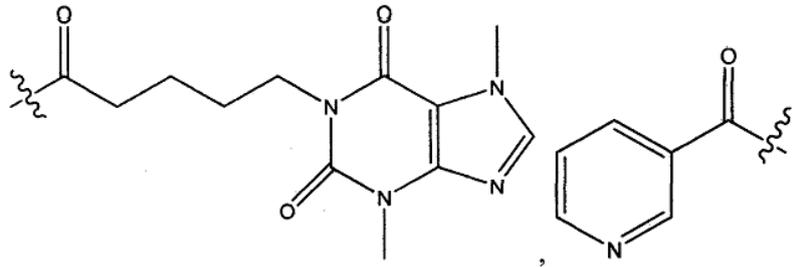


55

60

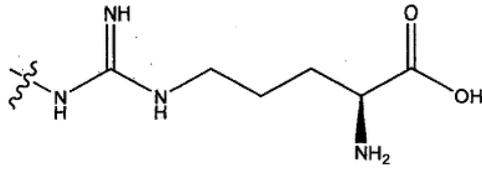
65

5



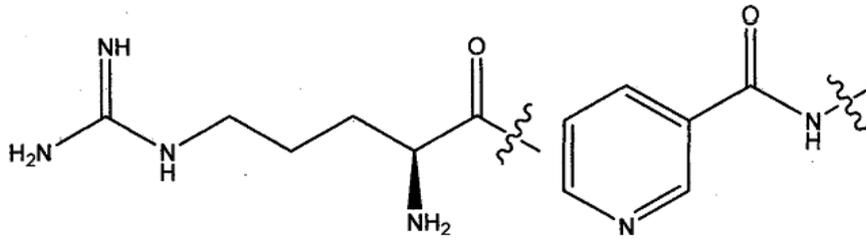
10

15



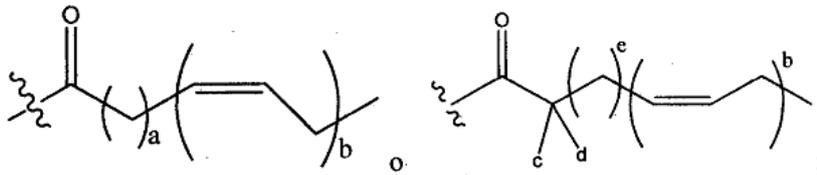
20

25



30

35



40

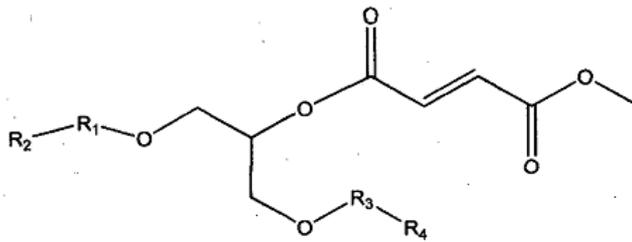
a es independientemente 2, 3 o 7;
 cada b es independientemente 3, 5 o 6;
 e es independientemente 1, 2 o 6;
 c y d son cada uno independientemente H, D, -OH, OD, alquilo C₁-C₆, -NH₂ o -COCH₃.

45

[0098] Por consiguiente, en otro aspecto, los procedimientos y composiciones para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Entre otras cosas, en el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar la esclerosis múltiple, que comprende administrar a un paciente en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula II:

50

55



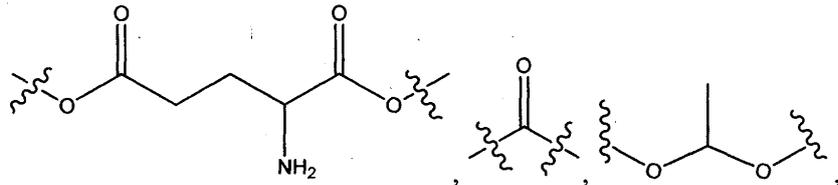
60

Formula II

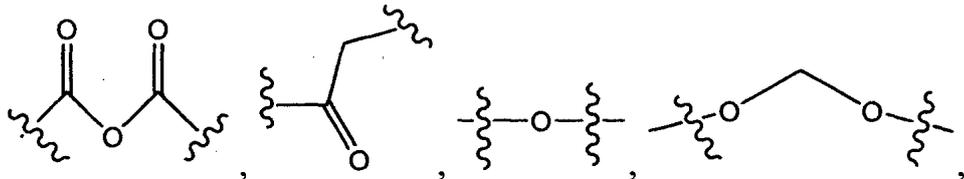
65

en la que
 R¹, R³ representan cada uno independientemente H, D,

5

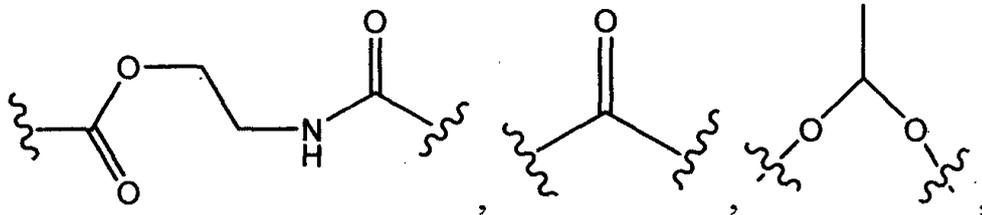


10



15

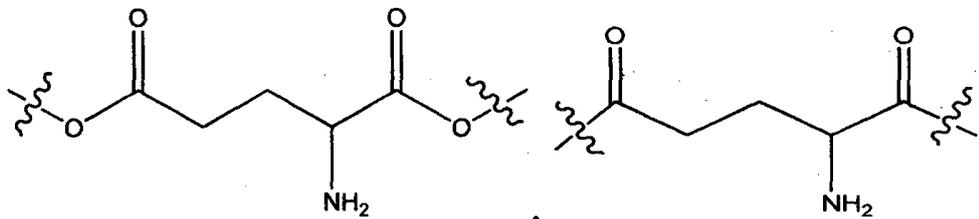
20



25

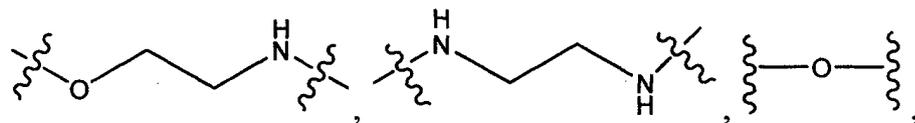
30

35

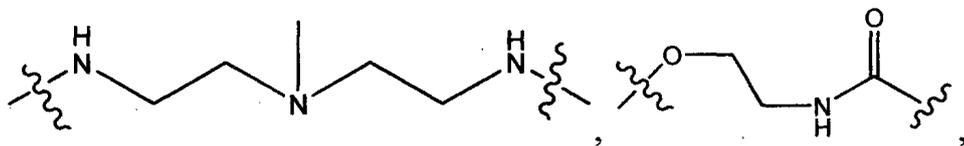


40

45

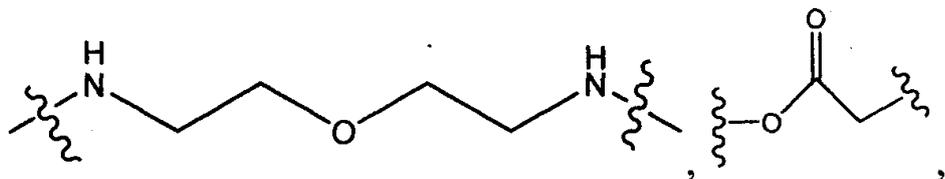


50



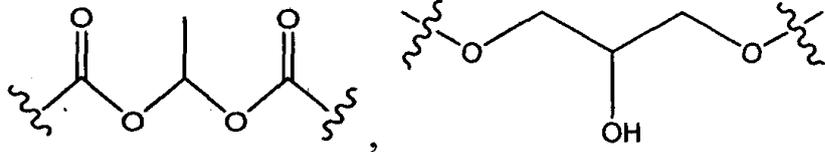
55

60



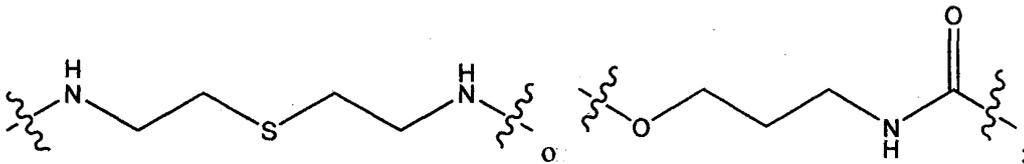
65

5



10

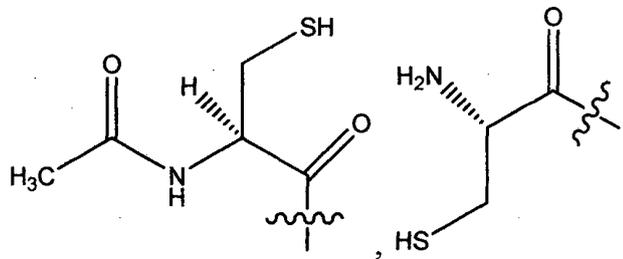
15



20

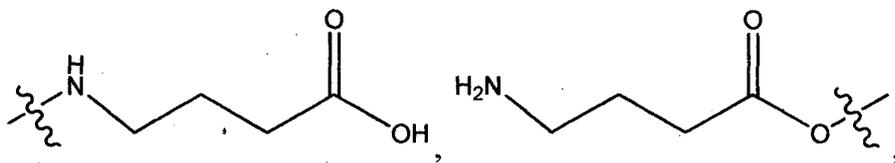
R², R⁴ cada uno representa independientemente D, CH₃CO, CD₃CO

25



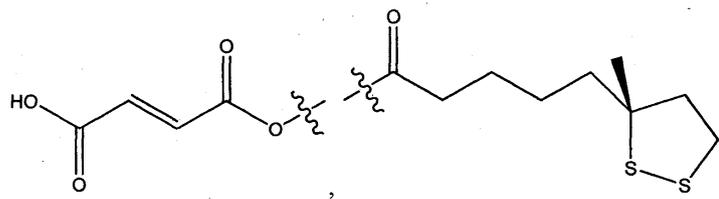
30

35



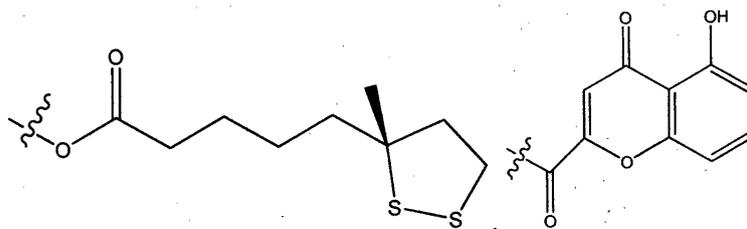
40

45



50

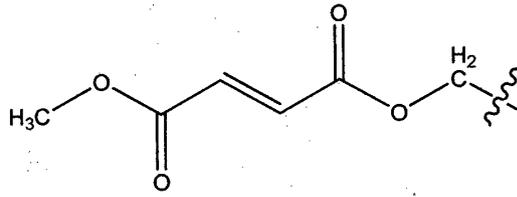
55



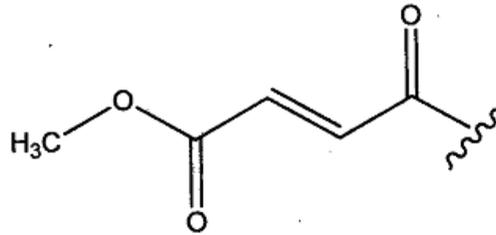
60

65

5

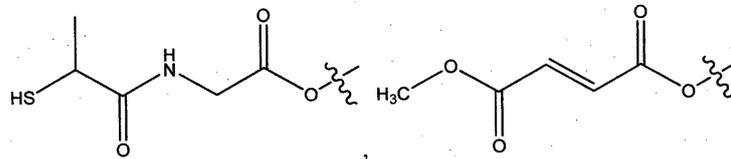


10



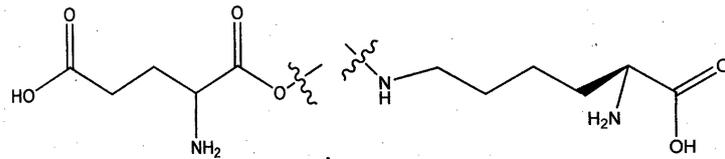
15

20



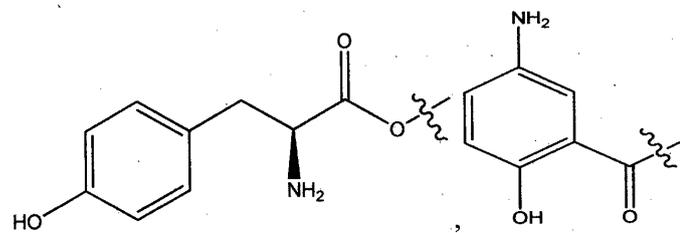
25

30



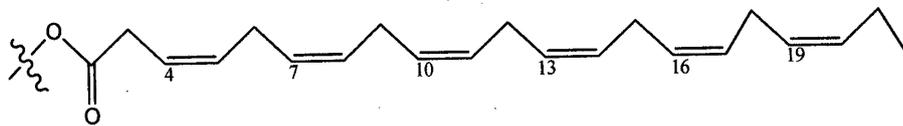
35

40



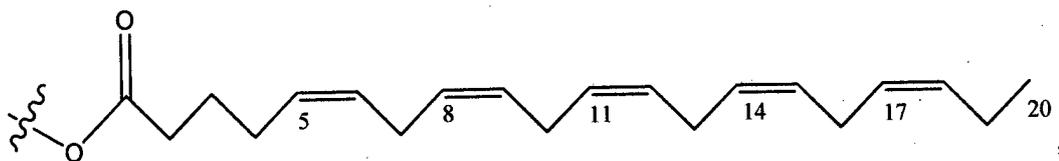
45

50



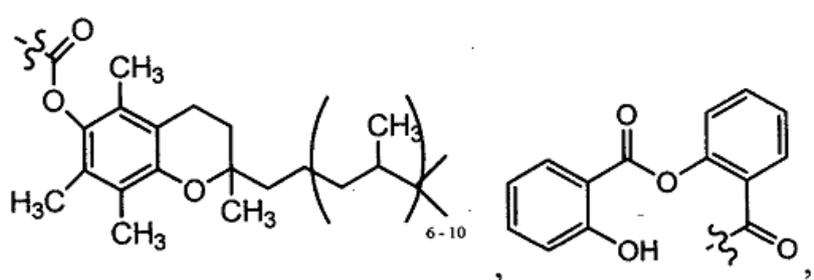
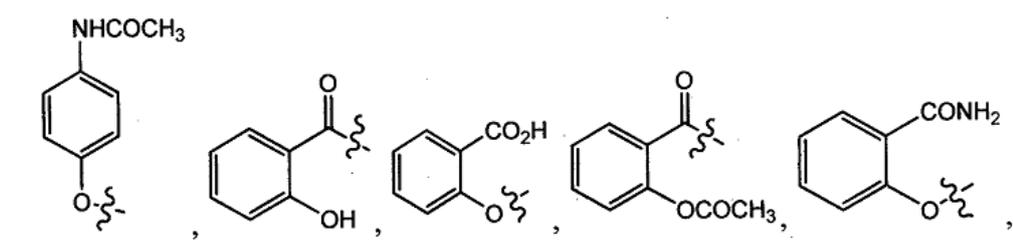
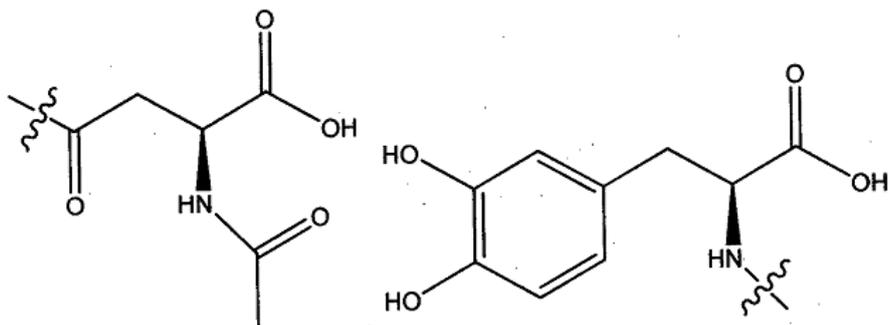
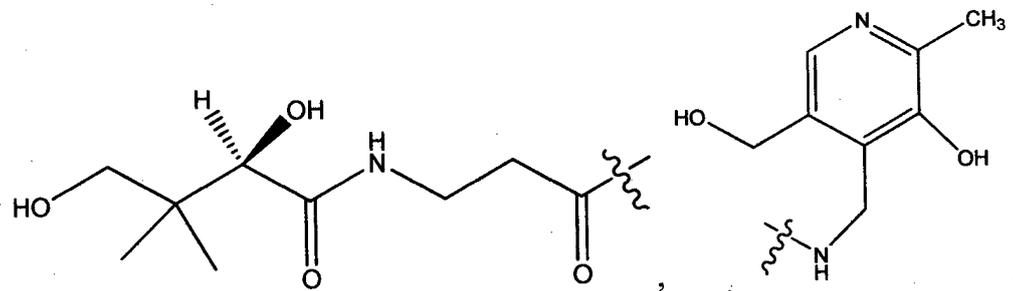
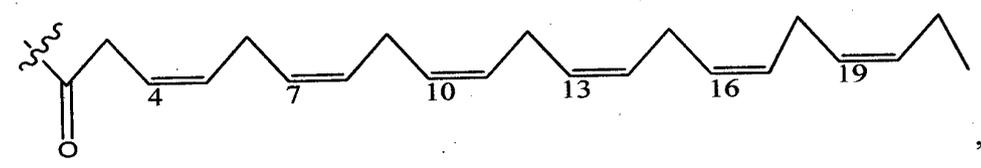
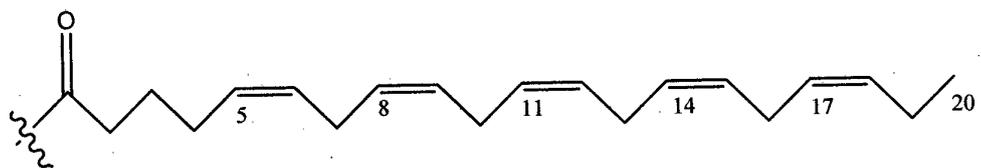
55

60

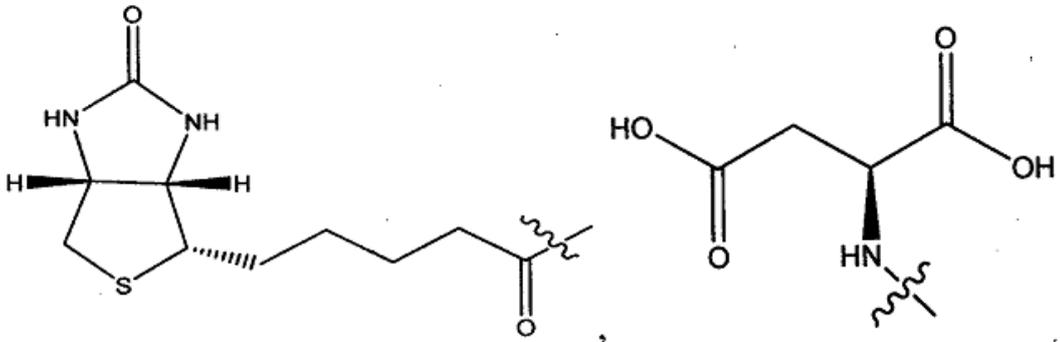


65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



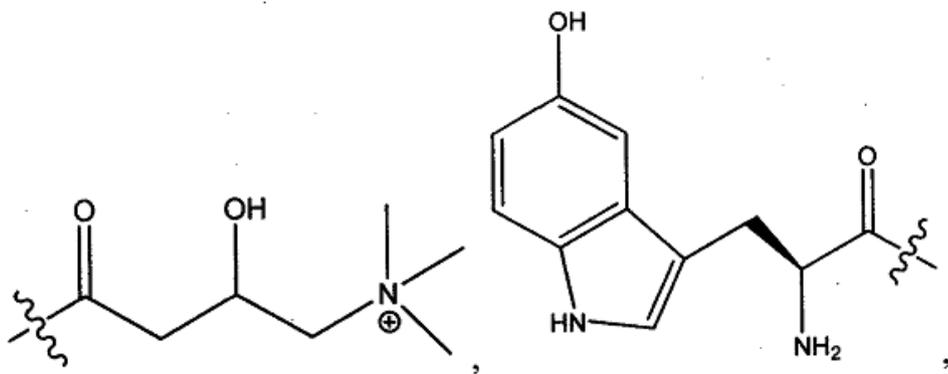
5



10

15

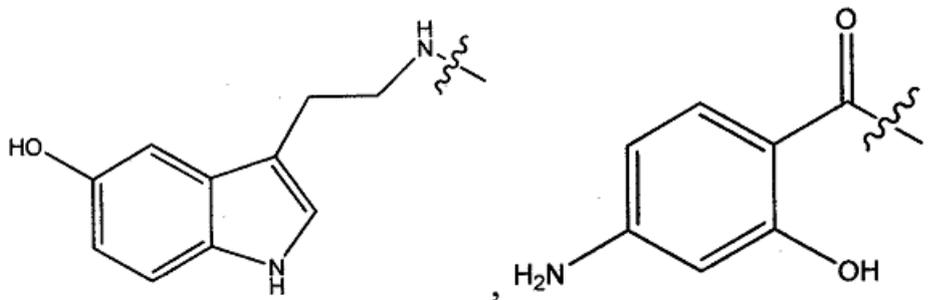
20



25

30

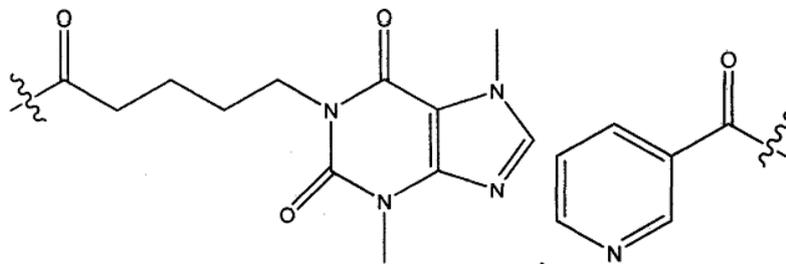
35



40

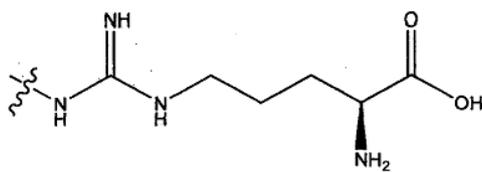
45

50

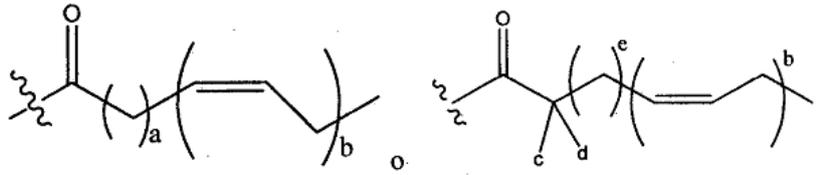
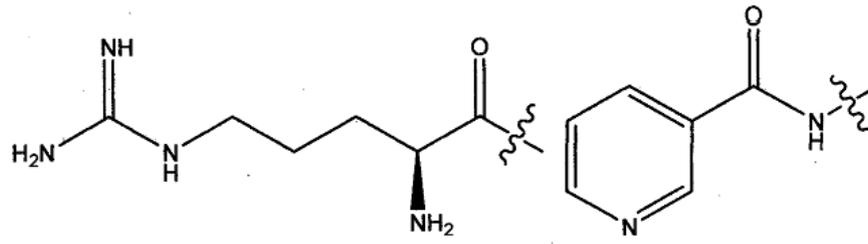


55

60



65



- 20 a es independientemente 2, 3 o 7;
 cada b es independientemente 3, 5 o 6;
 e es independientemente 1, 2 o 6;
 c y d son cada uno independientemente H, D, -OH, OD, alquilo C₁-C₆, -NH₂ o -COCH₃.

25 **PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN**

[0099] Los ejemplos de rutas sintéticas útiles para preparar compuestos de fórmula II se exponen en el ejemplo a continuación y se generalizan en el esquema 1:

30

35

40

45

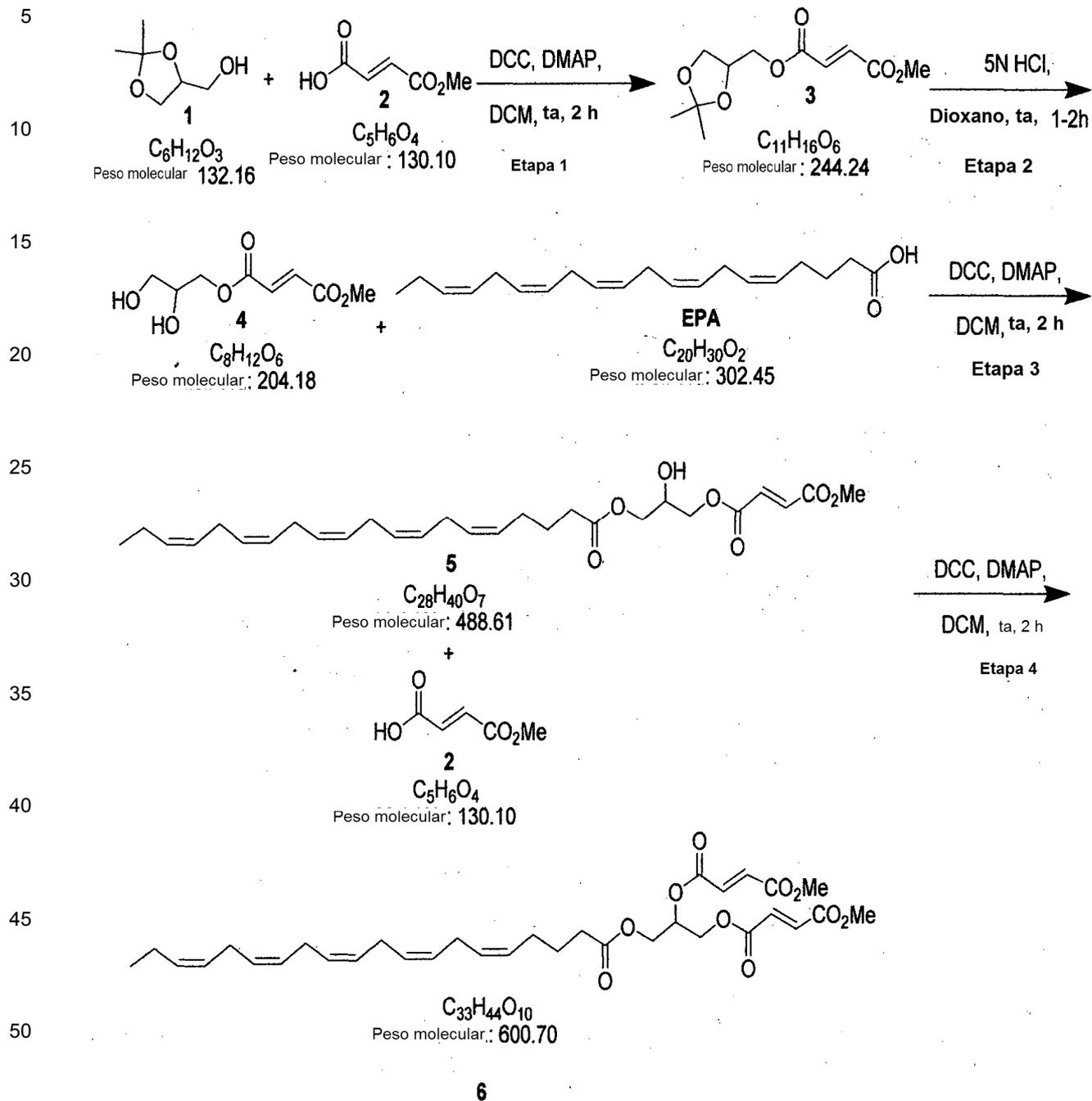
50

55

60

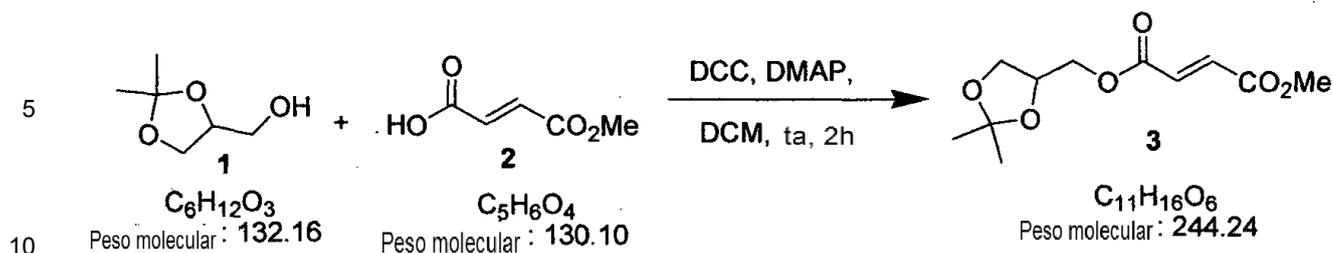
65

Esquema 1



Etapa-1: Síntesis del compuesto 3:

[0100]

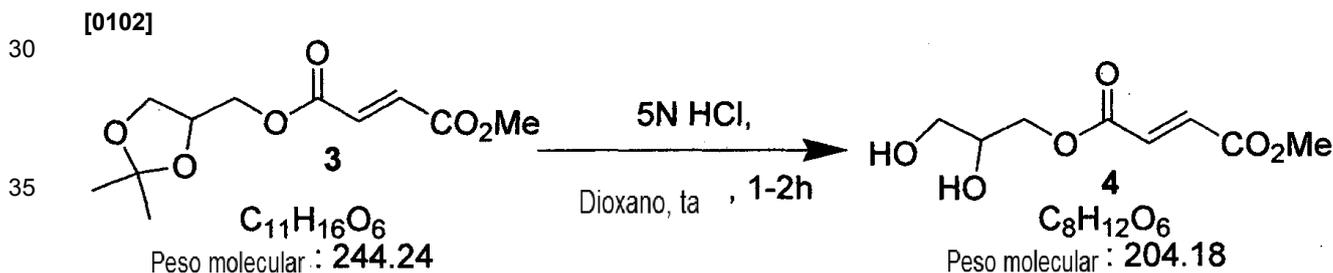


15 **[0101]** A una solución de INT-1 (30 g, 0,22 mol), INT-2 (38 g, 0,29 mol), DMAP (26 g, 0,22 mol) en diclorometano (200 ml) se añadió gota a gota la solución de DCC (50 g, 0,24 mol) en diclorometano (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2-3 h a 25 °C. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el subproducto de DCU y se lavó el lecho con diclorometano (2 x 20 ml). El filtrado recogido se lavó con agua DM (1 x 150 ml), solución de ácido clorhídrico al 5% (1 x 50 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (1 x 100 ml), se lavó con solución de salmuera al 10% (1 x 50 ml). La capa orgánica recogida se secó (Na₂SO₄ anh.), se filtró y se destiló a presión reducida a 40-45 °C. El crudo se disolvió en hexano (600 ml), se filtró inmediatamente para eliminar las impurezas insolubles (DCU). El filtrado recogido se concentró a presión reducida hasta un volumen mínimo (~ 50-100 ml). El producto filtrado y el lecho se lavaron con hexano (2 x 50 ml), el producto se secó al aire a 35-40 °C para proporcionar INT-3 (40 g, 74%) como un polvo blanquecino.

20

25

Etapa 2: Síntesis del compuesto 4:



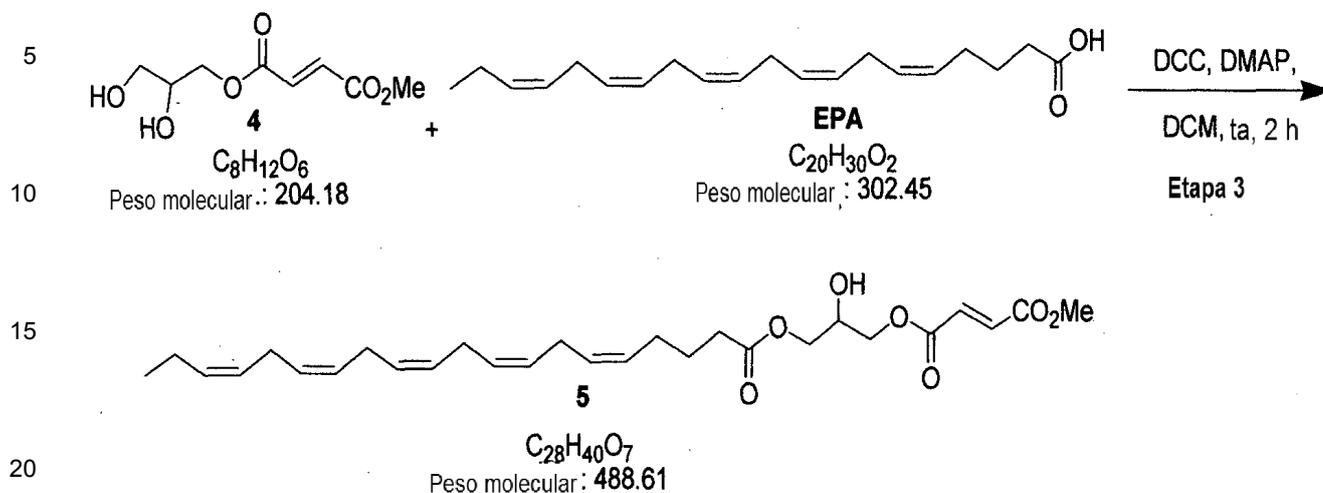
45 **[0103]** A una solución de INT-3 (20 g, 0,08 mol) en dioxano (100 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 5N (100 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 25 °C y el progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después de que el material de partida se consumiera por completo, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de carbonato de sodio sólido hasta que el pH fue básico (~pH 8) y la masa en crudo se filtró para eliminar los materiales inorgánicos. El filtrado se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida a 40-45 °C. El residuo bruto se agitó en di-isopropil éter (100 ml) durante 4-6 h y la suspensión se filtró. El producto aislado se secó al aire a 40-50 °C para proporcionar INT-4 (10 g, 60%) como un sólido blanquecino.

50

Etapa 3: Síntesis del compuesto 5:

55 **[0104]**

60



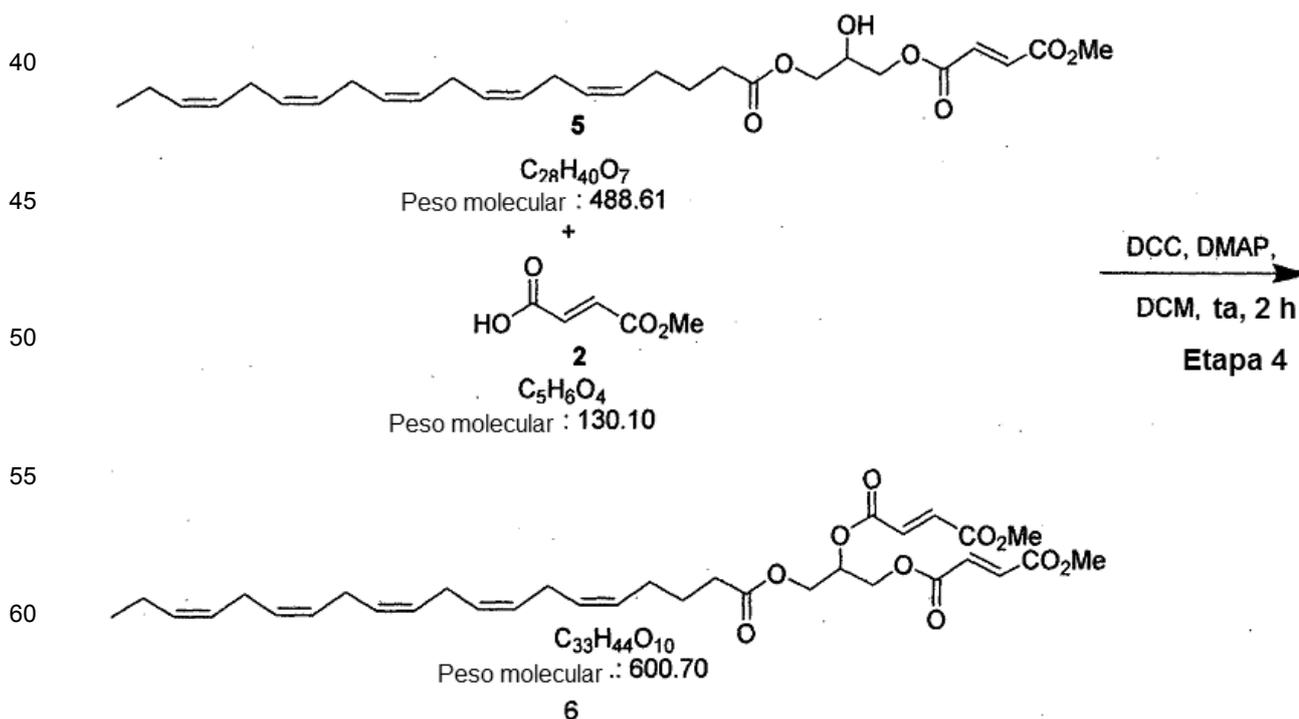
25

30

[0105] A una solución de INT-4 (10 g, 0,04 mol), EPA (16,2 g, 0,05 mol), DMAP (2,9 g, 0,02 mol) en diclorometano (400 ml) se le añadió la solución de DCC (10,9 g, 0,05 mol) en diclorometano (100 ml) en atmósfera de nitrógeno a 25 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1-2 h a 25 °C. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el subproducto DCU y se lavó el lecho con diclorometano (2 x 25 ml). El filtrado recogido se lavó con agua DM (1 x 150 ml), solución de ácido clorhídrico al 5% (1 x 50 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (1 x 100 ml), se lavó con solución de salmuera al 10% (1 x 50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida a 40-45 °C. El crudo se purificó pasando sobre una columna de gel de sílice (malla 60-120) eluyendo con acetato de etilo: hexano al 15-20% para proporcionar INT-5 (11 g, 46%).

Etapa 4: Síntesis del compuesto 6:

35 [0106]



5 [0107] A una solución de INT-5 (11 g, 24 mmol), MMF (3,8 g, 29 mmol), DMAP (2,9 g, 24 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadió la solución de DCC (4,9 g, 24 mmol) en diclorometano (30 ml) en atmósfera de nitrógeno a 25 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1-2 h a 25 °C. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el subproducto DCU y se lavó el lecho con diclorometano (2 x 15 ml). El filtrado recogido se lavó con agua DM (1 x 100 ml), solución de ácido clorhídrico al 5% (1 x 25 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (1 x 25 ml), se lavó con solución de salmuera al 10% (1 x 25 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida a 40-45 °C. El crudo se purificó pasando sobre una columna de gel de sílice (malla 60-120) eluyendo con acetato de etilo:hexano al 10-13% para proporcionar el compuesto final 6 (10 g, 73%).

10 [0108] El término "muestra" se refiere a una muestra de un fluido corporal, a una muestra de células separadas o a una muestra de un tejido o un órgano. Las muestras de fluidos corporales pueden obtenerse mediante técnicas bien conocidas e incluyen, preferiblemente, muestras de sangre, plasma, suero u orina, más preferiblemente, muestras de sangre, plasma o suero. Se pueden obtener muestras de tejidos u órganos de cualquier tejido u órgano mediante, por ejemplo, una biopsia. Se pueden obtener células separadas de los fluidos corporales o de los tejidos u órganos mediante técnicas de separación, tales como la centrifugación o clasificación celular.

EQUIVALENTES

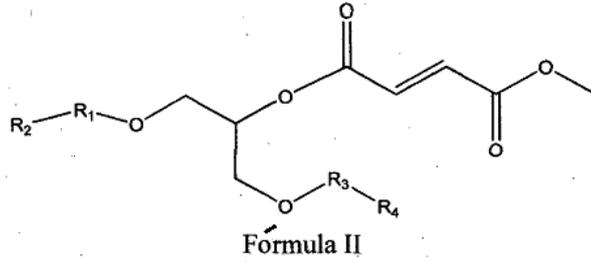
20 [0109] La presente divulgación proporciona, entre otras cosas, composiciones y procedimientos para tratar la esclerosis múltiple y sus complicaciones. Si bien se han discutido realizaciones específicas de la divulgación en cuestión, la memoria anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de los sistemas y procedimientos del presente documento serán evidentes para los expertos en la materia tras la revisión de esta memoria.

25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula II:

5



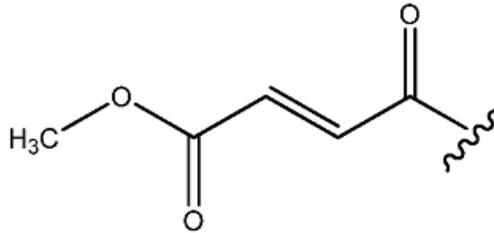
10

15

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo;
 en la que,
 R₁ y R₃ están cada uno independientemente ausentes;
 R₂ es

20

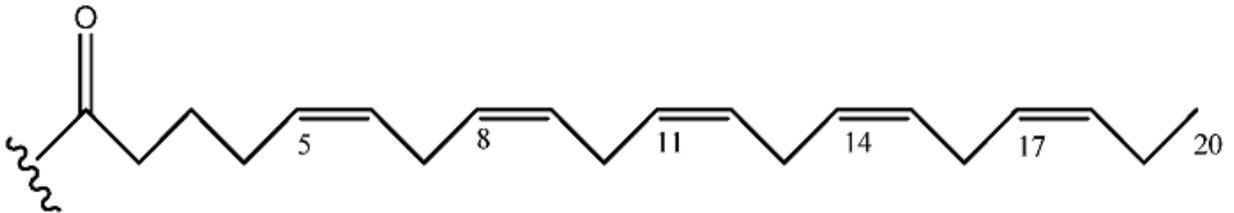
25



30

y
 R₄ se selecciona entre

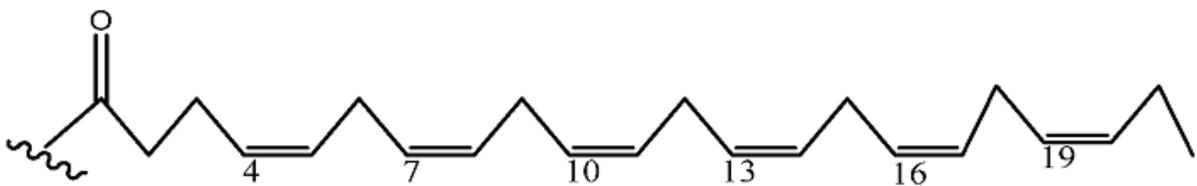
35



40

45

y



50

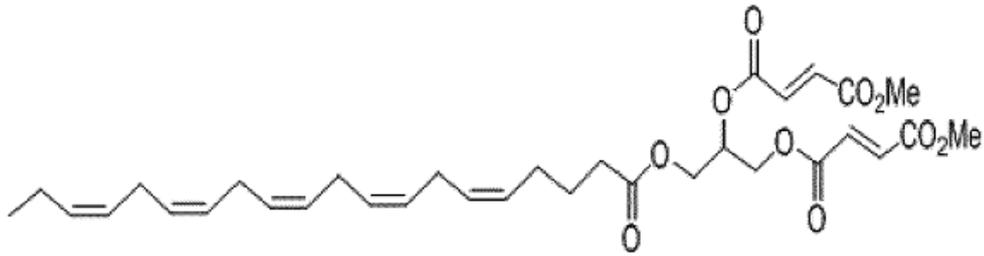
55

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la estructura química de:

60

65

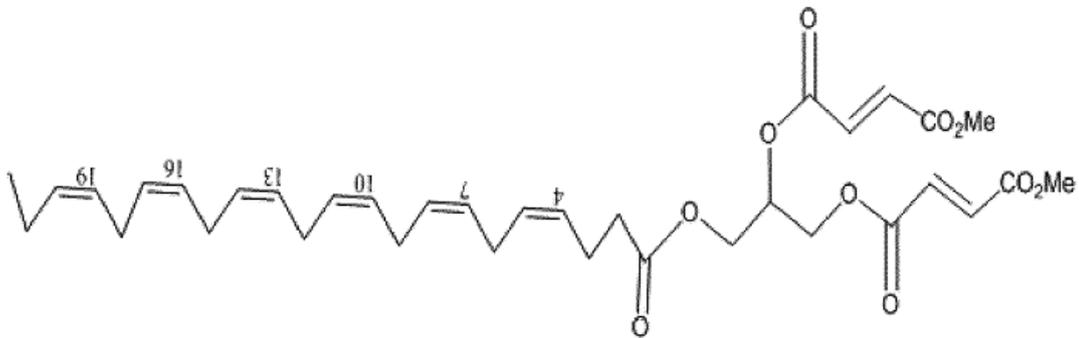
5



10

3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la estructura química de:

15



20

25

30

4. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

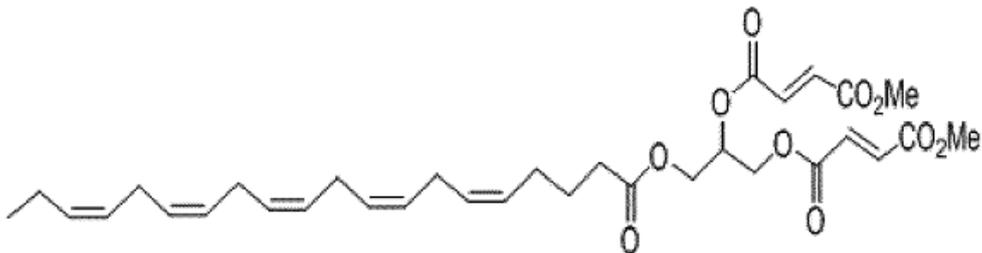
35

5. Composición farmacéutica, según la reivindicación 4, en la que dicha composición farmacéutica se formula con una cantidad eficaz de compuesto de la reivindicación 1 para administración oral, administración transmucosa, administración tópica, administración parenteral, administración intravenosa, administración subdérmica, administración rectal, administración bucal o administración transdérmica.

40

6. Composición farmacéutica, según la reivindicación 4, en la que el compuesto de la reivindicación 1 tiene la estructura química de:

45

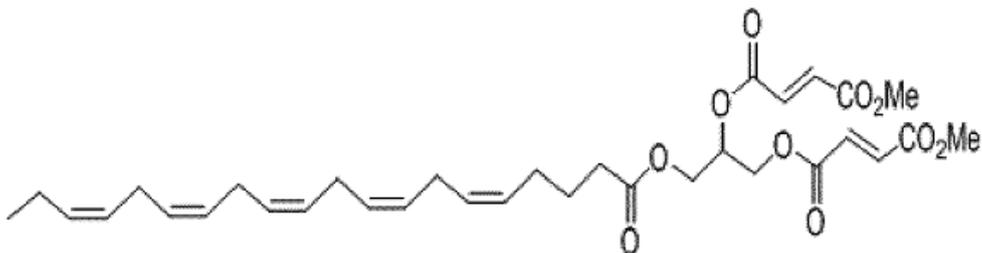


50

55

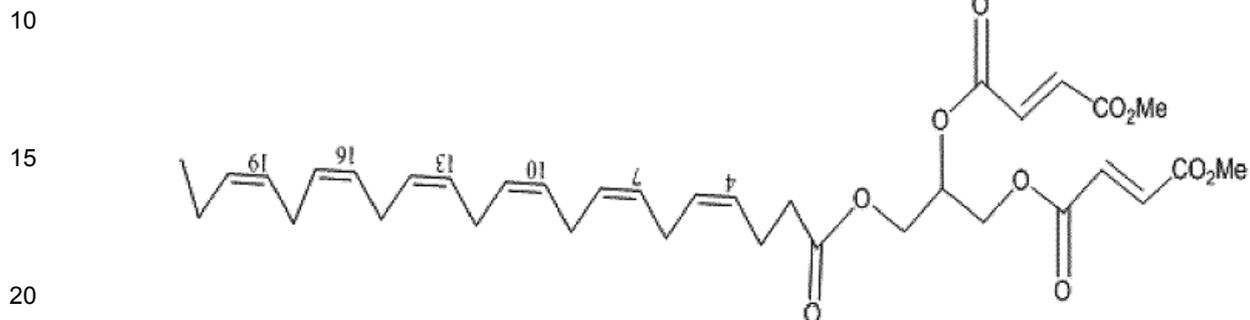
en la que dicha composición farmacéutica se formula con una cantidad eficaz de compuesto que tiene la estructura química de:

60

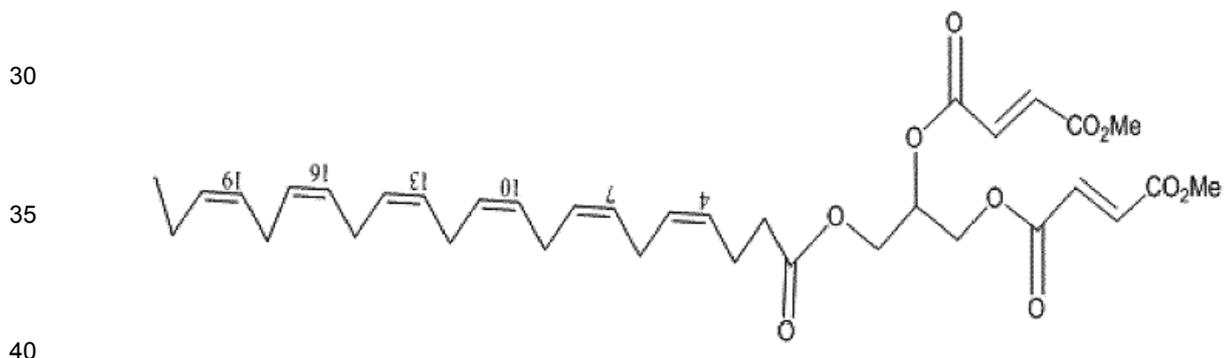


para administración oral, administración transmucosa, administración tópica, administración parenteral, administración intravenosa, administración subdérmica, administración rectal, administración bucal o administración transdérmica.

- 5 7. Composición farmacéutica, según la reivindicación 4, en la que el compuesto de la reivindicación 1 tiene la estructura química de:



- 25 en la que dicha composición farmacéutica se formula con una cantidad eficaz de compuesto que tiene la estructura química de:



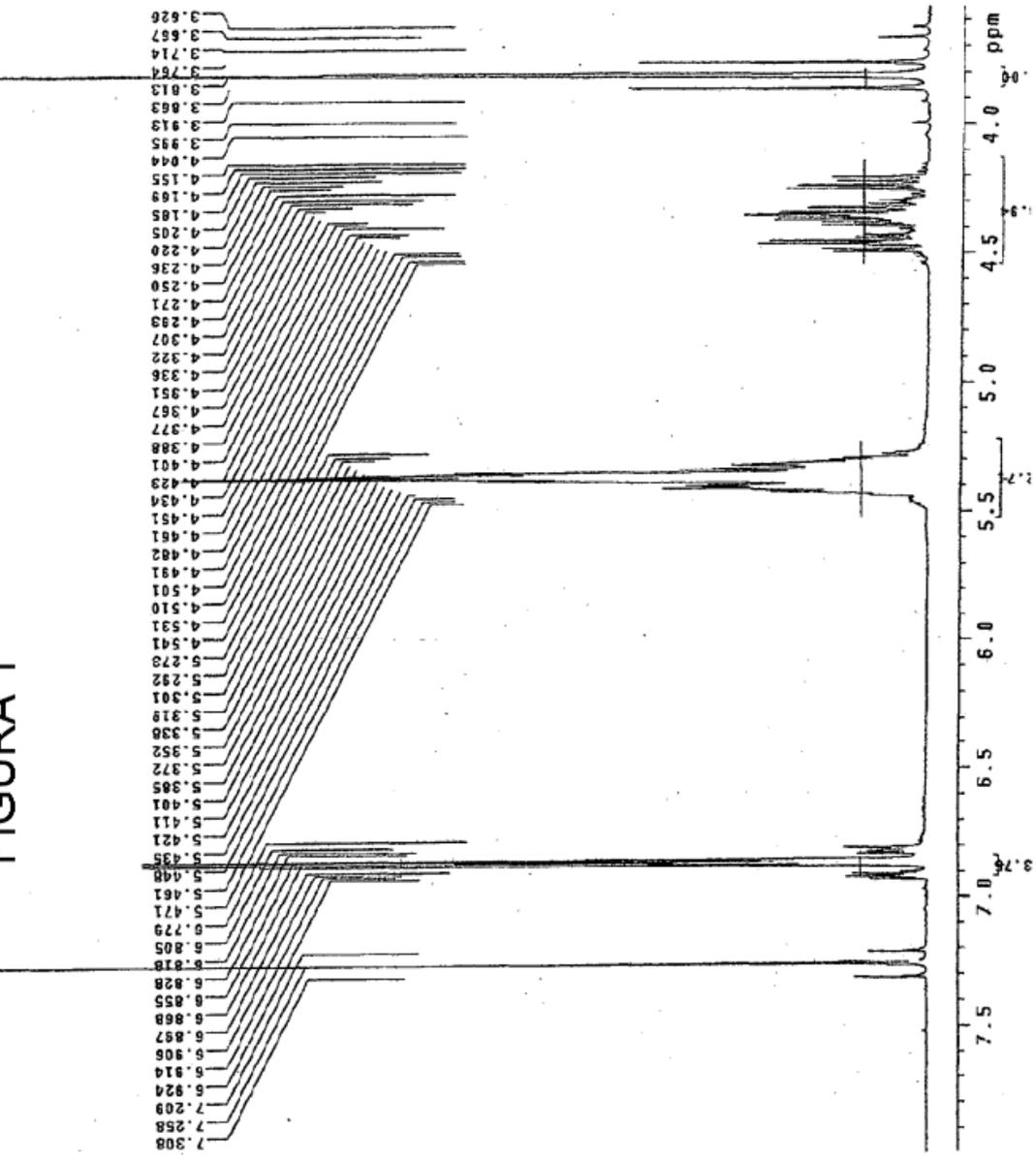
- 45 para administración oral, administración transmucosa, administración tópica, administración parenteral, administración intravenosa, administración subdérmica, administración rectal, administración bucal o administración transdérmica.

8. Compuesto de la reivindicación 1 o composición de la reivindicación 4, para usar en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple, psoriasis y enfermedades inflamatorias.

- 50 9. Compuesto o composición para usar, según la reivindicación 8, en los que el compuesto de la reivindicación 1 es el compuesto de la reivindicación 2 o la composición de la reivindicación 4 es la composición de la reivindicación 6 para usar en el tratamiento de esclerosis múltiple, psoriasis y enfermedades inflamatorias.

- 55 10. Compuesto o composición para usar, según la reivindicación 8, en los que el compuesto de la reivindicación 1 es el compuesto de la reivindicación 3 o la composición de la reivindicación 4 es la composición de la reivindicación 7 para usar en el tratamiento de esclerosis múltiple, psoriasis y enfermedades inflamatorias.

FIGURA 1



```

ADV-B-1053-18
CLX-GLY-DI-RMF-EPA
exp2 PROTON
SAMPLE PRESATURATION
date Nov 7 2014 satmode n
solvent cdc13 vat SPECIAL n
file not used
ACQUISITION exp temp not used
sw 725.4 gain not used
at 2.265 spin not used
np 32768 hst 8.008
fb 4000 pw30 10.000
bs 4 aifa
d1 5.000
n1 8
ct TRANSMITTER H1 n
in 8 n
dp n
hs PROCESSING n
tn 399.898 fn not used
sfrq 799.8 sp 1417.7
tof 61 wp 1778.6
lpwr DECOUPLER C13 rfl 807.6
pw 4.700 sp 141.3
dn rfp 0
dm rfn -11.5
decwave WA0_BB0UAL- PLOT
ppwr 180
dnf 28412 wc 0
vs 533
th mm cdc ph 1

```

FIGURA 2

