

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 958 524**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 9/12** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2016 PCT/US2016/025126**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16161055**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2016 E 16774156 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2023 EP 3277280**

54 Título: **Isomiosmina para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes**

30 Prioridad:

**31.03.2015 US 201562140618 P**

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

**09.02.2024**

73 Titular/es:

**MYMD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**

**855 N. Wolfe Street Suite 601**

**Baltimore, Maryland 21205, US**

72 Inventor/es:

**WILLIAMS, JONNIE R.**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones:**

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

ES 2 958 524 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**

Isomiosmina para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes

Antecedentes

5 La presente divulgación se refiere a una forma aislada de isomiosmina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma para uso en el tratamiento de condiciones asociadas con inflamación crónica y, más específicamente, para su uso en el tratamiento de los siguientes trastornos autoinmunes: artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus tipo 1 (DM1), enfermedad inflamatoria intestinal y esclerosis múltiple (EM); así como para uso en el tratamiento de diabetes tipo II.

10 Morton H. Maxwell et al., Monoamine oxidase inhibitors in hypertension, American Journal of Cardiology, Vol. 6, No. 6, 1960:1146-1151 reporta los resultados de un ensayo clínico que emplea el inhibidor de la monoamino oxidasa, DL-serina-N<sup>2</sup>-monoclorhidrato de isopropilhidazida, para el tratamiento de la hipertensión arterial.

15 Hyung Tae Lee et al., Effects of the monoamine oxidase inhibitors pargyline and tranylcypromine on celular proliferation in human prostate cancer cells, Oncology Reports, Vol. 30, No. 4, 2013:1587-1592 reporta los resultados de un estudio para investigar los efectos de los inhibidores de la monoamino oxidasa, pargilina y tranilcipromina, en la supervivencia celular en el carcinoma humano de próstata (LNCaP-LN3).

L. Wickstrom et al., Treatment of diabetes with monoamine oxidase inhibitors, The Lancet, 7 Nov 1964: 995-557 se refiere a una comunicación preliminar que reporta sobre un ensayo en el que se utiliza el inhibidor de la monoamino oxidasa, mebanazina, para el posible tratamiento de diabetes e indica que la mebanazina parece ejercer una acción hipoglucemiante.

20 Sumario

25 La presente invención proporciona una forma aislada de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en el tratamiento de un trastorno asociado con inflamación crónica, en el que dicho trastorno es un trastorno autoinmune seleccionado del grupo que consiste en artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus tipo 1 (DM1), enfermedad inflamatoria intestinal y esclerosis múltiple (EM); o diabetes tipo II. Los usos antes mencionados de una forma aislada de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma son la base de la divulgación proporcionada a continuación, incluidos los métodos descritos para tratar un trastorno autoinmune y otros trastornos asociados con la inflamación crónica.

30 Las referencias a métodos de tratamiento en el sumario y a la descripción detallada de la invención en esta descripción se deben interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo del ser humano (o animal) mediante terapia.

35 En la presente se describe, aunque no se reivindica, un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Aspectos del tratamiento de cánceres pueden implicar la modificación de un microambiente tumoral. Se cree que la isomiosmina bloquea la producción o de otro modo reduce la concentración de peróxido de hidrógeno y/u otras Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) en el microambiente, lo que a su vez puede ayudar a restaurar la función normal de las especies endógenas. La modificación del microambiente tumoral también puede mejorar la eficacia de otras terapias contra el cáncer, por ejemplo, quimioterapias. En la medida en que la presencia de peróxido de hidrógeno y/u otras ERO puedan ser responsables de la oncogénesis, la isomiosmina también puede ser eficaz para prevenir o retrasar la aparición de un tumor.

40 En la presente también se describe un método para tratar un trastorno autoinmune que comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

45 También se describe en la presente un método para tratar el autismo que comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

También se describe, aunque no se reivindica en la presente, un método para tratar una infección viral que comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En un ejemplo, el virus es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En otro ejemplo, el virus es el virus del papiloma humano (VPH).

50 Se describe, además, aunque no se reivindica en la presente, un método para tratar hipertensión o presión arterial alta que comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Como se describe en la presente, un método para tratar un trastorno asociado con inflamación crónica comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 También se describe, aunque no se reivindica en la presente, un método para tratar un trastorno asociado con niveles elevados de peróxido de hidrógeno y/u otras ERO, que comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Se postula que la isomiosmina inhibe la producción de peróxido de hidrógeno, ya sea directa o indirectamente, por ejemplo, inhibiendo enzimas, tales como la monoamino oxidasa, que producen peróxido de hidrógeno y/u otras ERO. Los trastornos asociados con niveles elevados de peróxido de hidrógeno y/u otras ERO pueden incluir cánceres y trastornos autoinmunes, incluidos cánceres específicos y trastornos autoinmunes específicos mencionados en la presente, así como otras afecciones que se puede determinar que están asociadas con niveles elevados de peróxido de hidrógeno (y/u otras ERO) con la ayuda de nada más que una experimentación de rutina.

15 Se describe, además, aunque no se reivindica en la presente, un método para tratar un trastorno asociado con una expresión o actividad anormal de la quinasa de doble especificidad 1A regulada por la fosforilación de tirosina (DYRK1A), que comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Descripción breve de las figuras

20 Se puede adquirir una comprensión más completa de la presente invención y ciertas ventajas de la misma haciendo referencia a la siguiente descripción detallada en consideración con las figuras adjuntas, en las que:

FIG. 1 es una gráfica que muestra la capacidad de isomiosmina, miosmina, anatabina, anabasina y nornicotina para inhibir la actividad enzimática de MAO-A.

FIG. 2 es una gráfica que muestra la capacidad de isomiosmina, miosmina, anatabina, anabasina y nornicotina para inhibir la actividad de MAO-B.

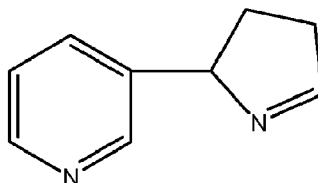
25 Descripción detallada

Aspectos de la presente especificación divulgan, en parte, una composición farmacéutica. Tal como se utiliza en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" significa cualquier entidad molecular o composición que no produce una reacción adversa, alérgica u otra reacción adversa o no deseada cuando se administra a un individuo. Tal como se utiliza en la presente, el término "composición farmacéuticamente aceptable" es sinónimo de "composición farmacéutica" y significa una concentración terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo, tal como, por ejemplo, cualquiera de los compuestos terapéuticos descritos en la presente. Una composición farmacéutica descrita en la presente es útil para aplicaciones médicas y veterinarias. Una composición farmacéutica se puede administrar a un individuo sola o en combinación con otros ingredientes activos, agentes, fármacos u hormonas suplementarios.

35 Una composición farmacéutica descrita en la presente puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable que facilite el procesamiento de un ingrediente activo en composiciones farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacológicamente aceptable" es sinónimo de "vehículo farmacológico " y significa cualquier vehículo que sustancialmente no tiene ningún efecto perjudicial a largo plazo o permanente cuando se administra y abarca términos tales como "vehículo farmacológicamente aceptable", "estabilizador", "diluyente", "aditivo", "auxiliar" o "excipiente". Dicho vehículo generalmente se mezcla con un compuesto activo, o se le permite diluir o rodear a el compuesto activo, y puede ser un agente sólido, semisólido o líquido. Se entiende que los ingredientes activos pueden ser solubles o pueden administrarse como una suspensión en el vehículo o diluyente deseado. Puede utilizarse cualquiera de una variedad de vehículos farmacéuticamente aceptables que incluyen, sin limitación, medios acuosos tales como, por ejemplo, agua, solución salina, glicina y ácido hialurónico; vehículos sólidos tales como, por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio; solventes; medios de dispersión; revestimientos; agentes antibacterianos y antifúngicos; agentes isotónicos y retardadores de la absorción; o cualquier otro ingrediente inactivo. La selección de un vehículo farmacológicamente aceptable puede depender del modo de administración. Excepto en la medida en que cualquier vehículo farmacológicamente aceptable sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en composiciones farmacéuticamente aceptables. Se pueden encontrar ejemplos no limitantes de usos específicos de tales vehículos farmacéuticos en Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Howard C. Ansel et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7th ed. 1999); REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20th ed. 2000); Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman et al., eds., McGraw-Hill Professional, 10th ed. 2001); and Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe et al., APhA Publications, 4th edition 2003). Estos protocolos son procedimientos de rutina y cualquier modificación está dentro del alcance de un experto en la técnica y de las enseñanzas de la presente.

Isomiosmina

Una composición farmacéutica puede contener isomiosmina. La isomiosmina (3-(3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il)-piridina) es un alcaloide relacionado con la nicotina que está presente en las plantas de solanacea que contienen nicotina.



5 La isomiosmina se puede preparar sintéticamente utilizando técnicas conocidas y también está disponible comercialmente con varios proveedores de productos químicos. La isomiosmina tiene dos isómeros ópticos (+/-) debido a un átomo de carbono asimétrico dentro de su anillo pirrol que se une al anillo de piridina. A menos que en el contexto esté claro lo contrario, el término "isomiosmina", como se utiliza en la presente, es inclusivo de mezclas enantioméricas (+/-), incluidas mezclas racémicas, así como formas aisladas de uno u otro enantiómero.

10 A menos que en el contexto esté claro lo contrario, "isomiosmina", como se utiliza en la presente, se refiere a formas tanto salinas como no salinas de isomiosmina. Ejemplos no limitantes de posibles sales se describen en P.H. Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA, 2002, incluidas sales del ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-oxoglutarico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido 4-aminosalicílico, ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico (L), ácido aspártico (L), ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanfórico (+), ácido alcanfor-10-sulfónico (+),  
15 ácido cáprico (ácido decanoico), ácido caproico (ácido hexanoico), ácido caprílico (ácido octanoico), ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico (D), ácido glucónico (D), ácido glucurónico (D), ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido láctico (DL), ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico,  
20 ácido málico (- L), ácido malónico, ácido mandélico (DL), ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido piroglutámico (- L), ácido salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (+ L), ácido tiocianico, ácido toluenosulfónico (p) y ácido undecilénico.

25 Como alternativa a la preparación sintética de isomiosmina, la isomiosmina se puede obtener mediante extracción del tabaco u otras fuentes en las que se produce de forma natural. Por ejemplo, se puede preparar un extracto de tabaco a partir de tabaco curado de tallos, láminas o ambos. En el proceso de extracción, el material de tabaco curado se extrae con un solvente, típicamente agua, etanol, vapor o dióxido de carbono. La solución resultante contiene los componentes solubles del tabaco, incluida la isomiosmina. La isomiosmina se puede purificar de los otros componentes del tabaco utilizando técnicas adecuadas tales como cromatografía líquida.

30 En aplicaciones farmacéuticas, generalmente se utiliza una forma aislada de isomiosmina. Una "forma aislada de isomiosmina", como se utiliza en la presente, se refiere a isomiosmina que se ha preparado sintéticamente o se ha separado sustancialmente de los materiales naturales en los que se encuentra. La forma aislada de isomiosmina debe tener una pureza muy elevada (incluida la pureza enantiomérica en el caso de que se utilice un enantiómero). En el caso de la isomiosmina sintética, por ejemplo, la pureza se refiere a la relación entre el peso de la isomiosmina y el  
35 peso del producto de reacción final. En el caso de aislar isomiosmina a partir de material nativo, por ejemplo, la pureza se refiere a la relación entre el peso de isomiosmina y el peso total del extracto que contiene isomiosmina. Usualmente, el nivel de pureza es al menos aproximadamente 95%, más usualmente al menos aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o superior. Por ejemplo, el nivel de pureza puede ser aproximadamente 98.5%. 99.0%. 99.1%. 99.2%. 99.3%. 99.4%. 99.5%. 99.6%. 99.7%. 99.8%. 99.9% o superior.

40 Si bien no queriendo estar limitado a ninguna teoría, se cree que la isomiosmina tiene una capacidad única para afectar la función celular básica e inhibir directa y/o indirectamente la producción de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO), particularmente de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Las células típicamente tienen mitocondrias, que son propensas a descomponerse para formar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. En algunos aspectos, se cree que la isomiosmina ayuda a restaurar la función de la mitocondria o, dicho de otra manera, a tratar la disfunción de las mitocondrias. La isomiosmina es un inhibidor de la  
45 monoamino oxidasa (incluidas MAO-A y MAO-B), una enzima que cataliza la producción de peróxido de hidrógeno.

También se cree que la isomiosmina regula la quinasa de doble especificidad 1A regulada por la fosforilación de tirosina (DYRK1A). DYRK1A desempeña un papel en la regulación de la respuesta inmune del cuerpo, así como en la replicación viral. La expresión o actividad anormal de DYRK1A también se ha asociado con trastornos neuropsiquiátricos, incluidos el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer. Debido a su capacidad para regular  
50 DYRK1A, la isomiosmina puede ser eficaz en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos que van desde cánceres hasta infecciones virales y presión arterial alta.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente puede incluir opcionalmente, sin limitación, otros componentes farmacéuticamente aceptables (o componentes farmacéuticos), incluyendo, sin limitación, tampones,

conservantes, ajustadores de tonicidad, sales, antioxidantes, agentes de ajuste de la osmolalidad, sustancias fisiológicas, sustancias farmacológicas, agentes de volumen, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes o saborizantes. Se pueden utilizar diversos tampones y medios para ajustar el pH para preparar una composición farmacéutica descrita en la presente, siempre que la preparación resultante sea farmacéuticamente aceptable. Dichos tampones incluyen, sin limitación, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato, solución salina tamponada neutra, solución salina tamponada con fosfato y tampones de borato. Se entiende que se pueden utilizar ácidos o bases para ajustar el pH de una composición según sea necesario. Los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. Los conservantes útiles incluyen, sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurio, nitrato fenilmercurio, una composición de oxiclora estabilizada y quelantes, tales como, por ejemplo, DTPA o DTPA-bisamida, DTPA cálcico y CaNaDTPA-bisamida. Los ajustadores de la tonicidad útiles en una composición farmacéutica incluyen, sin limitación, sales tales como, por ejemplo, cloruro sódico, cloruro de potasio, manitol o glicerina y otros ajustadores de la tonicidad farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica se puede proporcionar como una sal y se puede formar con muchos ácidos, incluidos, pero no limitados a, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico y succínico. Las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos u otros solventes protónicos que las correspondientes formas de base libre. Se entiende que estas y otras sustancias conocidas en la técnica de la farmacología pueden incluirse en una composición farmacéutica.

En una realización, una composición farmacéutica comprende isomiosmina y un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En otra realización, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende isomiosmina, un solvente farmacéuticamente aceptable y un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En este sentido, una composición farmacéutica descrita en la presente puede comprender además un agente estabilizante farmacéuticamente aceptable. En otros casos, una composición farmacéutica descrita en la presente puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable, un componente farmacéuticamente aceptable o tanto un vehículo farmacéuticamente aceptable como un componente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones pueden contener isomiosmina, sola o con otro(s) compuesto(s) terapéutico(s). Un compuesto terapéutico es un compuesto que proporciona actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad, o para afectar la estructura o cualquier función del cuerpo del hombre o de los animales. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede utilizarse en forma de una sal, solvato o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el clorhidrato. Adicionalmente, el compuesto terapéutico divulgado en la presente se puede proporcionar como racematos o como enantiómeros individuales, incluido el enantiómero -R o -S. Por tanto, el compuesto terapéutico divulgado en la presente puede comprender un enantiómero-R únicamente, un enantiómero-S únicamente o una combinación de un enantiómero-R y un enantiómero-S de un compuesto terapéutico. En algunos aspectos, el compuesto terapéutico puede tener actividad antiinflamatoria.

Las referencias en la presente a "compuesto terapéutico" pueden referirse a isomiosmina, un compuesto activo distinto de la isomiosmina como se describe en la presente, o ambos.

En un cierto caso, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de una molécula inductora de inflamación. En un aspecto a este respecto, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), glutamato o una combinación de los mismos. En otros aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de SP, PRGC, glutamato o una combinación de los mismos liberados desde una neurona sensorial en, por ejemplo, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90% o al menos 95%. En aún otros aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de SP, PRGC, glutamato o una combinación de los mismos liberados desde una neurona sensorial en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 80% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 80%, o aproximadamente 60% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 70%, o aproximadamente 50% hasta aproximadamente 70%.

Las prostaglandinas median una respuesta inflamatoria local y participan en todas las funciones inflamatorias mediante la acción sobre los receptores de prostaglandinas y median la señalización inflamatoria, incluida la quimiotaxis

(macrófagos, neutrófilos y eosinófilos), vasodilatación y algesia. Sin embargo, la respuesta inflamatoria mediada por prostaglandinas (PG) es autolimitada (se resuelve). El principal factor de resolución es una prostaglandina llamada 15dPGJ2, que es un agonista endógeno de la señalización gamma del receptor activador del proliferador de peroxisomas (RAPP-γ). La vía de señalización de RAPP-γ 1) induce la apoptosis de las células de macrófagos M1, reduciendo así los niveles de citoquinas proinflamatorias Th1; y 2) promueve la diferenciación de monocitos en células de macrófago M2. Las células de macrófago M2 producen y liberan citocinas antiinflamatorias Th2.

En un caso determinado, un compuesto terapéutico tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de una prostaglandina que induce la inflamación. En algunos casos en este respecto, un compuesto terapéutico tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de una prostaglandina que induce inflamación liberada desde una neurona sensorial en, por ejemplo, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90% o al menos 95%. En otros casos más a este respecto, un compuesto terapéutico tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de una prostaglandina que induce inflamación liberada desde una neurona sensorial en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 80% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 80%, o aproximadamente 60% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 70%, o aproximadamente 50% hasta aproximadamente 70%.

En un cierto caso, un compuesto terapéutico tiene una actividad antiinflamatoria sustancialmente similar a 15dPGJ2. En aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico tiene una actividad antiinflamatoria que es, por ejemplo, al menos 5%, al menos 15%, al menos 25%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos el 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90% o al menos 95% de la actividad observada para 15dPGJ2. En otros aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico tiene una actividad antiinflamatoria que está en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 80% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 70%, o aproximadamente 25% hasta aproximadamente 50% de la actividad observada para 15dPGJ2.

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (RAPPs) son un grupo de proteínas receptoras nucleares que funcionan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes. Se sabe que todos los RAPPs se heterodimerizan con el receptor de retinoide X (RXR) y se unen a regiones específicas del ADN de genes diana, llamados elementos de respuesta a la hormona proliferadores de peroxisomas (ERPPs). Los RAPPs desempeñan funciones esenciales en la regulación de la diferenciación, desarrollo y metabolismo de la célula (carbohidratos, lípidos, proteínas) y la tumorigénesis de organismos superiores. La familia consta de tres miembros, RAPP-α, RAPP-γ y RAPP-δ (también conocido como RAPP-β). RAPP-α se expresa en hígado, riñón, corazón, músculo, tejido adiposo, así como otros tejidos. RAPP-δ se expresa en muchos tejidos, pero notablemente en cerebro, tejido adiposo y piel. RAPP-γ comprende tres formas empalmadas alternativamente, cada una con un patrón de expresión diferente. RAPP-γ1 se expresa prácticamente en todos los tejidos, incluidos corazón, músculo, colon, riñón, páncreas y bazo. RAPP-γ2 se expresa principalmente en tejido adiposo. RAPP-γ3 se expresa en macrófagos, intestino grueso y tejido adiposo blanco. Los ligandos endógenos de los RAPPs incluyen ácidos grasos libres y eicosanoides. RAPP-γ es activado por PGJ2 (una prostaglandina), mientras que RAPP-α es activado por el leucotrieno B4.

En algunos aspectos, un compuesto terapéutico puede tener una actividad antiinflamatoria capaz de estimular algunas o todas las vías de señalización de RAPP. Por lo tanto, se contempla que dicho compuesto terapéutico pueda actuar como panagonista de RAPP o posiblemente como agonista selectivo de RAPP.

En otros aspectos, un compuesto terapéutico tiene una actividad antiinflamatoria capaz de estimular una vía de señalización de RAPP-α. En aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico divulgado en la presente estimula una vía de señalización de RAPP-α en, por ejemplo, al menos 5%, al menos 15%, al menos 25%, al menos 50%, al

5 menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o al menos 90%. En otros aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico divulgado en la presente estimula una vía de señalización de RAPP- $\alpha$  en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 80% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente el 70%, aproximadamente el 25% hasta aproximadamente 60%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 60%, o aproximadamente 25% hasta aproximadamente 50%.

15 En algunos aspectos, un compuesto terapéutico tiene una actividad antiinflamatoria capaz de estimular una vía de señalización de RAPP-6. Un compuesto terapéutico puede, por ejemplo, estimular una vía de señalización de RAPP-6 en al menos 5%, al menos 15%, al menos 25%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o al menos 90%. En algunos casos, un compuesto terapéutico estimula una vía de señalización de RAPP-6 en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 80% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 60%, o aproximadamente 25% hasta aproximadamente 50%.

25 En algunos aspectos, un compuesto terapéutico tiene una actividad antiinflamatoria capaz de estimular una vía de señalización de RAPP- $\gamma$ . Un compuesto terapéutico puede ser capaz de unirse a todas las isoformas de RAPP- $\gamma$ , o puede ser capaz de unirse selectivamente a ya sea RAPP- $\gamma$ 1, RAPP- $\gamma$ 2, RAPP- $\gamma$ 3 o cualquier combinación de dos de los mismos. Un compuesto terapéutico puede estimular una vía de señalización de RAPP- $\gamma$  en, por ejemplo, al menos 5%, al menos 15%, al menos 25%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o al menos 90%. Un compuesto terapéutico puede estimular una vía de señalización de RAPP- $\gamma$  en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 80% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 70% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 60%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 60%, o aproximadamente 25% hasta aproximadamente 50%.

35 Los macrófagos se activan y polarizan en distintos fenotipos que expresan moléculas únicas de la superficie celular y secretan conjuntos discretos de citocinas y quimiocinas. El fenotipo M1 clásico respalda respuestas Th1 proinflamatorias impulsadas por citocinas como, por ejemplo, Interleucina-6 (IL-6), IL-12 e IL-23, mientras que el fenotipo M2 alternativo generalmente respalda procesos antiinflamatorios impulsados por IL-10. Las células M2 se pueden clasificar además en subconjuntos, M2a, M2b y M2c, de acuerdo con el tipo de estimulación y la expresión subsecuente de moléculas de superficie y citocinas.

45 En un caso determinado, un compuesto terapéutico tiene una actividad antiinflamatoria capaz de promover el cambio fenotípico de resolución de M1 a M2. Un compuesto terapéutico puede tener una actividad antiinflamatoria capaz de inducir la apoptosis de células de macrófagos M1. Un compuesto terapéutico puede tener una actividad antiinflamatoria capaz de promover la diferenciación de células de macrófago M2. En aún otro caso, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad antiinflamatoria capaz de inducir la apoptosis de células de macrófago M1 y promover la diferenciación de células de macrófago M2.

55 En aún otro caso más, un compuesto terapéutico tiene una actividad antiinflamatoria capaz de modular las citoquinas Th1 y Th2. Un compuesto terapéutico puede tener una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-12 (IL-12), o una combinación de los mismos, liberados de una célula Th1. En otros aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico puede tener una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12 o una combinación de los mismos, liberados de una célula Th1, por ejemplo, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o al menos 90%. En aún otros aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico puede tener una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12 o una



aproximadamente 50% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 100%,  
aproximadamente 70% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 80% hasta aproximadamente 100%,  
aproximadamente 10% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90%,  
aproximadamente 30% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 90%,  
5 aproximadamente 50% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 60% hasta aproximadamente 90%,  
aproximadamente 70% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 80%,  
aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 80%,  
aproximadamente 40% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 80%, o  
aproximadamente 60% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 70%,  
10 aproximadamente 20% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 70%,  
aproximadamente 40% hasta aproximadamente 70%, o aproximadamente 50% hasta aproximadamente 70%.

Además de la isomiosmina, las formulaciones farmacéuticas como se describen en la presente pueden incluir  
compuestos terapéuticos adicionales tales como un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (FAINE). Los FAINES son  
15 un gran grupo de compuestos terapéuticos con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Los FAINES  
reducen la inflamación al bloquear la ciclooxigenasa. Los FAINES incluyen, sin limitación, aceclofenaco, acetaminofeno,  
actarit, alclufenaco, alminoprofeno, amfenac, aloxipirina, aminofenazona, antrafenina, aspirina, azapropazona,  
benorilato, benoxaprofeno, bencidamina, butibufeno, celecoxib, clortenoxacina, salicilato de colina, clometacina,  
dextetoprofeno, diclofenaco, diflunisal, emorfazona, eprizol, etodolaco, etoricoxib, feclobuzona, felbinac, fenbufen,  
fenclofenaco, flurbiprofeno, glafenina, salicilato de hidroxiletilo, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, ketoprofeno,  
20 ketorolaco, lactil fenetidina, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, ácido metiazínico,  
mofebutazona, mofezolaco, nabumetona, naproxeno, nifenazona, ácido niflúmico, oxametacina, fenacetina,  
pipebuzona, pranoprofeno, propifenazona, procuazona, ácido protizínico, rofecoxib, salicilamida, salsalato, sulindac,  
suprofeno, tiaramida, tinoridina, ácido tolfenámico, valdecoxib y zomepirac.

Los FAINES pueden clasificarse según su estructura química o mecanismo de acción. Los ejemplos no limitantes de  
25 FAINES incluyen un FAINE derivado de salicilato, un FAINE derivado de p-aminofenol, un FAINE derivado de ácido  
propiónico, un FAINE derivado de ácido acético, un FAINE derivado de ácido enólico, un FAINE derivado de ácido  
fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-1 (COX-1)  
y un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Un FAINE puede ser un profeno. Los ejemplos de un FAINE  
derivado de un salicilato adecuado incluyen, sin limitación, ácido acetilsalicílico (aspirina), diflunisal y salsalato.  
30 Ejemplos de un FAINE derivado de p-aminofenol adecuado incluyen, sin limitación, paracetamol y fenacetina. Los  
ejemplos de un FAINE derivado del ácido propiónico adecuado incluyen, sin limitación, alminoprofeno, benoxaprofeno,  
dextetoprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, naproxeno,  
oxaprozina, pranoprofeno y suprofeno. Ejemplos de un FAINE derivado del ácido acético adecuado incluyen, sin  
limitación, aceclofenaco, acetaminofeno, actarit, alclufenaco, amfenaco, clometacina, diclofenaco, etodolaco, felbinac,  
35 fenclofenaco, indometacina, ketorolaco, ácido metiazínico, mofezolaco, nabumetona, naproxeno, oxametacina,  
sulindaco, y zomepiraco. Los ejemplos de un FAINE derivado del ácido enólico (oxicam) adecuado incluyen, sin  
limitación, droxicam, isoxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam y tenoxicam. Los ejemplos de un FAINE derivado del  
ácido fenámico adecuado incluyen, sin limitación, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico y ácido  
40 tolfenámico. Ejemplos de inhibidores selectivos de COX-2 adecuados incluyen, sin limitación, celecoxib, etoricoxib,  
firocoxib, lumiracoxib, meloxicam, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib.

Un compuesto terapéutico puede tener un valor log P que indica que el compuesto es soluble en un solvente orgánico.  
Como se utiliza en la presente, el término "valor log" se refiere al logaritmo (base 10) del coeficiente de partición (P)  
para un compuesto y es una medida de lipofilidad. Normalmente, P se define como el radio de concentraciones de  
un compuesto no ionizado en las dos fases de una mezcla de dos solventes inmiscibles en el equilibrio. Por lo tanto,  
45  $\log P = \log_{10} (P)$ , donde  $P = \frac{[\text{solute en solvente inmiscible 1}]}{[\text{solute en solvente inmiscible 2}]}$ . Con respecto a las  
fases orgánica y acuosa, el valor log P de un compuesto es constante para cualquier par de solventes acuosos  
y orgánicos, y su valor puede determinarse empíricamente mediante uno de varios métodos de partición de fases  
conocidos por un experto en la técnica, que incluyen, por ejemplo, un ensayo de agitación de matraz o, un ensayo de  
HPLC y un ensayo de interfaz entre dos soluciones de electrolitos inmiscibles (IDSEI).

En aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico puede tener un valor log P que indica que el compuesto es  
sustancialmente soluble en un solvente orgánico. En aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico divulgado  
en la presente puede tener un valor log P que indica que el compuesto es, por ejemplo, al menos 50% soluble en un  
solvente orgánico, al menos 60% soluble en un solvente orgánico, al menos 70% soluble en un solvente orgánico,  
al menos 80% soluble en un solvente orgánico, o al menos 90% soluble en un solvente orgánico. En aspectos a este  
55 respecto, un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede tener un valor log P que indica que el compuesto  
es entre, por ejemplo, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 100% soluble en un solvente orgánico,  
aproximadamente 60% hasta aproximadamente 100% soluble en un solvente orgánico, aproximadamente 70% hasta  
aproximadamente 100% soluble en un solvente orgánico, aproximadamente 80% hasta aproximadamente 100%  
soluble en un solvente orgánico, o aproximadamente 90% hasta aproximadamente 100% soluble en un solvente  
60 orgánico.

En aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede tener un valor log P de, por  
ejemplo, más de 1.1, más de 1.2, más de 1.4, más de 1.6, más de 1.8, más de 2.0, más de 2.2, más de 2.4, más de

- 2.6, más de 2.8, más de 3.0, más de 3.2, más de 3.4 o más de 3.6. En otros aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede tener un valor log P en el intervalo de, por ejemplo, entre 1.8 y 4.0, entre 2.0 y 4.0, entre 2.1 y 4.0, entre 2.2 y 4.0 o entre 2.3 y 4.0, entre 2.4 y 4.0, entre 2.5 y 4.0, entre 2.6 y 4.0, o entre 2.8 y 4.0. En otros aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede tener un valor log P en el intervalo de, por ejemplo, entre 3.0 y 4.0, o entre 3.1 y 4.0, entre 3.2 y 4.0, entre 3.3 y 4.0, entre 3.4 y 4.0, entre 3.5 y 4.0, o entre 3.6 y 4.0. Aún en otros aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede tener un valor log P en el intervalo de, por ejemplo, entre 2.0 y 2.5, entre 2.0 y 2.7, entre 2.0 y 3.0 o entre 2.2 y 2.5.
- 5
- Un compuesto terapéutico puede tener una superficie polar que sea hidrofóbica. Como se utiliza en la presente, el término "área de superficie polar" se refiere a la suma superficial de todos los átomos polares en la estructura de un compuesto y es una medida de hidrofobicidad. Normalmente, estos átomos polares incluyen, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno y sus hidrógenos unidos. En aspectos a este respecto, un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede tener un área de superficie polar de, por ejemplo, menos de 8.0 nm<sup>2</sup>, menos de 7.0 nm<sup>2</sup>, menos de 6.0 nm<sup>2</sup>, menos de 5.0 nm<sup>2</sup>, menos de 4.0 nm<sup>2</sup>, o menos de 3.0 nm<sup>2</sup>.
- 10
- En algunos aspectos, un compuesto terapéutico puede ser un agonista de RAPP-γ. Los ejemplos de un agonista de RAPP-γ adecuado incluyen, sin limitación, benzobromarona, un cannabidiol, cilostazol, curcumina, delta (9)-tetrahidrocannabinol, ácido glicirretínico, indometacina, irbesartán, monascina, ácido micofenólico, resveratrol, 6-shogaol, telmisartán, una tiazolidinediona como rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona, un FAINE y un fibrato. Otros agonistas de RAPP-γ adecuados se describen en Masson et al. US 2011/0195993 A1.
- 15
- Un compuesto terapéutico puede ser un agente de unión a receptores nucleares. Los ejemplos de un agente de unión a receptor nuclear adecuado incluyen, sin limitación, un agente de unión a receptor de ácido retinoico (RAR), un agente de unión a receptor de retinoide X (RRX), un agente de unión a receptor de hígado X (RHX) y un agente de unión a vitamina D.
- 20
- Un compuesto terapéutico puede ser un agente anti-hiperlipidémico. Existen varias clases de agentes anti-hiperlipidémicos (también conocidos como agentes hipolipidémicos). Pueden diferir tanto en su impacto sobre el perfil de colesterol como en sus efectos adversos. Por ejemplo, algunos pueden reducir las lipoproteínas de baja densidad (LBD), mientras que otros pueden aumentar preferentemente las lipoproteínas de alta densidad (LAD). Clínicamente, la elección de un agente dependerá del perfil de colesterol de un individuo, el riesgo cardiovascular de un individuo y/o de las funciones hepática y renal de un individuo. Ejemplos de un agente anti-hiperlipidémico adecuado incluyen, sin limitación, un fibrato, una estatina, un tocotrienol, una niacina, un secuestrante de ácidos biliares (resina), un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa pancreática y una amina simpaticomimética.
- 25
- Un compuesto terapéutico puede ser un fibrato. Los fibratos son una clase de ácidos carboxílicos anfipáticos con propiedades modificadoras del nivel de lípidos. Estos compuestos terapéuticos se utilizan para una variedad de trastornos metabólicos. Un uso no limitante es como agente anti-hiperlipidémico donde puede reducir los niveles de, por ejemplo, triglicéridos y LBD, así como aumentar los niveles de LAD. Ejemplos de fibrato adecuado incluyen, sin limitación, bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozilo y fenofibrato.
- 30
- Un compuesto terapéutico puede ser una estatina. Las estatinas (o inhibidores de la HMG-CoA reductasa) son una clase de compuestos terapéuticos utilizados para reducir los niveles de LBD y/o colesterol al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa, que desempeña un papel central en la producción de colesterol en el hígado. Para compensar la disminución de la disponibilidad de colesterol, aumenta la síntesis de receptores de LBD hepáticos, lo que da como resultado una mayor eliminación de partículas de LBD de la sangre. Ejemplos de una estatina adecuada incluyen, sin limitación, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.
- 35
- Un compuesto terapéutico puede ser un tocotrienol. Los tocotrienoles son otra clase de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y pueden utilizarse para reducir los niveles de LBD y/o colesterol al inducir la regulación positiva del receptor de LBD hepático y/o disminuir los niveles de LBD en plasma. Ejemplos de tocotrienol adecuado incluyen, sin limitación, un γ-tocotrienol y un δ-tocotrienol.
- 40
- Un compuesto terapéutico puede ser una niacina. Las niacinas son una clase de compuestos terapéuticos con propiedades modificadoras del nivel de lípidos. Por ejemplo, una niacina puede reducir LBD al inhibir selectivamente la diacilglicerol aciltransferasa 2 hepática, reducir la síntesis de triglicéridos y la secreción de LMBD a través de un receptor HM74 y HM74A o GPR109A. Estos compuestos terapéuticos se utilizan para una variedad de trastornos metabólicos. Un uso no limitante es como agente anti-hiperlipidémico donde puede inhibir la degradación de grasas en el tejido adiposo. Debido a que la niacina bloquea la descomposición de las grasas, provoca una disminución en los ácidos grasos libres en la sangre y, como consecuencia, disminuye la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD) y colesterol por parte del hígado. Al reducir los niveles de LMBD, la niacina también puede aumentar el nivel de LAD en sangre. Ejemplos de niacina incluyen, sin limitación, acipimox, niacina, nicotinamida y vitamina B3.
- 45
- Un compuesto terapéutico puede ser un secuestrador de ácidos biliares. Los secuestrantes de ácidos biliares (también conocidos como resinas) son una clase de compuestos terapéuticos que se utilizan para unir ciertos componentes de la biliis en el tracto gastrointestinal. Interrumpen la circulación enterohepática de los ácidos biliares secuestrándolos e
- 50
- 55

impidiendo su reabsorción en el intestino. Los secuestradores de ácidos biliares son particularmente eficaces para reducir LBD y colesterol al secuestrar los ácidos biliares que contienen colesterol liberados en el intestino y previniendo su reabsorción en el intestino. Adicionalmente, un secuestrante de ácidos biliares también puede elevar los niveles de LAD. Ejemplos de secuestrantes adecuados de ácidos biliares incluyen, sin limitación, colestiramina, colesevelam y colestipol.

En algunos aspectos, un compuesto terapéutico puede ser un inhibidor de la absorción de colesterol. Los inhibidores de la absorción de colesterol son una clase de compuestos terapéuticos que inhiben la absorción de colesterol en el intestino. La disminución de la absorción de colesterol conduce a una regulación positiva de los receptores de LBD en la superficie de las células y a una mayor absorción de colesterol-LBD en estas células, disminuyendo así los niveles de LBD en el plasma sanguíneo. Ejemplos de inhibidores adecuados de la absorción de colesterol incluyen, sin limitación, ezetimiba, un fitosterol, un esteroles y un estanol.

Un compuesto terapéutico puede ser un inhibidor de la absorción de grasas. Los inhibidores de la absorción de grasas son una clase de compuestos terapéuticos que inhiben la absorción de grasas del intestino. La disminución de la absorción de grasas reduce la ingesta calórica. En un aspecto, un inhibidor de la absorción de grasas inhibe a la lipasa pancreática, una enzima que descompone los triglicéridos en el intestino. Ejemplos de un inhibidor adecuado de la absorción de grasas incluyen, sin limitación, orlistat.

Un compuesto terapéutico puede ser una amina simpaticomimética. Las aminas simpaticomiméticas son una clase de compuestos terapéuticos que imitan los efectos de sustancias transmisoras del sistema nervioso simpático, como las catecolaminas, epinefrina (adrenalina), norepinefrina (noradrenalina) y/o la dopamina. Una amina simpaticomimética puede actuar como agonista  $\alpha$ -adrenérgico, agonista  $\beta$ -adrenérgico, agonista dopaminérgico, inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO) e inhibidor de COMT. Estos compuestos terapéuticos se utilizan, entre otras cosas, para tratar paro cardíaco, presión arterial baja o incluso retrasar el parto prematuro. Ejemplos de una amina simpaticomimética adecuada incluyen, sin limitación, clenbuterol, salbutamol, efedrina, pseudoefedrina, metanfetamina, anfetamina, fenilefrina, isoproterenol, dobutamina, metilfenidato, lisdexanfetamina, catina, catinona, metcatinona, cocaína, bencilpiperazina (BZP), metilendioxipirovalerona (MDPV), 4-metilaminorex, pemolina, fenmetrazina y propilhexedrina.

En otro aspecto, la isomiosmina se puede administrar para tratar la adicción al tabaco u otras sustancias, incluyendo promover el abandono del hábito de fumar o ayudar de otro modo a los individuos a reducir o eliminar los antojos de nicotina o la dependencia de la nicotina. Se encontró que la isomiosmina es un potente inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO), incluidas tanto MAO-A como MAO-B. A través de estos y/u otros mecanismos, incluyendo uno o más de los mecanismos antiinflamatorios antes mencionados, composiciones farmacéuticas que contienen isomiosmina pueden ser particularmente efectivas para tratar la adicción al tabaco y/o para ayudar a los individuos a reducir o eliminar los antojos de nicotina o la dependencia de la nicotina. Para algunos individuos, la administración de isomiosmina puede resultar eficaz para tratar más de un trastorno. Por ejemplo, EPOC es un trastorno relativamente común entre los fumadores. Las composiciones que contienen isomiosmina pueden ser útiles para ayudar a dichos individuos no solamente a dejar de fumar, sino también en el tratamiento de EPOC y/u otros trastornos relacionados con la inflamación crónica que sufra el individuo, causados o no por el tabaquismo o relacionados con el tabaquismo.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede ser un éster de un compuesto terapéutico. En general, un éster de un compuesto terapéutico aumenta el valor de log P con respecto al mismo compuesto terapéutico sin la modificación del éster. Un grupo éster puede estar unido a un compuesto terapéutico mediante, por ejemplo, un ácido carboxílico o un grupo funcional hidroxilo presente en el compuesto terapéutico. Un éster de un compuesto terapéutico puede tener una hidrofobicidad aumentada y, como tal, puede disolverse en un volumen reducido del solvente descrito en la presente. En algunos casos, un éster de un compuesto terapéutico se puede combinar directamente con un adyuvante descrito en la presente, eliminando así la necesidad de un solvente. Un éster de un compuesto terapéutico puede permitir la elaboración de una composición farmacéutica descrita en la presente, en situaciones en las que una forma no esterificada del mismo compuesto terapéutico es de otro modo inmisible en un solvente descrito en la presente. Aún se puede administrar un éster de un compuesto terapéutico de una manera que inhiba más eficazmente una respuesta proinflamatoria siempre que el compuesto se combine con un adyuvante descrito en la presente. En una realización, se puede hacer reaccionar un compuesto terapéutico con éster etílico para formar un éster etílico del compuesto terapéutico.

En un cierto caso, una composición farmacéutica no comprende un solvente farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente. En un aspecto a este respecto, una composición farmacéutica puede comprender un compuesto terapéutico y un adyuvante farmacéuticamente aceptable, pero sin un solvente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad suficiente para permitir la administración habitual a un individuo. En aspectos a este respecto, una composición farmacéutica divulgada en la presente puede ser, por ejemplo, al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 30 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 55 mg, al menos 60 mg, al menos 65 mg, al menos 70 mg, al menos 75 mg, al menos 80 mg, al menos 85 mg, al menos 90 mg, al menos 95 mg o al menos 100 mg de un compuesto terapéutico. En otros aspectos a este respecto, una composición

farmacéutica divulgada en la presente puede ser, por ejemplo, al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 50 mg, al menos 75 mg, al menos 100 mg, al menos 200 mg, al menos 300 mg, al menos 400 mg, al menos 500 mg, al menos 600 mg, al menos 700 mg, al menos 800 mg, al menos 900 mg, al menos 1,000 mg, al menos 1,100 mg, al menos 1,200 mg, al menos 1,300 mg, al menos 1,400 mg o al menos 1,500 mg de un compuesto terapéutico. En aún otros aspectos a este respecto, una composición farmacéutica divulgada en la presente puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 100 mg, aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 100 mg, aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 150 mg, aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 250 mg, aproximadamente 150 mg hasta aproximadamente 350 mg, aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 500 mg, aproximadamente 350 mg hasta aproximadamente 600 mg, aproximadamente 500 mg hasta aproximadamente 750 mg, aproximadamente 600 mg hasta aproximadamente 900 mg, aproximadamente 750 mg hasta aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 850 mg hasta aproximadamente 1,200 mg, o aproximadamente 1,000 mg hasta aproximadamente 1,500 mg. En aún otros aspectos a este respecto, una composición farmacéutica divulgada en la presente puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 250 mg, aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg, aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 750 mg, aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1,500 mg, aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 250 mg, aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 500 mg, aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 750 mg, aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 1,500 mg, aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 250 mg, aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 500 mg, aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 750 mg, aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1,500 mg, aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 500 mg, aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 750 mg, aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 1,500 mg, aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 1,500 mg, aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 1,000 mg, o aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 250 mg.

Las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente pueden incluir un solvente farmacéuticamente aceptable. Un solvente es un líquido, sólido o gas que disuelve otro sólido, líquido o gaseoso (el soluto), dando como resultado una solución. Los solventes útiles en las composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, un solvente aprótico polar farmacéuticamente aceptable, un solvente prótico polar farmacéuticamente aceptable y un solvente no polar farmacéuticamente aceptable. Un solvente aprótico polar farmacéuticamente aceptable incluye, sin limitación, diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo, acetona, dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (MeCN), dimetilsulfóxido (DMSO). Un solvente prótico polar farmacéuticamente aceptable incluye, sin limitación, ácido acético, ácido fórmico, etanol, n-butanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, sec-butanol, terc-butanol, n-propanol, isopropanol, 1,2 propan-diol, metanol, glicerol y agua. Un solvente no polar farmacéuticamente aceptable incluye, sin limitación, pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, 1,4-dioxano, cloroformo, n-metil-pirrolidona (NMP) y éter dietílico.

Una composición farmacéutica descrita en la presente puede comprender un solvente en una cantidad suficiente para disolver un compuesto terapéutico divulgado en la presente. En otros aspectos a este respecto, una composición farmacéutica divulgada en la presente puede comprender un solvente en una cantidad de, por ejemplo, menos de aproximadamente 90% (v/v), menos de aproximadamente 80% (v/v), menos de aproximadamente 70% (v/v), menos de aproximadamente 65% (v/v), menos de aproximadamente 60% (v/v), menos de aproximadamente 55% (v/v), menos de aproximadamente 50% (v/v), menos de aproximadamente 45% (v/v), menos de aproximadamente 40% (v/v), menos de aproximadamente 35% (v/v), menos de aproximadamente 30% (v/v), menos de aproximadamente 25% (v/v), menos de aproximadamente 20% (v/v), menos de aproximadamente 15% (v/v), menos de aproximadamente 10% (v/v), menos de aproximadamente 5% (v/v), o menos de aproximadamente 1% (v/v). En otros aspectos a este respecto, una composición farmacéutica descrita en la presente puede comprender un solvente en una cantidad en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 1% (v/v) a 90% (v/v), aproximadamente 1% (v/v) a 70% (v/v), aproximadamente 1% (v/v) a 60% (v/v), aproximadamente 1% (v/v) a 50% (v/v), aproximadamente 1% (v/v) a 40% (v/v), aproximadamente 1% (v/v) a 30% (v/v), aproximadamente 1% (v/v) a 20% (v/v), aproximadamente 1% (v/v) a 10% (v/v), aproximadamente 2% (v/v) a 50% (v/v), aproximadamente 2% (v/v) a 40% (v/v), aproximadamente 2% (v/v) a 30% (v/v), aproximadamente 2% (v/v) a 20% (v/v), aproximadamente 2% (v/v) a 10% (v/v), aproximadamente 4% (v/v) a 50% (v/v), aproximadamente 4% (v/v) a 40% (v/v), aproximadamente 4% (v/v) a 30% (v/v), aproximadamente 4% (v/v) a 20% (v/v), aproximadamente 4% (v/v) a 10% (v/v), aproximadamente 6% (v/v) a 50% (v/v), aproximadamente 6% (v/v) a 40% (v/v), aproximadamente 6% (v/v) a 30% (v/v), aproximadamente 6% (v/v) a 20% (v/v), aproximadamente 6% (v/v) a 10% (v/v), aproximadamente 8% (v/v) a 50% (v/v), aproximadamente 8% (v/v) a 40% (v/v), aproximadamente 8% (v/v) a 30% (v/v), aproximadamente 8% (v/v) a 20% (v/v), aproximadamente 8% (v/v) a 15% (v/v), o aproximadamente 8% (v/v) a 12% (v/v).

En un cierto caso, un solvente puede comprender un alcohol farmacéuticamente aceptable. Como se utiliza en la presente, el término "alcohol" se refiere a una molécula orgánica que comprende un grupo funcional hidroxilo (-OH) unido a un átomo de carbono, donde el átomo de carbono está saturado. En aspectos a este respecto, el alcohol puede ser, por ejemplo, un alcohol C<sub>1-4</sub>, un alcohol C<sub>2-4</sub>, un alcohol C<sub>1-5</sub>, un alcohol C<sub>1-7</sub>, un alcohol C<sub>1-10</sub>, un alcohol C<sub>1-15</sub> o un alcohol C<sub>1-20</sub>. En otros aspectos a este respecto, un alcohol puede ser, por ejemplo, un alcohol primario, un alcohol secundario o un alcohol terciario. En otros aspectos a este respecto, un alcohol puede ser, por ejemplo, un

alcohol acíclico, un alcohol monohídrico, un alcohol polihídrico (también conocido como poliol o alcohol de azúcar), un alcohol alifático insaturado, un alcohol alicíclico o una combinación de los mismos. Ejemplos de un alcohol monohídrico incluyen, sin limitación, metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol y 1-hexadecanol. Ejemplos de un alcohol polihídrico incluyen, sin limitación, glicol, glicerol, arabitol, eritritol, xilitol, maltitol, sorbitol (glucitol), manitol, inositol, lactitol, galactitol (iditol) e isomaltosa. Ejemplos de un alcohol alifático insaturado incluyen, sin limitación, prop-2-eno-1-ol, 3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ol y prop-2-en-1-ol. Ejemplos de un alcohol alicíclico incluyen, sin limitación, ciclohexano-1,2,3,4,5,6-hexilo y 2-(2-propil)-5-metil-ciclohexano-1-ol.

En otro caso, un solvente puede comprender un éster de un alcohol farmacéuticamente aceptable y un ácido. Los alcoholes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los divulgados en la presente. Los ácidos adecuados incluyen, sin limitación, ácido acético, ácido butárico y ácido fórmico. Un éster de un alcohol y un ácido incluyen, sin limitación, acetato de metilo, buterato de metilo, formiato de metilo, acetato de etilo, buterato de etilo, formiato de etilo, acetato de propilo, buterato de propilo, formiato de propilo, acetato de butilo, buterato de butilo, formiato de butilo, acetato de isobutilo, buterato de isobutilo, formiato de isobutilo, acetato de pentilo, buterato de pentilo, formiato de pentilo y acetato de 1-hexadecilo, buterato de 1-hexadecilo y formiato de 1-hexadecilo.

En otro caso, un solvente puede comprender un polímero de polietilenglicol (PEG) farmacéuticamente aceptable. Los polímeros PEG, también conocidos como polímero de óxido de polietileno (OPE) o polímero de polioxietileno (POE), se preparan mediante polimerización de óxido de etileno y están disponibles comercialmente en una amplia gama de pesos moleculares desde 100 g/mol hasta 10,000.000 g/mol. Los polímeros PEG con una masa molecular baja son líquidos o sólidos de bajo punto de fusión, mientras que los polímeros PEG con una masa molecular más alta son sólidos. Un polímero de PEG incluye, sin limitación, PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 500, PEG 600, PEG 700, PEG 800, PEG 900, PEG 1000, PEG 1100, PEG 1200, PEG 1300, PEG 1400, PEG 1500, PEG 1600, PEG 1700, PEG 1800, PEG 1900, PEG 2000, PEG 2100, PEG 2200, PEG 2300, PEG 2400, PEG 2500, PEG 2600, PEG 2700, PEG 2800, PEG 2900, PEG 3000, PEG 3250, PEG 3350, PEG 3500, PEG 3750, PEG 4000, PEG 4250, PEG 4500, PEG 4750, PEG 5000, PEG 5500, PEG 6000, PEG 6500, PEG 7000, PEG 7500, PEG 8000, PEG 8500, PEG 9000, PEG 9500, PEG 10,000, PEG 11,000, PEG 12,000, PEG 13,000, PEG 14,000, PEG 15,000, PEG 16,000, PEG 17,000, PEG 18,000, PEG 19,000, o PEG 20,000

En otro caso, un solvente puede comprender un glicérido farmacéuticamente aceptable. Los glicéridos comprenden un glicerol sustituido, donde uno, dos o los tres grupos hidroxilo del glicerol están esterificados cada uno utilizando un ácido graso para producir monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, respectivamente. En estos compuestos, cada grupo hidroxilo del glicerol puede estar esterificado por diferentes ácidos grasos. Adicionalmente, los glicéridos pueden acetilarse para producir monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados y triglicéridos acetilados.

En un caso, un solvente puede comprender un solvente sólido farmacéuticamente aceptable. Los solventes sólidos pueden ser útiles en la fabricación de la formulación de una dosis sólida de una composición farmacéutica divulgada en la presente. Normalmente, se funde un solvente sólido para disolver un compuesto terapéutico. Un solvente sólido farmacéuticamente aceptable incluye, sin limitación, mentol y los polímeros PEG descritos anteriormente.

Aspectos de la presente especificación divulgan, en parte, un adyuvante farmacéuticamente aceptable. Un adyuvante es un agente farmacológico que modifica el efecto de otros agentes, como uno o más compuestos terapéuticos divulgados en la presente. Además, un adyuvante divulgado en la presente se puede utilizar como solvente que disuelve un compuesto terapéutico divulgado en la presente, formando una solución adyuvante. Un adyuvante puede facilitar la administración de un compuesto terapéutico de una manera que inhiba más eficazmente una respuesta proinflamatoria. En un caso, un adyuvante facilita la administración de un compuesto terapéutico a los macrófagos.

Una composición farmacéutica puede comprender un adyuvante farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para mezclar con una solución o una emulsión. En otros aspectos a este respecto, una composición farmacéutica puede comprender un adyuvante en una cantidad de, por ejemplo, al menos 10% (v/v), al menos 20% (v/v), al menos 30% (v/v), al menos 35% (v/v), al menos 40% (v/v), al menos 45% (v/v), al menos 50% (v/v), al menos 55% (v/v), al menos 60% (v/v), al menos 65% (v/v), al menos 70% (v/v), al menos 75% (v/v), al menos 80% (v/v), al menos 85% (v/v), al menos 90% (v/v), al menos 95% (v/v), o al menos 99% (v/v). En otros aspectos a este respecto, una composición farmacéutica puede comprender un adyuvante en una cantidad en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 30% (v/v) hasta aproximadamente 99% (v/v), aproximadamente 35% (v/v) hasta aproximadamente 99% (v/v), aproximadamente 40% (v/v) hasta aproximadamente 99% (v/v), aproximadamente 45% (v/v) hasta aproximadamente 99% (v/v), aproximadamente 50% (v/v) hasta aproximadamente 99% (v/v), aproximadamente 30% (v/v) hasta aproximadamente 98% (v/v), aproximadamente 35% (v/v) hasta aproximadamente 98% (v/v), aproximadamente 40% (v/v) hasta aproximadamente 98% (v/v), aproximadamente 45% (v/v) hasta aproximadamente 98% (v/v), aproximadamente 50% (v/v) hasta aproximadamente 98% (v/v), aproximadamente 30% (v/v) hasta aproximadamente 95% (v/v), aproximadamente 35% (v/v) hasta aproximadamente 95% (v/v), aproximadamente 40% (v/v) hasta aproximadamente 95% (v/v), aproximadamente 45% (v/v) hasta aproximadamente 95% (v/v), o aproximadamente 50% (v/v) hasta aproximadamente 95% (v/v). En aún otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica puede comprender un adyuvante en una cantidad en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 70% (v/v) hasta aproximadamente 97% (v/v), aproximadamente 75% (v/v) hasta aproximadamente el 97% (v/v), aproximadamente 80% (v/v) hasta aproximadamente 97% (v/v), aproximadamente 85% (v/v) hasta aproximadamente el 97% (v/v), aproximadamente el 88% (v/v) hasta aproximadamente 97% (v/v), aproximadamente

89% (v/v) hasta aproximadamente 97% (v/v), aproximadamente 90% (v/v) hasta aproximadamente 97% (v/v), aproximadamente 75% (v/v) hasta aproximadamente 96% (v/v), aproximadamente 80% (v/v) hasta aproximadamente 96% (v/v), aproximadamente 85% (v/v) hasta aproximadamente 96% (v/v), aproximadamente 88% (v/v) hasta aproximadamente 96% (v/v), aproximadamente 89% (v/v) hasta aproximadamente 96% (v/v), aproximadamente 90% (v/v) hasta aproximadamente 96% (v/v), aproximadamente 75% (v/v) hasta aproximadamente 93% (v/v), aproximadamente 80% (v/v) hasta aproximadamente 93% (v/v), aproximadamente 85% (v/v) hasta aproximadamente 93% (v/v), aproximadamente 88% (v/v) hasta aproximadamente 93% (v/v), aproximadamente 89% (v/v) hasta aproximadamente 93% (v/v), o aproximadamente 90% (v/v) hasta aproximadamente 93% (v/v).

En un caso, un adyuvante puede ser un lípido farmacéuticamente aceptable. Un lípido puede definirse ampliamente como una pequeña molécula hidrofóbica o anfifílica. La naturaleza anfifílica de algunos lípidos les permite formar estructuras como vesículas, liposomas o membranas en un ambiente acuoso. Ejemplos no limitantes de lípidos incluyen ácidos grasos, glicerolípidos (como monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos), fosfolípidos, esfingolípidos, lípidos esteroides, lípidos prenol, sacarolípidos y policétidos. Una composición farmacéutica divulgada en la presente puede comprender un lípido tal como, por ejemplo, un aceite, un líquido a base de aceite, una grasa, un ácido graso, una cera, un éster de ácido graso, una sal de ácido graso, un alcohol graso, un glicérido (mono, diglicérido o triglicérido), un fosfolípido, un éster de glicol, un éster de sacarosa, un derivado de oleato de glicerol, un triglicérido de cadena media o una mezcla de los mismos.

Un lípido útil en las composiciones farmacéuticas puede ser un ácido graso farmacéuticamente aceptable. Un ácido graso comprende un ácido carboxílico con una larga cadena hidrocarbonada no ramificada que puede estar saturada o insaturada. Por lo tanto, la disposición confiere a un ácido graso con un extremo hidrófilo polar y un extremo hidrofóbico no polar que es insoluble en agua. La mayoría de los ácidos grasos que ocurren naturalmente tienen una cadena de hidrocarburos de un número par de átomos de carbono, típicamente entre 4 y 24 carbonos, y pueden estar unidos a grupos funcionales que contienen oxígeno, halógenos, nitrógeno y azufre. Los ácidos grasos sintéticos o que no ocurren naturalmente pueden tener una cadena hidrocarbonada de cualquier número de átomos de carbono entre 3 y 40 carbonos. Donde existe un enlace doble, existe la posibilidad de una isomería geométrica cis o trans, lo que afecta significativamente la configuración molecular de la molécula. Los enlaces dobles cis ocasionan que la cadena de ácidos grasos se doble, un efecto que es más pronunciado cuantos más enlaces dobles hay en una cadena. La mayoría de los ácidos grasos que ocurren naturalmente tienen la configuración cis, aunque la forma trans existe en algunas grasas y aceites naturales y parcialmente hidrogenados. Ejemplos de ácidos grasos incluyen, sin limitación, ácido caprílico (8:0), ácido pelargónico (9:0), ácido cáprico (10:0), ácido undecílico (11:0), ácido láurico (12:0), ácido tridecílico (13:0), ácido mirístico (14:0), ácido miristoleico (14:1), ácido pentadecílico (15:0), ácido palmítico (16:0), ácido palmitoleico (16:1), ácido sapiénico (16:1), ácido margárico (17:0), ácido esteárico (18:0), ácido oleico (18:1), ácido elaidico (18:1), ácido vaccénico (18:1), ácido linoleico (18:2), ácido linoelaidico (18:2), ácido  $\alpha$ -linoléico (18:3), ácido  $\gamma$ -linoléico (18:3), ácido estearidónico (18:4), ácido nonadecílico (19:0), ácido araquídico (20:0), ácido eicosenoico (20:1), ácido dihomo- $\gamma$ -linoléico (20:3), ácido hidromelizado (20:3), ácido araquidónico (20:4), ácido eicosapentaenoico (20:5), ácido heneicosílico (21:0), ácido behénico (22:0), ácido erúxico (22:1), ácido docosahexaenoico (22:6), ácido tricosílico (23:0), ácido lignocérico (24:0), ácido nervónico (24:1), ácido pentacosílico (25:0), ácido cerótico (26:0), ácido heptacosílico (27:0), ácido montánico (28:0), ácido nonacosílico (29:0), ácido melísico (30:0), ácido henatricontílico (31:0), ácido lacceroico (32:0), ácido psílico (33:0), ácido gedico (34:0), ácido ceroplástico (35:0) y ácido hexatriacontílico (36:0).

En cierto caso, un adyuvante puede ser un ácido graso saturado o insaturado farmacéuticamente aceptable. Un ácido graso saturado o insaturado puede comprender, por ejemplo, al menos 8, al menos 10, al menos 12, al menos 14, al menos 16, al menos 18, al menos 20, al menos 22, al menos 24, al menos 26, al menos 28, o al menos 30 átomos de carbono. En algunos casos, un ácido graso saturado o insaturado comprende, por ejemplo, entre 4 y 24 átomos de carbono, entre 6 y 24 átomos de carbono, entre 8 y 24 átomos de carbono, entre 10 y 24 átomos de carbono, entre 12 y 24 átomos de carbono, entre 14 y 24 átomos de carbono, o entre 16 y 24 átomos de carbono, entre 4 y 22 átomos de carbono, entre 6 y 22 átomos de carbono, entre 8 y 22 átomos de carbono, entre 10 y 22 átomos de carbono, entre 12 y 22 átomos de carbono, entre 14 y 22 átomos de carbono, o entre 16 y 22 átomos de carbono, entre 4 y 20 átomos de carbono, entre 6 y 20 átomos de carbono, entre 8 y 20 átomos de carbono, entre 10 y 20 átomos de carbono, entre 12 y 20 átomos de carbono, entre 14 y 20 átomos de carbono, o entre 16 y 20 átomos de carbono. Si es insaturado, el ácido graso puede tener, por ejemplo, 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más o 6 o más enlaces dobles.

Un ácido graso saturado o insaturado farmacéuticamente aceptable puede ser líquido a temperatura ambiente. El punto de fusión de un ácido graso está determinado en gran medida por el grado de saturación/insaturación de la cadena de hidrocarburos. En aspectos a este respecto, un ácido graso saturado o insaturado tiene una temperatura de punto de fusión de, por ejemplo, 20°C o menos, 15°C o menos, 10°C o menos, 5°C o menos, 0°C o menos, -5°C o menos, -10°C o menos, -15°C o menos, o -20°C o menos. En otros aspectos a este respecto, un ácido graso saturado o insaturado tiene una temperatura de punto de fusión en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 20°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 18°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 16°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 12°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 8°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 4°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 0°C, aproximadamente -15°C hasta aproximadamente 20°C, aproximadamente -15°C hasta aproximadamente 18°C, aproximadamente -15°C hasta aproximadamente 16°C, aproximadamente -15°C hasta

aproximadamente 12°C, aproximadamente -15°C hasta aproximadamente 8°C, aproximadamente -15°C hasta aproximadamente 4°C, o aproximadamente -15°C hasta aproximadamente 0°C.

5 En otro caso, un adyuvante puede comprender un tipo de ácido graso farmacéuticamente aceptable. Un adyuvante puede comprender, por ejemplo, sólo ácido palmítico, sólo ácido esteárico, sólo ácido oleico, sólo ácido linoleico o sólo ácido linolénico. Alternativamente, un adyuvante puede comprender una pluralidad de diferentes ácidos grasos farmacéuticamente aceptables. Un adyuvante puede comprender, por ejemplo, dos o más ácidos grasos diferentes, tres o más ácidos grasos diferentes, cuatro o más ácidos grasos diferentes, cinco o más ácidos grasos diferentes o seis o más ácidos grasos diferentes.

10 En otros aspectos a este respecto, un adyuvante puede comprender dos o más ácidos grasos farmacéuticamente aceptables diferentes que incluyen al menos ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico y/o ácido linolénico, y cualquier combinación de los mismos. Un adyuvante puede comprender un radio de ácido palmítico y/o ácido esteárico y/o ácido oleico:ácido linolénico y/o ácido linoleico de, por ejemplo, al menos 2:1, al menos 3:1, al menos 4:1, al menos 5:1, al menos 6:1, al menos 7:1, al menos 8:1, al menos 9:1, al menos 10:1, al menos 15:1 o al menos 20:1. En algunos ejemplos, un adyuvante puede comprender una proporción de ácido palmítico y/o ácido esteárico y/o ácido oleico:ácido linolénico y/o ácido linoleico en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 20:1, aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 15:1, aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 12:1, o aproximadamente 6:1 hasta aproximadamente 10:1.

20 En otros aspectos a este respecto, un adyuvante puede comprender cuatro o más ácidos grasos diferentes farmacéuticamente aceptables que incluyen al menos ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico y/o ácido linolénico, y cualquier combinación de los mismos. En otros aspectos de esta realización, un adyuvante puede comprender un radio de ácido palmítico:ácido esteárico:ácido linolénico:ácido linoleico de, por ejemplo, 10:10:1:1, 9:9:1:1, 8:8:1:1, 7:7:1:1, 6:6:1:1, 5:5:1:1, 4:4:1:1, 3:3:1:1, 2:2:1:1, o 1:1:1:1. En otros aspectos de esta realización, un adyuvante puede comprender una proporción de ácido palmítico:ácido esteárico:ácido linolénico:ácido linoleico en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 10:10:1:1 hasta aproximadamente 6:6:1:1, aproximadamente 8:8:1:1 hasta aproximadamente 4:4:1:1, o aproximadamente 5:5:1:1 hasta aproximadamente 1:1:1:1.

30 Un lípido útil en las composiciones farmacéuticas puede ser un ácido graso omega farmacéuticamente aceptable. Ejemplos no limitantes de un ácido graso omega incluyen omega-3, omega-6 y omega-9. Los ácidos grasos Omega-3 (también conocidos como ácidos grasos n-3 o ácidos grasos ω-3) son una familia de ácidos grasos insaturados esenciales que tienen en común un enlace doble carbono-carbono final en la posición n-3, es decir, el tercer enlace, contando desde el extremo metilo del ácido graso. Los ácidos grasos omega-3 son ácidos grasos "esenciales" porque son vitales para el metabolismo normal y no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano. Un ácido graso omega-3 incluye, sin limitación, ácido hexadecatrienoico (16:3), ácido α-linolénico (18:3), ácido estearidónico (18:4), ácido eicosatrienoico (20:3), ácido eicosatetraenoico (20:4), ácido eicosapentaenoico (20:5), ácido heneicosapentaenoico (21:5), ácido docosapentaenoico (22:5), ácido clupanodónico (22:5), ácido docosahexaenoico (22:6), ácido tetracosapentaenoico (24:5) y ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico) (24:6).

40 Los ácidos grasos Omega-6 (también conocidos como ácidos grasos n-6 o ácidos grasos ω-6) son una familia de ácidos grasos insaturados que tienen en común un enlace doble carbono-carbono final en la posición n-6, es decir, el sexto enlace, contando desde el extremo metilo del ácido graso. Un ácido graso omega-6 incluye, sin limitación, ácido linoleico (18:2), ácido gamma-linolénico (18:3), ácido caléndico (18:3), ácido eicosadienoico (20:2), ácido dihomo-gamma-linolénico (20:3), ácido araquidónico (20:4), ácido docosadienoico (22:2), ácido adrenico (22:4), ácido docosapentaenoico (22:5), ácido tetracosatetraenoico (24:4) y ácido tetracosapentaenoico (24:5). Los ácidos grasos Omega-9 (también conocidos como ácidos grasos n-9 o ácidos grasos ω-9) son una familia de ácidos grasos insaturados que tienen en común un enlace doble carbono-carbono final en la posición n-9, es decir, el noveno enlace, contando desde el extremo metilo del ácido graso. Un ácido graso omega-9 incluye, sin limitación, ácido oleico (18:1), ácido elaídico (18:1), ácido eicosenoico (20:1), ácido hidromielizado (20:3), ácido erúxico (22:1) y ácido nervónico (24:1).

50 Un lípido útil en las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente puede ser un aceite farmacéuticamente aceptable. Un aceite incluye cualquier ácido graso que sea líquido a temperatura ambiente normal, tal como, por ejemplo, aproximadamente 20°C. Por el contrario, una grasa incluye cualquier ácido graso que sea sólido a temperatura ambiente normal, tal como, por ejemplo, aproximadamente 20°C. Un aceite adecuado como lípido útil en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente puede ser un aceite natural o un aceite vegetal. Ejemplos de aceites naturales adecuados incluyen, sin limitación, aceite mineral, triacetina, oleato de etilo, un aceite natural hidrogenado o una mezcla de los mismos. Ejemplos de aceites vegetales adecuados incluyen, sin limitación, aceite de almendras, aceite de arachis, aceite de aguacate, aceite de canola, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de maíz, 55 aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de uva, aceite de avellana, aceite de cáñamo, aceite de linaza (aceite de semilla de lino), aceite de oliva, aceite de palma, aceite de maní, aceite de colza, aceite de salvado de arroz, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de semilla de soja, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de nuez, aceite de germen de trigo, o una mezcla de los mismos. Cada uno de estos aceites está disponible comercialmente en varias fuentes bien reconocidas por los expertos en la técnica.

Un aceite suele ser una mezcla de varios ácidos grasos. Por ejemplo, el aceite de colza, obtenido de las semillas de *brassica napus*, incluye ácidos grasos omega-6 y omega-3 en una proporción de aproximadamente 2:1. Como otro ejemplo, el aceite de linaza, obtenido de las semillas de *linum usitatissimum*, incluye aproximadamente 7% de ácido palmítico, aproximadamente 3.4-4.6% de ácido esteárico, aproximadamente 18.5-22.6% de ácido oleico, aproximadamente 14.2-17% de ácido linoleico y aproximadamente 51.9-55.2% de ácido  $\alpha$ -linoleico. En algunos casos, una composición farmacéutica comprende un aceite que incluye al menos dos ácidos grasos diferentes, al menos tres ácidos grasos diferentes, al menos cuatro ácidos grasos diferentes, al menos cinco ácidos grasos diferentes o al menos seis ácidos grasos diferentes.

Un lípido útil en las composiciones farmacéuticas puede ser un glicerolípido farmacéuticamente aceptable. Los glicerolípidos se componen principalmente de gliceroles mono-, di- y trisustituidos. Un grupo de glicerolípidos son los glicéridos, donde uno, dos o los tres grupos hidroxilo del glicerol se esterifican utilizando un ácido graso para producir monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, respectivamente. En estos compuestos, cada grupo hidroxilo del glicerol puede estar esterificado por diferentes ácidos grasos. Además, los glicéridos pueden acetilarse para producir monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados y triglicéridos acetilados. Un grupo de glicerolípidos son los glicéridos, donde uno, dos o los tres grupos hidroxilo del glicerol tienen residuos de azúcar unidos mediante un enlace glicosídico.

En algunos casos, las composiciones pueden incluir uno o más agentes estabilizantes farmacéuticamente aceptables. Un agente estabilizante reduce o elimina la formación de ésteres de un compuesto terapéutico que puede resultar de una reacción no deseada con el solvente particular utilizado. Un agente estabilizante incluye, sin limitación, agua, un ácido sacrificial que comprende un componente de ácido graso y ácido acético, acetato de etilo, un acetato de sodio/ácido acético (E262), un monoglicérido, un monoglicérido acetilado, un diglicérido, un monoglicérido acetilado, un diglicérido acetilado, un ácido graso y una sal de ácido graso.

En un caso, un agente estabilizante farmacéuticamente aceptable puede comprender un agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Un agente emulsionante (también conocido como emulgente) es una sustancia que estabiliza una emulsión que comprende una fase líquida dispersa y una fase líquida continua aumentando su estabilidad cinética. Por lo tanto, en situaciones donde el solvente y el adyuvante utilizados para preparar una composición farmacéutica descrita en la presente son normalmente inmiscibles, se utiliza un agente emulsionante descrito en la presente para crear una emulsión homogénea y estable. Un agente emulsionante incluye, sin limitación, un tensioactivo, un polisacárido, una lectina y un fosfolípido.

En un aspecto a este respecto, un agente emulsionante puede comprender un tensioactivo. Como se utiliza en la presente, el término "tensioactivo" se refiere a un compuesto anfifílico natural o sintético. Un tensioactivo puede ser no iónico, zwitteriónico o iónico. Ejemplos no limitantes de tensioactivos incluyen polisorbatos como polisorbato 20 (TWEEN® 20), polisorbato 40 (TWEEN® 40), polisorbato 60 (TWEEN® 60), polisorbato 61 (TWEEN® 61), polisorbato 65 (TWEEN® 65), polisorbato 80 (TWEEN® 80) y polisorbato 81 (TWEEN® 81); poloxámeros (copolímero de polietileno-polipropileno), como Poloxámero 124 (PLURONIC® L44), Poloxámero 181 (PLURONIC® L61), Poloxámero 182 (PLURONIC® L62), Poloxámero 184 (PLURONIC® L64), Poloxámero 188 (PLURONIC® F68), Poloxámero 237 (PLURONIC® F87), Poloxámero 338 (PLURONIC® L108), Poloxámero 407 (PLURONIC® F127), éteres dodeclicos de polioxietilenglicol, como BRU® 30 y BRIJ® 35; 2-dodecoxietanol (LUBROL®-PX); polioxietileno octil fenil éter (TRITON® X-100); dodecilsulfato de sodio (SDS); 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato (CHAPS); 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-2-hidroxi-1-propanosulfonato (CHAPSO); monolaurato de sacarosa; y colato de sodio. Otros ejemplos no limitantes de excipientes tensioactivos se pueden encontrar en, por ejemplo, Ansel, supra, (1999); Gennaro, supra, (2000); Hardman, supra, (2001); y Rowe, supra, (2003).

En un aspecto a este respecto, un agente emulsionante puede comprender un polisacárido. Ejemplos no limitantes de polisacáridos incluyen goma guar, agar, alginato, calgene, un dextrano (como dextrano 1K, dextrano 4K, dextrano 40K, dextrano 60K y dextrano 70K), dextrina, glucógeno, inulina, almidón, un derivado de almidón (como hidroximetil almidón, hidroxietil almidón, hidroxipropil almidón, hidroxibutil almidón e hidroxipentil almidón), heta almidón, celulosa, FICOLL, metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietil metilcelulosa (NEMC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC); acetatos de polivinilo (APV); polivinilpirrolidonas (PVP), también conocidas como povidonas, que tienen un valor K menor o igual a 18, un valor K mayor que 18 o menor o igual a 95, o un valor K mayor que 95, como PVP 12 (KOLLIDON® 12), PVP 17 (KOLLIDON® 17), PVP 25 (KOLLIDON® 25), PVP 30 (KOLLIDON® 30), PVP 90 (KOLLIDON® 90); y polietileniminas (PEI).

En un aspecto a este respecto, un agente emulsionante puede comprender una lectina. Las lectinas son proteínas fijadoras de azúcares que son muy específicas para sus fracciones de azúcar. Las lectinas se pueden clasificar de acuerdo con la fracción de azúcar a la que se unen e incluye, sin limitación, lectinas que se unen a manosa, lectinas que se unen a galactosa/N-acetilgalactosamina, lectinas que se unen a N-acetilglucosamina, lectinas que se unen a N-acetilneuramina, lectinas que se unen a ácido N-acetilneuramínico, y lectinas que se unen a la fucosa. Ejemplos no limitantes de tensioactivos incluyen concanavaína A, lectina de lenteja, lectina de campanilla blanca, roína, aglutinina de maní, jacaína, lectina de arveja velluda, aglutinina de germen de trigo, lectina de saúco, leucoaglutinina de *Maackia anurensis*, hemoaglutinina de *Maackia anurensis*, aglutinina de *Ulex europaeus* y lectina de *Aleuria aurantia*.

En un aspecto a este respecto, un agente emulsionante puede comprender un fosfolípido. La estructura del fosfolípido generalmente comprende una cola hidrofóbica y una cabeza hidrofílica y es de naturaleza anfipática. La mayoría de los fosfolípidos contienen un diglicérido, un grupo fosfato y una molécula orgánica simple como la colina; una excepción a esta regla es la esfingomielina, que se deriva de la esfingosina en lugar del glicerol. Los fosfolípidos incluyen, sin limitación, diacilglicéridos y fosfosfingolípidos. Ejemplos no limitantes de diacilglicéridos incluyen un ácido fosfatídico (fosfatidato) (PA), una fosfatidiletanolamina (cefalina) (PE), una fosfatidilcolina (lecitina) (PC), una fosfatidilserina (PS) y una fosfoinositida que incluye fosfatidilinositol (PI), fosfato de fosfatidilinositol (PIP), bifosfato de fosfatidilinositol (PIP2) y trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3). Ejemplos no limitantes de fosfosfingolípidos incluyen una ceramida fosforilcolina (esfingomielina) (SPH), ceramida fosforiletanolamina (esfingomielina) (Cer-PE) y ceramida fosforil glicerol.

En un caso, un agente estabilizante farmacéuticamente aceptable no comprende un agente emulsionante farmacéuticamente aceptable.

En otro caso, una composición farmacéutica no comprende un agente emulsionante farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden actuar como un sistema de administración que permite que el o los compuestos terapéuticos se administren o dirijan más eficazmente a un tipo de célula, tejido, órgano o región del cuerpo de una manera que inhiba más eficazmente una respuesta proinflamatoria. Esta inhibición da como resultado un tratamiento mejorado de una inflamación crónica. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede facilitar la administración hacia los macrófagos de un compuesto terapéutico divulgado en la presente. Un posible mecanismo que logra esta biodistribución selectiva es que las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente puedan diseñarse para aprovechar la actividad de los quilomicrones. Los quilomicrones son partículas relativamente grandes de lipoproteínas que tienen un diámetro de 75 nm a 1,200 nm. Compuestos de triglicéridos (85-92%), fosfolípidos (6-12%), colesterol (1-3%) y apolipoproteínas (1-2%), los quilomicrones transportan los lípidos de la dieta desde los intestinos hasta otras partes del cuerpo. Los quilomicrones son uno de los cinco grupos principales de lipoproteínas, los otros siendo LMBD, LDI, lipoproteínas de baja densidad (LBD) y lipoproteínas de alta densidad (LAD), que permiten que las grasas y el colesterol se muevan dentro de la solución a base de agua del torrente sanguíneo.

Durante la digestión, los ácidos grasos y el colesterol se procesan en el tracto gastrointestinal mediante la acción de los jugos pancreáticos, incluidas las lipasas, y la emulsificación con sales biliares para generar micelas. Estas micelas permiten la absorción de lípidos en forma de ácidos grasos libres por parte de las células absorbentes del intestino delgado, conocidas como enterocitos. Una vez en los enterocitos, los triglicéridos y el colesterol se ensamblan en quilomicrones nacientes. Los quilomicrones nacientes están compuestos principalmente de triglicéridos (85%) y contienen algo de colesterol y ésteres de colesterol. El principal componente de la apolipoproteína es la apolipoproteína B-48 (APOB48). Estos quilomicrones nacientes se liberan por exocitosis de los enterocitos hacia los lacteales, vasos linfáticos que se originan en las vellosidades del intestino delgado, y que luego se secretan al torrente sanguíneo en la conexión del conducto torácico con la vena subclavia izquierda.

Mientras circulan por la linfa y la sangre, los quilomicrones intercambian componentes con LAD. Las LAD donan apolipoproteína C-II (APOC2) y apolipoproteína E (APOE) al quilomicron naciente y así lo convierten en un quilomicron maduro (a menudo denominado simplemente "quilomicron"). APOC2 es el cofactor de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL). Una vez que se distribuyen las reservas de triglicéridos, el quilomicron devuelve APOC2 a las LAD (pero mantiene APOE) y, por lo tanto, se convierte en un remanente de quilomicron, ahora de solo 30 a 50 nm. APOB48 y APOE son importantes para identificar los remanentes de quilomicrones en el hígado para la endocitosis y degradación en lipoproteínas (LMBD, LBD y LAD). Estas lipoproteínas son procesadas y almacenadas por células competentes, incluidos, por ejemplo, hepatocitos, adipocitos y macrófagos. Por lo tanto, sin desear estar limitado por ninguna teoría, tras la administración oral de las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente se procesan en micelas mientras que, en el tracto gastrointestinal, son absorbidas por los enterocitos y ensambladas en quilomicrones nacientes, permanecen asociadas con los restos de quilomicrones absorbidos por el hígado, y finalmente son cargadas en los macrófagos.

Aspectos de la presente especificación divulgan, en parte, un método para preparar una composición farmacéutica divulgada en la presente. Un método divulgado en la presente comprende el paso de poner en contacto un adyuvante farmacéuticamente aceptable descrito en la presente con un compuesto terapéutico divulgado en la presente bajo condiciones que permitan que el compuesto terapéutico se disuelva en el adyuvante farmacéuticamente aceptable, formando así una composición farmacéutica descrita en la presente.

Otros aspectos de la presente especificación incluyen un método para preparar una composición farmacéutica. Un método puede comprender los pasos de (a) poner en contacto un solvente farmacéuticamente aceptable con un compuesto terapéutico bajo condiciones que permitan que el compuesto terapéutico se disuelva en el solvente farmacéuticamente aceptable, formando así una solución; y (b) poner en contacto la solución formada en el paso (a) con un adyuvante farmacéuticamente aceptable divulgado en la presente bajo condiciones que permitan la formación de una composición farmacéutica. Los métodos de preparación pueden comprender además un paso (c) de eliminar el solvente farmacéuticamente aceptable de la composición farmacéutica.

La cantidad de compuesto terapéutico que se pone en contacto con el solvente farmacéuticamente aceptable en el paso (a) del método puede variar ampliamente. Los factores que pueden influir en la cantidad de un compuesto terapéutico utilizado incluyen, entre otros, la cantidad final del compuesto terapéutico deseada en la composición farmacéutica, la concentración deseada de un compuesto terapéutico en la solución, la hidrofobicidad del compuesto terapéutico, la lipofobicidad del compuesto terapéutico, la temperatura bajo la cual se realiza el paso de contacto (a), y el tiempo bajo el cual se realiza el paso de contacto (a).

El volumen de un solvente farmacéuticamente aceptable utilizado en el paso (a) del método también puede variar en un amplio intervalo. Los factores que pueden influir en el volumen del solvente farmacéuticamente aceptable utilizado incluyen, entre otros, la cantidad final de composición farmacéutica deseada, la concentración deseada de un compuesto terapéutico en la solución, la hidrofobicidad del compuesto terapéutico y la lipofobicidad del compuesto terapéutico.

En aspectos a este respecto, la cantidad de un compuesto terapéutico que se pone en contacto con el solvente en el paso (a) puede ser, por ejemplo, al menos 10 mg, al menos 20 mg, al menos 30 mg, al menos 40 mg, al menos 50 mg, al menos 60 mg, al menos 70 mg, al menos 80 mg, al menos 90 mg, al menos 100 mg, al menos 200 mg, al menos 300 mg, al menos 400 mg, al menos 500 mg, al menos 600 mg, al menos 700 mg, al menos 800 mg, al menos 900 mg, al menos 1,000 mg, al menos 1,100 mg, al menos 1,200 mg, al menos 1,300 mg, al menos 1,400 mg o al menos 1,500 mg. En otros aspectos a este respecto, la cantidad de un compuesto terapéutico que se pone en contacto con el solvente en el paso (a) puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 100 mg, aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 150 mg, aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 250 mg, aproximadamente 150 mg hasta aproximadamente 350 mg, aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 500 mg, aproximadamente 350 mg hasta aproximadamente 600 mg, aproximadamente 500 mg hasta aproximadamente 750 mg, aproximadamente 600 mg hasta aproximadamente 900 mg, aproximadamente 750 mg hasta aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 850 mg hasta aproximadamente 1,200 mg, o aproximadamente 1,000 mg hasta aproximadamente 1,500 mg. En otros aspectos a este respecto, la cantidad de un compuesto terapéutico que se disuelve en el solvente en el paso (a) puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 250 mg, aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg, aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 750 mg, aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1,500 mg, aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 250 mg, aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 500 mg, aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 750 mg, aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 1,500 mg, aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 250 mg, aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 500 mg, aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 750 mg, aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1,500 mg, aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 500 mg, aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 750 mg, aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 1,000 mg, o aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 1,500 mg.

El paso (a) se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, para permitir que un compuesto terapéutico se disuelva completamente en el solvente farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, en otros casos del método, el paso (a) se puede llevar a cabo a una temperatura que sea mayor que la temperatura ambiente, por ejemplo, mayor que 21°C, mayor que 25°C, mayor que 30°C, mayor que 35°C o mayor que 37°C. En ciertos casos, el Paso (a) se puede llevar a cabo a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente, para permitir que un compuesto terapéutico se disuelva completamente en el solvente. Sin embargo, en otras realizaciones del método, el paso (a) se puede llevar a cabo a una temperatura que es inferior a la temperatura ambiente, por ejemplo, menor que 10°C, mayor que 5°C, mayor que 0°C, mayor que -10°C o mayor que -20°C. El contacto en el Paso (a) puede comprender mezclar el compuesto terapéutico y el solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, mediante agitación, inversión, sonicación o agitación por vórtice. La mezcla se puede llevar a cabo durante, por ejemplo, al menos 1 segundo, al menos 5 segundos, al menos 10 segundos, al menos 20 segundos, al menos 30 segundos, al menos 45 segundos, al menos 60 segundos o más, hasta que el compuesto terapéutico se disuelve completamente en el solvente.

La concentración de un compuesto terapéutico en una solución puede variar en un amplio intervalo. A modo de ejemplo, la concentración del compuesto terapéutico puede ser al menos 0.00001 mg/ mL, al menos 0.0001 mg/ mL, al menos 0.001 mg/mL, al menos 0.01 mg/mL, al menos 0.1 mg/mL, al menos 1 mg/mL, al menos 10 mg/mL, al menos 25 mg/mL, al menos 50 mg/mL, al menos 100 mg/mL, al menos 200 mg/mL, al menos 500 mg/mL, al menos 700 mg/mL, al menos 1,000 mg/mL o al menos 1,200 mg/mL. La concentración del compuesto terapéutico puede ser, por ejemplo, como máximo 1,000 mg/mL, como máximo 1,100 mg/mL, como máximo 1,200 mg/mL, como máximo 1,300 mg/mL, como máximo 1,400 mg/mL, como máximo 1,500 mg/mL, como máximo 2,000 mg/mL, como máximo 2,000 mg/mL o como máximo 3,000 mg/mL. En algunos casos, la concentración de un compuesto terapéutico puede estar en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0.00001 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 0.0001 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 0.01 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 0.1 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 1 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 1,000 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL hasta aproximadamente 2,000 mg/mL,

aproximadamente 250 mg/mL hasta aproximadamente 2,000 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL hasta aproximadamente 2,000 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL hasta aproximadamente 2,000 mg/mL, aproximadamente 1,000 mg/mL hasta aproximadamente 2,000 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL hasta aproximadamente 1,500 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL hasta aproximadamente 1,500 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL hasta aproximadamente 1,500 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL hasta aproximadamente 1,500 mg/mL, aproximadamente 1,000 mg/mL hasta aproximadamente 1,500 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL hasta aproximadamente 1,200 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL hasta aproximadamente 1,200 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL hasta aproximadamente 1,200 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL hasta aproximadamente 1,200 mg/mL, aproximadamente 1,000 mg/mL hasta aproximadamente 1,200 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL hasta aproximadamente 1,000 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL hasta aproximadamente 1,000 mg/mL, de aproximadamente 500 mg/mL hasta aproximadamente 1,000 mg/mL, de aproximadamente 750 mg/mL hasta aproximadamente 1,000 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL hasta aproximadamente 750 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL hasta aproximadamente 750 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL hasta aproximadamente 750 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL hasta aproximadamente 500 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL hasta aproximadamente 500 mg/mL, aproximadamente 0.00001 mg/mL hasta aproximadamente 0.0001 mg/mL, aproximadamente 0.00001 mg/mL hasta aproximadamente 0.001 mg/mL, aproximadamente 0.00001 mg/mL hasta aproximadamente 0.01 mg/mL, aproximadamente 0.00001 mg/mL hasta aproximadamente 0.1 mg/mL, aproximadamente 0.00001 mg/mL hasta aproximadamente 1 mg/mL, aproximadamente 0.001 mg/mL hasta aproximadamente 0.01 mg/mL, aproximadamente 0.001 mg/mL hasta aproximadamente 0.1 mg/mL, aproximadamente 0.001 mg/mL hasta aproximadamente 1 mg/mL, aproximadamente 0.001 mg/mL hasta aproximadamente 10 mg/mL, o aproximadamente 0.001 mg/mL hasta aproximadamente 100 mg/mL.

El volumen de un adyuvante farmacéuticamente aceptable utilizado en el paso (b) del método puede ser cualquier volumen deseado. Los factores utilizados para determinar el volumen de un adyuvante farmacéuticamente aceptable utilizado incluyen, sin limitación, la cantidad final de una composición farmacéutica deseada, la concentración deseada de un compuesto terapéutico en la composición farmacéutica, la proporción de solvente adyuvante utilizado y la miscibilidad del solvente y adyuvante.

En aspectos a este respecto, el radio de solución: adyuvante puede ser, por ejemplo, al menos 5:1, al menos 4:1, al menos 3:1, al menos 2:1, al menos 0:1, al menos 1:1, al menos 1:2, al menos 1:3, al menos 1:4, al menos 1:5, al menos 1:6, al menos 1:7, al menos 1:8, al menos 1:9, al menos 1:10, al menos 1:15, al menos 1:20 o al menos 1:25. En otros aspectos a este respecto, el radio de solución: adyuvante puede estar en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:25, aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:25, aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:25, aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 1:25, aproximadamente 0:1 hasta aproximadamente 1:25, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:25, aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 1:25, aproximadamente 1:3 hasta aproximadamente 1:25, aproximadamente 1:4 hasta aproximadamente 1:25, aproximadamente 1:5 hasta aproximadamente 1:25, aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:20, aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:20, aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:20, aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 1:20, aproximadamente 0:1 hasta aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:3 hasta aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:4 hasta aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:5 hasta aproximadamente 1:20, aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:15, aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:15, aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:15, aproximadamente 0:1 hasta aproximadamente 1:15, aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 1:15, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:15, aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 1:15, aproximadamente 1:3 hasta aproximadamente 1:15, aproximadamente 1:4 hasta aproximadamente 1:15, aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:12, aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:12, aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:12, aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 1:12, aproximadamente 0:1 hasta aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:3 hasta aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:4 hasta aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:5 hasta aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:6 hasta aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:7 hasta aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:8 hasta aproximadamente 1:12, aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:10, aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:10, aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:10, aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 1:10, aproximadamente 0:1 hasta aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:3 hasta aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:4 hasta aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:5 hasta aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:6 hasta aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:7 hasta aproximadamente 1:10, o aproximadamente 1:8 hasta aproximadamente 1:10.

El paso (b) se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, para permitir que la solución que comprende el compuesto terapéutico forme la composición farmacéutica. Sin embargo, en otros casos del método, el paso (b) se puede llevar a cabo a una temperatura que sea mayor que la temperatura ambiente, por ejemplo, mayor que 21°C, mayor que 25°C, mayor que 30°C, mayor que 35°C o mayor que 37°C. En ciertos casos, el paso (b) se puede llevar a cabo a

- temperaturas menores a la temperatura ambiente, para permitir que un compuesto terapéutico se disuelva completamente en un solvente farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, en otros casos del método, el paso (b) se puede llevar a cabo a una temperatura que sea menor a la temperatura ambiente, por ejemplo, menor que 10°C, mayor que 5°C, mayor que 0°C, mayor que -10°C o mayor que -20°C. El contacto en el paso (b) puede comprender
- 5 mezclar la solución y el adyuvante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, mediante agitación, inversión, sonicación o agitación por vórtice. La mezcla se puede llevar a cabo durante, por ejemplo, al menos 1 segundo, al menos 5 segundos, al menos 10 segundos, al menos 20 segundos, al menos 30 segundos, al menos 45 segundos, al menos 60 segundos o más, hasta que se forme la composición farmacéutica.
- En el paso (c), la eliminación del solvente de una composición farmacéutica se puede lograr utilizando uno de una
- 10 variedad de procedimientos conocidos en la técnica, que incluyen, sin limitación, evaporación, dialización, destilación, liofilización y filtración. Estos procedimientos de eliminación se pueden realizar bajo condiciones de atmósfera ambiente, a presión baja o al vacío.
- En un caso, el paso (c) puede dar como resultado la eliminación completa de un solvente farmacéuticamente aceptable de la composición farmacéutica descrita en la presente. En aspectos a este respecto, el paso (c) puede dar como
- 15 resultado, por ejemplo, al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 93%, al menos 95%, al menos 97% o al menos 99% de eliminación de un solvente farmacéuticamente aceptable de la composición farmacéutica descrita en la presente.
- El paso (c) se lleva a cabo a una temperatura que permite la evaporación de un solvente farmacéuticamente aceptable
- 20 divulgado en la presente y, como tal, la temperatura de evaporación es dependiente del solvente. Los factores que influyen en la temperatura de evaporación de un solvente descritos en la presente incluyen, sin limitación, el solvente particular utilizado, la cantidad de solvente presente, el compuesto terapéutico particular presente, el adyuvante particular presente, la estabilidad del compuesto terapéutico presente, la reactividad del compuesto terapéutico
- 25 presente, la presión atmosférica particular utilizada, el tiempo deseado para la evaporación completa. Generalmente, una composición farmacéutica requerirá calentamiento si el paso de evaporación se realiza a presión ambiente, por ejemplo, 101.325 kPa (1 atm). Sin embargo, en condiciones de alto vacío, el paso de evaporación se puede realizar a temperaturas menores a la temperatura ambiente, por ejemplo, menos de 22°C.
- En un caso, la eliminación del solvente de la composición farmacéutica descrita en la presente se puede llevar a cabo
- 30 a presión atmosférica ambiente y a una temperatura superior a la temperatura ambiente. En aspectos a este respecto, la eliminación del solvente de la composición farmacéutica se puede llevar a cabo a presión atmosférica ambiente y a una temperatura de, por ejemplo, más de 25°C, más de 30°C, más de 35°C, más de 40°C, más de 45°C, más de 50°C, más de 55°C, más de 60°C, más de 65°C, más de 70°C, más de 80°C o más de 85°C. En otros aspectos a este respecto, la eliminación del solvente de la composición farmacéutica se puede llevar a cabo a presión atmosférica
- 35 ambiente y a una temperatura en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 100°C, aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 95°C, aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 90°C, aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 85°C, aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 80°C, aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 75°C, aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 70°C, aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 65°C, o aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 60°C.
- En otro caso, la eliminación del solvente de la composición farmacéutica se puede realizar al vacío y a una temperatura
- 40 inferior a la temperatura ambiente. En aspectos a este respecto, la eliminación del solvente de la composición farmacéutica se puede llevar a cabo al vacío y a una temperatura de, por ejemplo, menos que 20°C, menos que 18°C, menos que 16°C, menos que 14°C, menos que 12°C, menos que 10°C, menos que 8°C, menos que 6°C, menos que 4°C, menos que 2°C o menos que 0°C. En otros aspectos a este respecto, la eliminación del solvente de la composición
- 45 farmacéutica se puede llevar a cabo al vacío y a una temperatura en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 20°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 18°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 16°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 14°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 12°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 10°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 8°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 6°C, aproximadamente -20°C hasta
- 50 aproximadamente 4°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 2°C, aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 0°C, aproximadamente -15°C hasta aproximadamente 20°C, aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 20°C, aproximadamente -5°C hasta aproximadamente 20°C, aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 20°C, aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 20°C, aproximadamente -10°C hasta
- 55 aproximadamente 18°C, aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 16°C, aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 14°C, aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 12°C, aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 10°C, aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 8°C, aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 6°C, aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 4°C, aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 2°C, o aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 0°C.

- La concentración final de un compuesto terapéutico en una composición farmacéutica descrita en la presente puede variar en un amplio intervalo y generalmente puede caracterizarse como una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunos aspectos, la concentración final de un compuesto terapéutico en una composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, al menos 0.00001 mg/mL, al menos 0.0001 mg/mL, al menos 0.001 mg/mL, al menos 0.01 mg/mL, al menos 0.1 mg/mL, al menos 1 mg/mL, al menos 10 mg/mL, al menos 25 mg/mL, al menos 50 mg/mL, al menos 100 mg/mL, al menos 200 mg/mL, al menos 500 mg/mL, al menos 700 mg/mL, al menos 1,000 mg/mL o al menos 1,200 mg/mL. En otros aspectos a este respecto, la concentración de un compuesto terapéutico divulgado en la presente en la solución puede ser, por ejemplo, como máximo 1,000 mg/mL, como máximo 1,100 mg/mL, como máximo 1,200 mg/mL, como máximo 1,300 mg/mL, como máximo 1,400 mg/mL, como máximo 1,500 mg/mL, como máximo 2,000 mg/mL, como máximo 3,000 mg/mL. En otros aspectos a este respecto, la concentración final de un compuesto terapéutico en una composición farmacéutica puede estar en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0.00001 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 0.0001 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 0.01 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 0.1 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 1 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 1,000 mg/mL hasta aproximadamente 3,000 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL hasta aproximadamente 2,000 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL hasta aproximadamente 2,000 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL hasta aproximadamente 2,000 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL hasta aproximadamente 2,000 mg/mL, aproximadamente 1,000 mg/mL hasta aproximadamente 2,000 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL hasta aproximadamente 1,500 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL hasta aproximadamente 1,500 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL hasta aproximadamente 1,500 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL hasta aproximadamente 1,500 mg/mL, aproximadamente 1,000 mg/mL hasta aproximadamente 1,500 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL hasta aproximadamente 1,200 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL hasta aproximadamente 1,200 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL hasta aproximadamente 1,200 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL hasta aproximadamente 1,200 mg/mL, aproximadamente 1,000 mg/mL hasta aproximadamente 1,200 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL hasta aproximadamente 1,000 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL hasta aproximadamente 1,000 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL hasta aproximadamente 1,000 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL hasta aproximadamente 1,000 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL hasta aproximadamente 750 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL hasta aproximadamente 750 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL hasta aproximadamente 750 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL hasta aproximadamente 500 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL hasta aproximadamente 500 mg/mL, aproximadamente 0.00001 mg/mL hasta aproximadamente 0.0001 mg/mL, aproximadamente 0.00001 mg/mL hasta aproximadamente 0.001 mg/mL, aproximadamente 0.00001 mg/mL hasta aproximadamente 0.001 mg/mL, aproximadamente 0.00001 mg/mL hasta aproximadamente 0.01 mg/mL, aproximadamente 0.00001 mg/mL hasta aproximadamente 0.1 mg/mL, aproximadamente 0.00001 mg/mL hasta aproximadamente 1 mg/mL, aproximadamente 0.001 mg/mL hasta aproximadamente 0.01 mg/mL, aproximadamente 0.001 mg/mL hasta aproximadamente 0.1 mg/mL, aproximadamente 0.001 mg/mL hasta aproximadamente 1 mg/mL, aproximadamente 0.001 mg/mL hasta aproximadamente 10 mg/mL, o aproximadamente 0.001 mg/mL hasta aproximadamente 100 mg/mL.
- Una composición farmacéutica producida utilizando los métodos divulgados en la presente puede ser una formulación líquida o una formulación sólida o semisólida. Una formulación líquida se puede formar utilizando varios lípidos, como aceites de otros ácidos grasos, que permanecen líquidos en el intervalo de temperatura deseado. En un caso, una composición farmacéutica descrita en la presente es líquida a temperatura ambiente. En aspectos a este respecto, una composición farmacéutica divulgada en la presente se puede formular para que sea un líquido a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 25°C o superior, aproximadamente 23°C o superior, aproximadamente 21°C o superior, aproximadamente 19°C o superior, aproximadamente 17°C o superior, aproximadamente 15°C o superior, aproximadamente 12°C o superior, aproximadamente 10°C o superior, aproximadamente 8°C o superior, aproximadamente 6°C o superior, aproximadamente 4°C o superior o aproximadamente 0°C o superior.
- Una formulación sólida o semisólida puede aprovechar las diferentes temperaturas de punto de fusión de los diversos adyuvantes como los ácidos grasos. La formación de una forma de dosificación sólida o semisólida puede realizarse modificando las concentraciones respectivas de los ácidos grasos que comprenden una composición farmacéutica divulgada en la presente. Por ejemplo, el ácido linolénico tiene una temperatura de punto de fusión ( $T_m$ ) de aproximadamente -11°C, el ácido linoleico tiene una  $T_m$  de aproximadamente -5°C, el ácido oleico tiene una  $T_m$  de aproximadamente 16°C, el ácido palmítico tiene una  $T_m$  de aproximadamente 61-62°C, y el ácido esteárico tiene una  $T_m$  de aproximadamente 67-72°C. Aumentar la(s) proporción(es) de ácido palmítico, esteárico u oleico aumentaría la temperatura de fusión general de una composición, mientras que, a la inversa, aumentar la(s) proporción(es) de linoleico y ácido linolénico disminuiría la temperatura de fusión de una composición. Por tanto, al controlar los tipos y cantidades de los componentes adyuvantes añadidos, se puede preparar una composición farmacéutica divulgada en la presente que sea sustancialmente sólida o semisólida a temperatura ambiente, pero que se derrita cuando se ingiere y alcance la temperatura corporal. La composición fundida resultante forma fácilmente micelas que son absorbidas

por el intestino, ensambladas en quilomicrones y finalmente absorbidas por los macrófagos. La forma de dosificación sólida puede ser un polvo, gránulo, tableta, cápsula o supositorio.

5 Aspectos de la presente especificación divulgan un método para tratar a un individuo con una inflamación crónica. En un caso, el método comprende el paso de administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición farmacéutica como se divulga en la presente, en el que la administración reduce un síntoma asociado con la inflamación crónica, tratando así al individuo.

10 Aspectos de la presente especificación divulgan, en parte, el tratamiento de un individuo que padece una inflamación crónica. Como se utiliza en la presente, el término "tratar" se refiere a reducir o eliminar en un individuo un síntoma clínico de una inflamación crónica; o retrasar o prevenir en un individuo la aparición de un síntoma clínico de una inflamación crónica. Por ejemplo, el término "tratar" puede significar reducir un síntoma de una afección caracterizada por una inflamación crónica en, por ejemplo, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 100%. Los síntomas reales asociados con la inflamación crónica son bien conocidos y pueden ser determinados por una persona de habilidad ordinaria en la técnica teniendo en cuenta factores, incluidos, sin limitación, la ubicación de la inflamación crónica, la causa de la inflamación crónica, la gravedad de la inflamación crónica, y/o el tejido u órgano afectado por la inflamación crónica. Los expertos en la técnica conocerán los síntomas o indicadores apropiados asociados con un tipo específico de inflamación crónica y sabrán cómo determinar si un individuo es candidato para el tratamiento como se describe en la presente.

20 Los síntomas de inflamación crónica incluyen, sin limitación, edema, hiperemia, eritema, hematomas, sensibilidad, rigidez, dolores, hinchazón, fiebre, escalofríos, congestión nasal, sinusitis, problemas respiratorios, retención de líquidos, coágulos de sangre, pérdida de apetito, aumento del ritmo cardíaco, formación de granulomas, fibrinos, pus, líquido seroso no viscoso o úlcera y dolor. Los síntomas reales asociados con una inflamación crónica son bien conocidos y pueden ser determinados por una persona de habilidad ordinaria en la técnica teniendo en cuenta factores, que incluyen, sin limitación, la ubicación de la inflamación, la causa de la inflamación, la gravedad de la inflamación, el tejido u órgano afectado y el trastorno asociado.

25 Se observan patrones específicos de inflamación crónica durante situaciones particulares que surgen en el cuerpo, tal y como cuando la inflamación ocurre en una superficie epitelial o cuando están involucradas bacterias piógenas. Por ejemplo, la inflamación granulomatosa es una inflamación resultante de la formación de granulomas que surgen de un número limitado pero diverso de enfermedades, que incluyen, sin limitación, tuberculosis, lepra, sarcoidosis y sífilis. La inflamación purulenta es una inflamación que produce una gran cantidad de pus, que se compone de neutrófilos, células muertas y fluido. La infección por bacterias piógenas como los estafilococos es característica de este tipo de inflamación. La inflamación serosa es una inflamación resultante de una efusión abundante de líquido fluido seroso no viscoso, comúnmente producido por las células mesoteliales de las membranas serosas, pero que puede derivar del plasma sanguíneo. Las ampollas en la piel ejemplifican este patrón de inflamación. La inflamación ulcerativa es una inflamación resultante de la pérdida necrótica de tejido de la superficie epitelial, exponiendo las capas inferiores y formando una úlcera.

30 Un síntoma de inflamación crónica puede asociarse con un grupo grande y no relacionado de trastornos que subyacen a una variedad de enfermedades y trastornos. El sistema inmunológico a menudo está involucrado en trastornos inflamatorios crónicos, demostrado tanto en reacciones alérgicas y en algunas miopatías, con muchos trastornos del sistema inmunológico resultando en una inflamación anormal. Las enfermedades no inmunes con orígenes etiológicos en procesos inflamatorios crónicos incluyen cáncer, aterosclerosis y cardiopatía isquémica. Los ejemplos no limitantes de trastornos que presentan inflamación crónica como síntoma incluyen, sin limitación, acné, reflujo ácido/pirosis, degeneración macular relacionada con la edad (DME), alergia, rinitis alérgica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, apendicitis, arteritis, artritis, asma, aterosclerosis, trastornos autoinmunes, balanitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, un penfigoide ampolloso, quemaduras, bursitis, cáncer, paro cardíaco, carditis, enfermedad celíaca, celulitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, corioamnionitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirrosis, colitis, insuficiencia cardíaca congestiva, conjuntivitis, enfermedad de Crone, cistitis inducida por ciclofosfamida, fibrosis quística, cistitis, resfriado común, dacrioadenitis, demencia, dermatitis, dermatomiositis, diabetes, neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, úlcera diabética, enfermedades del sistema digestivo, eccema, enfisema, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibromialgia, fibrosis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, glomerulonefritis, glositis, enfermedad cardíaca, disfunción de las válvulas cardíacas, hepatitis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Huntington, pancreatitis hiperlipidémica, hipertensión, ileítis, infección, enfermedad inflamatoria intestinal, cardiomegalia inflamatoria, neuropatía inflamatoria, resistencia a la insulina, cistitis intersticial, nefritis intersticial, iritis, isquemia, cardiopatía isquémica, queratitis, queratoconjuntivitis, laringitis, nefritis lúpica, mastitis, mastoiditis, meningitis, síndrome metabólico (síndrome X), una migraña, esclerosis múltiple, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, esteatohepatitis no alcohólica, obesidad, onfalitis, ooforitis, orquitis, osteocondritis, osteopenia, osteomielitis, osteoporosis, osteítis, otitis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, parotitis, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo vulgar, pericarditis, peritonitis, faringitis, flebitis, pleuritis, neumonitis, nefritis poliquística, proctitis, prostatitis, psoriasis, pulpitis, pielonefritis, pileflebitis, insuficiencia renal, lesión por reperfusión, retinitis, fiebre reumática, rinitis, salpingitis, sarcoidosis, sialoadenitis, sinusitis, colon espástico, estenosis, estomatitis, derrame cerebral, complicación quirúrgica,

sinovitis, tendinitis, tendinosis, tenosinovitis, tromboflebitis, amigdalitis, traumatismo, lesión cerebral traumática, rechazo de trasplante, trigonitis, tuberculosis, tumor, uretritis, ursitis, uveítis, vaginitis, vasculitis y vulvitis.

5 En un caso determinado, una inflamación crónica comprende una inflamación de tejidos. La inflamación de tejidos es una inflamación crónica que está confinada a un tejido u órgano en particular. En aspectos a este respecto, una inflamación de tejido comprende, por ejemplo, una inflamación de la piel, una inflamación muscular, una inflamación de tendón, una inflamación de ligamento, una inflamación de hueso, una inflamación de cartilago, una inflamación de pulmón, una inflamación de corazón, una inflamación de hígado, una inflamación pancreática, una inflamación de riñón, una inflamación de vejiga, una inflamación de estómago, una inflamación intestinal, una inflamación de neuronas y una inflamación cerebral.

10 En otro caso, una inflamación crónica comprende una inflamación sistémica. Aunque los procesos involucrados son idénticos a la inflamación de tejidos, la inflamación sistémica no está confinada a un tejido en particular, sino que de hecho abruma al cuerpo, involucrando al endotelio y otros sistemas de órganos. Cuando se debe a una infección se aplica el término sepsis, aplicándose los términos bacteriemia específicamente para la sepsis bacteriana y viremia específicamente para la sepsis viral. La vasodilatación y la disfunción de los órganos son problemas graves asociados con una infección generalizada que pueden provocar shock séptico y la muerte.

15 En otro caso, una inflamación crónica comprende una artritis. La artritis incluye un grupo de afecciones que implican daño a las articulaciones del cuerpo debido a la inflamación de la membrana sinovial que incluyen, sin limitación, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondiloartropatías como espondilitis anquilosante, artritis reactiva (síndrome de Reiter), artritis psoriásica, artritis enteropática asociada con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Whipple y enfermedad de Behcet, artritis séptica, gota (también conocida como artritis gotosa, sinovitis cristalina, artritis metabólica), pseudogota (enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio) y enfermedad de Still. La artritis puede afectar una sola articulación (monoartritis), de dos a cuatro articulaciones (oligoartritis) o cinco o más articulaciones (poliartritis) y puede ser una enfermedad autoinmune o no autoinmune.

25 En otro caso, una inflamación crónica comprende un trastorno autoinmune. Las enfermedades autoinmunes se pueden dividir en términos generales en trastornos autoinmunes sistémicos y específicos de órganos, de acuerdo con las principales características clínico-patológicas de cada enfermedad. Las enfermedades autoinmunes sistémicas incluyen, sin limitación, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjogren, esclerodermia, artritis reumatoide y polimiositis. Las enfermedades autoinmunes locales pueden ser endocrinológicas (diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, etc.), dermatológicas (pénfigo vulgar), hematológicas (anemia hemolítica autoinmune), neurales (esclerosis múltiple) o pueden implicar prácticamente cualquier masa circunscrita de tejido corporal. Los tipos de trastornos autoinmunes incluyen, sin limitación, encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD), enfermedad de Addison, una alergia o sensibilidad, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAP), artritis, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, pancreatitis autoinmune, penfigoide ampolloso, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus tipo 1 (DM1D), endometriosis, fibromialgia, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, trombocitopénica idiopática púrpura, enfermedad inflamatoria intestinal, cistitis intersticial, lupus (incluido lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso inducido por fármacos, nefritis lúpica, lupus neonatal, lupus eritematoso cutáneo subagudo y lupus eritematoso sistémico), morfea, esclerosis múltiple (EM), miastenia gravis, miopatías, narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria, encefalomiелitis diseminada recurrente (encefalomiелitis diseminada multifásica), fiebre reumática, esquizofrenia, esclerodermia, síndrome de Sjogren, tenosinovitis, vasculitis y vitíligo.

40 En otro caso, una inflamación crónica constituye una miopatía. Las miopatías se producen cuando el sistema inmunológico ataca de forma inadecuada componentes del músculo, lo que provoca inflamación en el músculo. Una miopatía incluye una miopatía inflamatoria y una miopatía autoinmune. Las miopatías incluyen, sin limitación, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión y polimiositis.

50 En otro caso, una inflamación crónica comprende una vasculitis. La vasculitis es un grupo variado de trastornos que caracterizan la inflamación de la pared de un vaso, incluidos los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos como las venas (flebitis), arterias (arteritis) y capilares, debido a la migración de leucocitos y el daño resultante. La inflamación puede afectar vasos sanguíneos de cualquier tamaño y en cualquier parte del cuerpo. Puede afectar arterias y/o venas. La inflamación puede ser focal, lo que significa que afecta una ubicación única dentro de un vaso; o puede estar generalizado, con áreas de inflamación diseminadas a través un órgano o tejido en particular, o incluso afectar a más de un sistema de órganos del cuerpo. La vasculitis incluye, sin limitaciones, enfermedad de Buerger (tromboangiitis obliterante), vasculitis cerebral (vasculitis del sistema nervioso central), arteritis de Churg-Strauss, crioglobulinemia, vasculitis crioglobulinémica esencial, arteritis de células gigantes (temporal), vasculitis de Golfer, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis por hipersensibilidad (vasculitis alérgica), enfermedad de Kawasaki, poliarteritis/poliangiitis microscópica, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática (PMR), vasculitis reumatoide, arteritis de Takayasu, granulomatosis de Wegener y vasculitis secundaria a trastornos del tejido conectivo como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), policondritis recurrente, enfermedad de Behcet u otros trastornos del tejido conectivo, vasculitis secundaria a infección viral.

En otro caso, una inflamación crónica comprende un trastorno de la piel. Los trastornos de la piel incluyen, sin limitación, un acné, incluido acné vulgaris, un femigoide ampolloso, una dermatitis, que incluye dermatitis atópica y dermatitis actínica crónica, un eccema como el eccema atópico, eccema de contacto, eccema xerótico, dermatitis seborreica, dishidrosis, eccema discoide, eccema venoso, dermatitis herpetiforme, neurodermatitis y autoeczematización, y estatis dermatitis, hidradenitis supurativa, liquen plano, psoriasis incluida la psoriasis en placas, psoriasis ungueal, psoriasis guttata, psoriasis del cuero cabelludo, psoriasis inversa, psoriasis pustulosa, psoriasis eritrodermis y artritis psoriásica, rosácea y esclerodermia incluyendo morfea.

En otro caso, una inflamación crónica comprende un trastorno gastrointestinal. Un trastorno gastrointestinal incluye, sin limitación, enfermedad del intestino irritable, una enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo la enfermedad de Crohn y una colitis ulcerosa como proctitis ulcerosa, colitis del lado izquierdo, pancolitis y colitis fulminante.

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

En algunos aspectos, una inflamación crónica comprende un cáncer. La inflamación orquesta el microambiente alrededor de los tumores, contribuyendo a la proliferación, supervivencia y migración. Por ejemplo, la inflamación fibrinosa resulta de un gran aumento en la permeabilidad vascular que permite que la fibrina pase a través de los vasos sanguíneos. Si está presente un estímulo procoagulante apropiado, como células cancerosas, se deposita un exudado fibrinoso. Esto se observa comúnmente en las cavidades serosas, donde la conversión del exudado fibrinoso en una cicatriz puede ocurrir entre las membranas serosas, limitando su función. En otro ejemplo, un cáncer es un cáncer inflamatorio como un cáncer inflamatorio impulsado por NF- $\kappa$ B.

En algunos casos, fármacos que de otro modo podrían ser eficaces para tratar el cáncer se vuelven ineficaces o menos eficaces debido al ambiente ("microambiente") creado alrededor de los tumores. Estos microambientes normalmente están asociados con altos niveles de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO), en particular peróxido de hidrógeno. Los fibroblastos también producen peróxido de hidrógeno. La oxidación también es propensa a ocurrir fuera de las células cancerígenas.

En un aspecto, un compuesto terapéutico modifica un microambiente tumoral, tal y como al reducir la concentración de peróxido de hidrógeno y/u otras ERO. Al modificar el microambiente en el que prospera el cáncer, el compuesto terapéutico puede ayudar a restaurar la función normal de las especies endógenas. Además, la modificación del microambiente puede mejorar la eficacia de otras terapias contra el cáncer, incluidas las quimioterapias. En la medida en que la presencia de peróxido de hidrógeno y/u otras ERO puedan ser responsables de la oncogénesis, el compuesto terapéutico puede funcionar además para prevenir o retrasar la aparición de un tumor. Véase, por ejemplo, Poehlmann et al., "Repeated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> exposure drives cell cycle progression in an in vitro model of ulcerative colitis", J Cell Mol. Con. 2013 Dec; 17(12): 1619-1631.

En otro caso, una inflamación crónica comprende una inflamación inducida farmacológicamente. Se sabe que ciertos fármacos o compuestos químicos exógenos afectan la inflamación. Por ejemplo, la deficiencia de vitamina A provoca un aumento de la respuesta inflamatoria. Ciertas drogas ilícitas como la cocaína y el éxtasis pueden ejercer algunos de sus efectos perjudiciales al activar factores de transcripción íntimamente involucrados con la inflamación (por ejemplo, NF- $\kappa$ B).

En otro caso, una inflamación crónica comprende una infección. Un organismo infeccioso puede escapar de los confines del tejido inmediato a través del sistema circulatorio o del sistema linfático, donde puede propagarse a otras partes del cuerpo. Si un organismo no está contenido por las acciones de la inflamación aguda, puede acceder al sistema linfático a través de los vasos linfáticos cercanos. Una infección de los vasos linfáticos se conoce como linfangitis y la infección de un ganglio linfático se conoce como linfadenitis. Un patógeno puede acceder al torrente

sanguíneo a través del drenaje linfático hacia el sistema circulatorio. Las infecciones incluyen, sin limitación, cistitis bacteriana, encefalitis bacteriana, influenza pandémica, encefalitis viral y hepatitis viral (A, B y C).

En otro caso, una inflamación crónica comprende una lesión de tejido u órgano. Las lesiones de tejidos u órganos incluyen, sin limitación, una quemadura, una laceración, una herida, una punción o un traumatismo.

5 En otro caso, una inflamación crónica comprende un rechazo de trasplante. El rechazo de trasplante ocurre cuando el cuerpo del receptor del trasplante no acepta un órgano o tejido trasplantado porque el sistema inmunológico del receptor ataca el órgano o tejido trasplantado. Una respuesta inmune adaptativa, el rechazo de trasplantes, está mediada por mecanismos inmunes (anticuerpos) mediados por células T y humorales. El rechazo de un trasplante se puede clasificar como rechazo hiperagudo, rechazo agudo o rechazo crónico. El rechazo crónico de un órgano o tejido  
10 trasplantado es donde el rechazo se debe a una respuesta inflamatoria e inmune crónica poco entendida contra el tejido trasplantado. También se incluye en el término "rechazo del trasplante" la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). La EICH es una complicación común del trasplante alogénico de médula ósea en la que las células inmunitarias funcionales de la médula trasplantada reconocen al receptor como "extraño" y organizan un ataque inmunológico. También puede tener lugar en una transfusión de sangre en determinadas circunstancias. La EICH se divide en formas aguda y crónica. La EICH aguda y crónica parece involucrar diferentes subconjuntos de células  
15 inmunes, diferentes perfiles de citoquinas, objetivos del huésped algo diferentes y responden de manera diferente al tratamiento.

En otro caso, una inflamación crónica comprende una enfermedad inflamatoria mediada por Th1. En un sistema inmunológico que funciona bien, una respuesta inmune debería dar como resultado una respuesta Th1 proinflamatoria bien equilibrada y una respuesta Th2 antiinflamatoria adecuada para abordar el desafío inmunológico. En términos  
20 generales, una vez que se inicia una respuesta proinflamatoria Th1, el cuerpo depende de la respuesta antiinflamatoria provocada por una respuesta Th2 para contrarrestar esta respuesta Th1. Esta respuesta para contrarrestar incluye la liberación de citoquinas de tipo Th2 tales como, por ejemplo, IL-4, IL-5 e IL-13 que están asociadas con la promoción de IgE y respuestas eosinofílicas en la atopia, y también IL-10, que tiene un efecto respuesta antiinflamatoria. Una enfermedad inflamatoria mediada por Th1 implica una respuesta proinflamatoria excesiva producida por las células  
25 Th1 que conducen a una inflamación crónica. La enfermedad mediada por Th1 puede ser inducida por vía viral, bacteriana o química (por ejemplo, ambiental). Por ejemplo, un virus que causa la enfermedad mediada por Th1 puede causar una infección crónica o aguda, que puede causar un trastorno respiratorio o influenza.

En otro caso, una inflamación crónica comprende una inflamación neurogénica crónica. La inflamación neurogénica crónica se refiere a una respuesta inflamatoria iniciada y/o mantenida mediante la liberación de moléculas inflamatorias como SP o PRGC que se liberan de las terminales nerviosas sensoriales periféricas (es decir, una función eferente, en contraste con la señalización aferente normal a la médula espinal en estos nervios). La inflamación neurogénica crónica incluye tanto la inflamación primaria como la inflamación neurogénica secundaria. Como se utiliza en la presente, el término "inflamación neurogénica primaria" se refiere a la inflamación del tejido (síntomas inflamatorios)  
35 que se inicia por o resulta de la liberación de sustancias de las terminales nerviosas sensoriales primarias (tales como fibras C y A-delta). Como se utiliza en la presente, el término "inflamación neurogénica secundaria" se refiere a inflamación de tejido iniciada por fuentes no neuronales (por ejemplo, extravasación del lecho vascular o tejido intersticio derivado, tal como de mastocitos o células inmunes) de mediadores inflamatorios, tales como péptidos o citocinas, que estimulan las terminales nerviosas sensoriales y provocan la liberación de mediadores inflamatorios de los nervios. El efecto neto de ambas formas (primaria y secundaria) de inflamación neurogénica crónica es tener un estado inflamatorio que se mantiene mediante la sensibilización de las fibras nerviosas sensoriales periféricas. La consecuencia fisiológica de la inflamación neurogénica crónica resultante depende del tejido en cuestión, produciendo, por ejemplo, dolor cutáneo (alodinia, hiperalgesia), dolor articular y/o artritis, dolor y disfunción visceral, disfunción pulmonar, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y disfunción de la vejiga (por ejemplo, dolor, vejiga hiperactiva).  
45

En algunos aspectos, se administra una composición farmacéutica que contiene isomiosmina a un individuo para tratar una infección viral. En un ejemplo, el virus es el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En otro ejemplo, el virus es el virus del herpes simple (VHS). En aún otro ejemplo, el virus es el virus del papiloma humano (VPH). Los VPH mucosos de bajo riesgo, como el VPH-6 y el VPH-11, causan verrugas genitales (condiloma acuminado), mientras que  
50 los VPH de alto riesgo causan lesiones intraepiteliales escamosas que pueden progresar a un carcinoma de células escamosas invasivo. La gran mayoría de los cánceres humanos de cuello uterino están asociados con infecciones por VPH de alto riesgo. El VPH-16 es, por mucho, el tipo de VPH de alto riesgo en las mucosas más prevalente, seguido de VPH-18 y VPH-31. Aproximadamente el 20% de los cánceres orales, particularmente los carcinomas orofaríngeos en pacientes que carecen de los factores de riesgo clásicos del abuso de tabaco y alcohol también son VPH positivos de alto riesgo. Otras neoplasias malignas del tracto anogenital que también se asocian frecuentemente con infecciones por VPH de alto riesgo incluyen cánceres de pene y vulvovaginales, así como carcinomas anales, que ocurren con frecuencia en personas con SIDA asociado al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).  
55

La isomiosmina también se puede administrar a un individuo para tratar la presión arterial alta (hipertensión). Se cree que la isomiosmina trata los síntomas de la presión arterial alta e hipertensión al restaurar la función normal de las células del torrente sanguíneo.  
60

Una composición o compuesto como se describe en la presente se puede administrar a un individuo. Un individuo es típicamente un ser humano. Normalmente, cualquier individuo que sea candidato para un tratamiento de inflamación crónica convencional es un candidato para un tratamiento de inflamación crónica descrito en la presente. La evaluación preoperatoria generalmente incluye una historia clínica y un examen físico de rutina, además de un consentimiento informado exhaustivo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se utiliza en la presente, el término "cantidad eficaz" es sinónimo de "cantidad terapéuticamente eficaz", "dosis eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" y, cuando se utiliza en referencia al tratamiento de una inflamación crónica, se refiere a la dosis mínima de un agente terapéutico descrito en la presente, necesario para lograr el efecto terapéutico deseado e incluye una dosis suficiente para reducir un síntoma asociado con una inflamación crónica. La eficacia de un compuesto terapéutico divulgado en la presente para tratar una inflamación crónica se puede determinar observando una mejora en un individuo en función de uno o más síntomas clínicos y/o indicadores fisiológicos asociados con la afección. Una mejora en una inflamación crónica también puede estar indicada por una necesidad reducida de una terapia concurrente.

La cantidad eficaz apropiada de un compuesto terapéutico divulgado en la presente para ser administrado a un individuo para una inflamación crónica en particular puede ser determinada por una persona de habilidad ordinaria en la técnica teniendo en cuenta factores, que incluyen, sin limitación, el tipo de inflamación crónica, la ubicación de la inflamación crónica, la causa de la inflamación crónica, la gravedad de la inflamación crónica, el grado de alivio deseado, la duración del alivio deseado, el compuesto terapéutico particular utilizado, la tasa de excreción del compuesto terapéutico utilizado, la farmacodinámica del compuesto terapéutico utilizado, la naturaleza de los otros compuestos que se incluirán en la composición, la vía particular de administración, las características particulares, antecedentes y factores de riesgo del paciente, tales como, por ejemplo, edad, peso y salud general, o cualquier combinación de los mismos. Además, cuando se utiliza la administración repetida de un compuesto terapéutico, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico dependerá además de factores, incluidos, sin limitación, la frecuencia de administración, la vida media del compuesto terapéutico o cualquier combinación de los mismos. Una persona de habilidad ordinaria en la técnica sabe que la cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede extrapolarse a partir de ensayos in vitro y estudios de administración in vivo utilizando modelos animales previo a la administración a humanos.

En aspectos a este respecto, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico descrito en la presente reduce un síntoma asociado con una inflamación crónica en, por ejemplo, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 100%. En otros aspectos a este respecto, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente reduce un síntoma asociado con una inflamación crónica en, por ejemplo, como máximo 10%, como máximo 15%, como máximo 20%, como máximo 25%, como máximo 30%, como máximo 35%, como máximo 40%, como máximo 45%, como máximo 50%, como máximo 55%, como máximo 60%, como máximo 65%, como máximo 70%, como máximo 75%, como máximo 80%, como máximo 85%, como máximo 90%, como máximo 95% o como máximo 100%. En aún otros aspectos a este respecto, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente reduce un síntoma asociado con una inflamación crónica en, por ejemplo, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 90%, de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 60%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 50%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 40%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 20%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 60%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 50%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 40%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 60%, o aproximadamente 30% hasta aproximadamente 50%.

Aún en otros aspectos a este respecto, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente generalmente está en el intervalo de aproximadamente 0.001 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día. En aspectos a este respecto, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede ser, por ejemplo, al menos 0.001 mg/kg/día, al menos 0.01 mg/kg/día, al menos 0.1 mg/kg/día, al menos 1.0 mg/kg/día, al menos 5.0 mg/kg/día, al menos 10 mg/kg/día, al menos 15 mg/kg/día, al menos 20 mg/kg/día, al menos 25 mg/kg/día, al menos 30 mg/kg/día, al menos 35 mg/kg/día, al menos 40 mg/kg/día, al menos 45 mg/kg/día o al menos 50 mg/kg/día. En otros aspectos a este respecto, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0.001 mg/kg/día hasta aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0.001 mg/kg/día hasta aproximadamente 15 mg/kg/día, aproximadamente 0.001 mg/kg/día hasta aproximadamente 20 mg/kg/día, aproximadamente 0.001 mg/kg/día hasta aproximadamente 25 mg/kg/día, aproximadamente 0.001 mg/kg/día hasta aproximadamente 30 mg/kg/día, aproximadamente 0.001 mg/kg/día hasta aproximadamente 35 mg/kg/día, aproximadamente 0.001 mg/kg/día hasta aproximadamente 40 mg/kg/día, aproximadamente 0.001 mg/kg/día hasta aproximadamente 45 mg/kg/día, aproximadamente 0.001

5 mg/kg/día hasta aproximadamente 50 mg/kg/día, aproximadamente 0.001 mg/kg/día hasta aproximadamente 75 mg/kg/día, o aproximadamente 0.001 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día. En aún otros aspectos a este respecto, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0.01 mg/kg/día hasta aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0.01 mg/kg/día hasta aproximadamente 15 mg/kg/día, aproximadamente 0.01 mg/kg/día hasta aproximadamente 20 mg/kg/día, aproximadamente 0.01 mg/kg/día hasta aproximadamente 25 mg/kg/día, aproximadamente 0.01 mg/kg/día hasta aproximadamente 30 mg/kg/día, aproximadamente 0.01 mg/kg/día hasta aproximadamente 40 mg/kg/día, aproximadamente 0.01 mg/kg/día hasta aproximadamente 45 mg/kg/día, aproximadamente 0.01 mg/kg/día hasta aproximadamente 50 mg/kg/día, aproximadamente 0.01 mg/kg/día hasta aproximadamente 75 mg/kg/día, o aproximadamente 0.01 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día. En aún otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0.1 mg/kg/día hasta aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0.1 mg/kg/día hasta aproximadamente 15 mg/kg/día, aproximadamente 0.1 mg/kg/día hasta aproximadamente 20 mg/kg/día, aproximadamente 0.1 mg/kg/día hasta aproximadamente 25 mg/kg/día, aproximadamente 0.1 mg/kg/día hasta aproximadamente 30 mg/kg/día, aproximadamente 0.1 mg/kg/día hasta aproximadamente 35 mg/kg/día, aproximadamente 0.1 mg/kg/día hasta aproximadamente 40 mg/kg/día, aproximadamente 0.1 mg/kg/día hasta aproximadamente 45 mg/kg/día, aproximadamente 0.1 mg/kg/día hasta aproximadamente 50 mg/kg/día, aproximadamente 0.1 mg/kg/día hasta aproximadamente 75 mg/kg/día, o aproximadamente 0.1 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día.

20 En otros aspectos a este respecto, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg/día hasta aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día hasta aproximadamente 15 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día hasta aproximadamente 20 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día hasta aproximadamente 25 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día hasta aproximadamente 30 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día hasta aproximadamente 35 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día hasta aproximadamente 40 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día hasta aproximadamente 45 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día hasta aproximadamente 50 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día hasta aproximadamente 75 mg/kg/día, o aproximadamente 1 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día. En aún otros aspectos a este respecto, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 5 mg/kg/día hasta aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día hasta aproximadamente 15 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día hasta aproximadamente 20 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día hasta aproximadamente 25 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día hasta aproximadamente 30 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día hasta aproximadamente 35 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día hasta aproximadamente 40 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día hasta aproximadamente 45 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día hasta aproximadamente 50 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día hasta aproximadamente 75 mg/kg/día, o aproximadamente 5 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día.

40 La dosificación puede ser única o acumulativa (dosificación en serie) y puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de una inflamación crónica puede comprender una administración única de una dosis eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente. Alternativamente, el tratamiento de una inflamación crónica puede comprender administraciones múltiples de una dosis eficaz de una composición farmacéutica realizadas durante un intervalo de periodos de tiempo, tales como, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, una vez cada pocos días o una vez a la semana. El momento de la administración puede variar de un individuo a individuo, dependiendo de factores tales como la gravedad de los síntomas de un individuo. Por ejemplo, una dosis eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente se puede administrar a un individuo una vez al día durante un período de tiempo indefinido, o hasta que el individuo ya no requiera terapia. Una persona de habilidad ordinaria en la técnica reconocerá que la condición del individuo se puede monitorear a lo largo de todo el curso del tratamiento y que la cantidad eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente que se administra se puede ajustar en consecuencia.

50 En un caso, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto terapéutico divulgado en la presente da como resultado una biodistribución del compuesto terapéutico diferente a una biodistribución del compuesto terapéutico incluido en la misma composición farmacéutica, excepto sin un adyuvante divulgado en la presente.

55 En otro caso, tras la administración a un individuo, un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en la presente se administra a un macrófago. Los macrófagos son uno de los tipos de células clave que se cree que participan en el control de la respuesta inflamatoria. El alto nivel resultante de un compuesto terapéutico que tiene actividad antiinflamatoria presente en los macrófagos da como resultado un tratamiento clínicamente eficaz de la inflamación crónica. En un aspecto a este respecto, tras la administración a un individuo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en la presente se administra preferentemente a un macrófago. En otro aspecto a este respecto, tras la administración a un individuo, un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en la presente se administra sustancialmente a un macrófago. En aún otro aspecto a este respecto, tras la administración a un individuo, la cantidad de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica divulgada en la presente administrada a un macrófago es, por ejemplo, al

menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 100% de la cantidad total del compuesto terapéutico contenido en la composición farmacéutica administrada. En aún otros aspectos a este respecto, tras la administración a un individuo, la cantidad de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en la presente administrada a un macrófago está en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 15% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 35% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 45% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 15% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 35% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 45% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 15% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 35% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 45% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 15% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 35% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 45% hasta aproximadamente 70%, o aproximadamente 50% hasta aproximadamente 70% de la cantidad total del compuesto terapéutico contenido en la composición farmacéutica administrada.

En otro caso, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica divulgada en la presente reduce la irritación gástrica. En un aspecto a este respecto, una composición farmacéutica descrita en la presente reduce sustancialmente la irritación gástrica. En aún otro caso, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica divulgada en la presente reduce la irritación gástrica en comparación con la misma composición farmacéutica divulgada en la presente, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En un aspecto a este respecto, una composición farmacéutica descrita en la presente reduce sustancialmente la irritación gástrica en comparación con la misma composición farmacéutica divulgada en la presente, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos a este respecto, una composición farmacéutica divulgada en la presente reduce la irritación gástrica en, por ejemplo, al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos el 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 100%. En aún otros aspectos a este respecto, una composición farmacéutica descrita en la presente reduce la irritación gástrica en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 15% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 35% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 45% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 15% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 35% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 45% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 15% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 35% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 45% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 15% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 35% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 45% hasta aproximadamente 70%, o aproximadamente 50% hasta aproximadamente 70%.

En otro caso, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica reduce la irritación intestinal. En un aspecto a este respecto, una composición farmacéutica reduce sustancialmente la irritación intestinal. En aún otro caso, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica divulgada en la presente reduce la irritación intestinal en comparación con la misma composición farmacéutica divulgada en la presente, excepto sin el adyuvante

farmacéuticamente aceptable. En un aspecto a este respecto, una composición farmacéutica divulgada en la presente reduce sustancialmente la irritación intestinal en comparación con la misma composición farmacéutica divulgada en la presente, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos a este respecto, una composición farmacéutica divulgada en la presente reduce la irritación intestinal en, por ejemplo, al menos 5%, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90% o al menos 100% en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en la presente, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En aún otros aspectos a este respecto, una composición farmacéutica descrita en la presente reduce la irritación intestinal en, por ejemplo, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 15% hasta aproximadamente un 100%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 35% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 45% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 100%, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 15% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 35% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 45% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 15% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 35% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 45% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 50% hasta aproximadamente 80%, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 15% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 20% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 35% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 40% hasta aproximadamente 70%, aproximadamente 45% hasta aproximadamente 70%, o aproximadamente 50% hasta aproximadamente 70% en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en la presente, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente también se puede administrar a un individuo en combinación con otros compuestos terapéuticos para aumentar el efecto terapéutico general del tratamiento. El uso de múltiples compuestos para tratar una indicación puede aumentar los efectos beneficiosos y al mismo tiempo reducir la presencia de efectos secundarios.

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, el alcance de la divulgación establecida anteriormente.

#### 35 Ejemplo 1

Este ejemplo describe experimentos para determinar la inhibición de la monoamino oxidasa (MAO) para isomiosmina y otros alcaloides. Las MAOs son enzimas ubicadas en la membrana externa de las mitocondrias y están involucradas en el catabolismo de los neurotransmisores monoaminas. Hay dos isoenzimas bien caracterizadas: MAO-A, que cataboliza predominantemente serotonina y norepinefrina, y MAO-B, que cataboliza preferentemente bencilamina y feniletilamina. La dopamina y la tiramina son metabolizadas por ambas isoformas.

Para detectar la actividad de MAO, se utilizó un método luminiscente (kit de ensayo MAO-Glo, de Promega, Cat # V1401). En este método, se mezcla un sustrato MAO (un derivado de la luciferina del escarabajo proporcionado en el kit) con el compuesto que se va a probar (en este caso, miosmina y compuestos de control). Luego, las enzimas MAO (ya sea A o B, compradas por separado) se agregan a la mezcla y se incuban con la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Las enzimas MAO, si no son inhibidas por el compuesto de prueba, convertirán el sustrato en éster metílico de luciferina. Finalmente, se agrega un reactivo de detección de luciferina (proporcionado por el kit) (20 minutos a temperatura ambiente) para detener la reacción de MAO y convertir el éster metílico de luciferina en D-luciferina. La D-luciferina reacciona con la luciferasa para producir una señal luminiscente, que es directamente proporcional a la concentración de D-luciferina y, por tanto, a la actividad de la MAO: cuanto mayor es la cantidad de luz producida, mayor es la actividad de la MAO. La señal luminiscente se mide y registra mediante un luminómetro.

Los siguientes materiales se obtuvieron de Toronto Research Chemicals, North York, ON: isomiosmina, catálogo # I821350; miosmina, catálogo # M835000; anabasina, catálogo # A637175; y normicotina, catálogo # N756995. Anatabina se obtuvo de Emerson Resources, Norristown, PA.

Como controles positivos para el experimento, se utilizaron clorgilina (un potente inhibidor de MAO-A bien caracterizado) y deprenilo (un potente inhibidor de MAO-B bien caracterizado).

#### Resultados de la actividad MAO-A

Cuando se compararon los alcaloides puros isomiosmina, miosmina, anatabina, anabasina y normicotina, la isomiosmina fue el más potente de los cinco para inhibir la actividad enzimática de la MAO-A (FIG. 1). La forma de

leer este gráfico lineal es la siguiente: una actividad del 100% significa que el compuesto de prueba no tiene ningún efecto sobre la enzima; una actividad del 0% significa que el compuesto de prueba mata completamente la enzima. Cuanto más se desplaza la curva hacia la izquierda, mayor es la inhibición que ejerce el compuesto de prueba sobre la enzima. Como puede verse en la FIG. 1, la curva de isomiosmina está más desplazada hacia la izquierda entre los cinco alcaloides probados. Una concentración de 2 mM (2000 micromolar) proporciona una inhibición de aproximadamente 50%. La curva de clorgilina, el control positivo del experimento está muy desplazada hacia la izquierda.

Resultados de la actividad MAO-B

Se obtuvieron resultados similares al probar los cinco alcaloides puros isomiosmina, miosmina, anatabina, anabasina y nornicotina para la inhibición de MAO-B. La isomiosmina fue el más potente entre los cinco alcaloides probados para inhibir la actividad de MAO-B (FIG. 2).

Ejemplo de referencia 2

Este ejemplo ilustra el tratamiento de un paciente con cáncer en etapa cuatro al que se le había diagnosticado amiloidosis autoinmune. En el momento en que se comenzó el tratamiento, el individuo estaba postrado en cama bajo cuidados paliativos y se le informó que solo le quedaban unos pocos días de vida. Al individuo se le administró una dosis diaria de 250 mg de isomiosmina. A las dos semanas de tratamiento, los síntomas del individuo habían mejorado notablemente y podía levantarse de la cama y caminar.

La sangre del paciente se analizó mediante detección convencional Kappa/Lambda de cadena ligera de la inmunoglobulina. El sistema de hibridación in situ (HIS) de inmunoglobulina kappa y lambda (Ig κ/λ) está diseñado para la detección del ARN mensajero (ARNm) de la cadena ligera de la inmunoglobulina kappa y lambda humana en secciones de tejido y frotis de sangre y médula ósea. El sistema utiliza sondas de oligonucleótidos marcadas con biotina. El dúplex sonda-ARNm se detecta indirectamente utilizando un anticuerpo conjugado con la enzima dirigido al conjugado de biotina. Para el desarrollo del color, se añade un sustrato cromogénico. La reacción enzimática del sustrato cromogénico conduce a la formación de un precipitado de color que se visualiza mediante microscopía óptica. Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Prueba estándar	intervalo	Inicial	3 semanas	9 semanas	12 semanas	14 semanas	17 semanas
Relaciones de cadenas ligeras libres	0.26 – 1.65	75.38	55.23	42.83	29.58	64.33	28.89
Cadenas ligeras Kappa	3.3 - 19.4 mg/L	490.0	602.0	394.0	210.0	193.0	104.0
Cadenas ligeras Lambda	5.7 - 26.3 mg/L	6.5	10.9	9.2	7.1	3.0	3.6

Ejemplo de referencia 3

Este ejemplo ilustra la administración de isomiosmina para tratar herpes labialis (herpes labial), un tipo de herpes simple que se presenta en el labio. A un individuo que experimenta brotes periódicos de herpes labial se le administró una dosis de 100 mg de isomiosmina al sentir por primera vez la aparición de un herpes labial. El tratamiento fue eficaz para prevenir el brote del herpes labial.

Ejemplo 4 (en la medida en que se relaciona con el tratamiento de la diabetes tipo II)

Este ejemplo ilustra la administración de isomiosmina para tratar la presión arterial alta. A doce individuos que experimentaban presión arterial alta se les administró isomiosmina a una dosis de 100 mg por día. Cada uno de los individuos experimentó una reducción de la presión arterial durante el curso del tratamiento. La presión arterial de uno de los individuos se midió en 145/86 mmHg sin isomiosmina en el torrente sanguíneo y se midió en 109/59 mmHg mientras estaba en tratamiento con isomiosmina. Otro de los individuos estaba siendo tratado para diabetes tipo II al inicio del tratamiento. Después de tres meses de tratamiento, el individuo no mostró síntomas de diabetes y se le retiró la medicación para la diabetes existente que tomaba.

Si bien se han descrito e ilustrado realizaciones particulares, debe entenderse que la invención no se limita a las mismas, ya que las personas expertas en la técnica pueden realizar modificaciones. La presente aplicación contempla

todas y cada una de las modificaciones que caen dentro del alcance de la presente invención como se establece en la reivindicación adjunta al presente.

**REIVINDICACIONES**

1. Una forma aislada de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para utilizar en el tratamiento de un trastorno asociado con inflamación crónica, en el que dicho trastorno es un trastorno autoinmune seleccionado del grupo que consiste en artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus tipo 1 (DMID), enfermedad inflamatoria intestinal y esclerosis múltiple (EM); o diabetes tipo II.
- 5

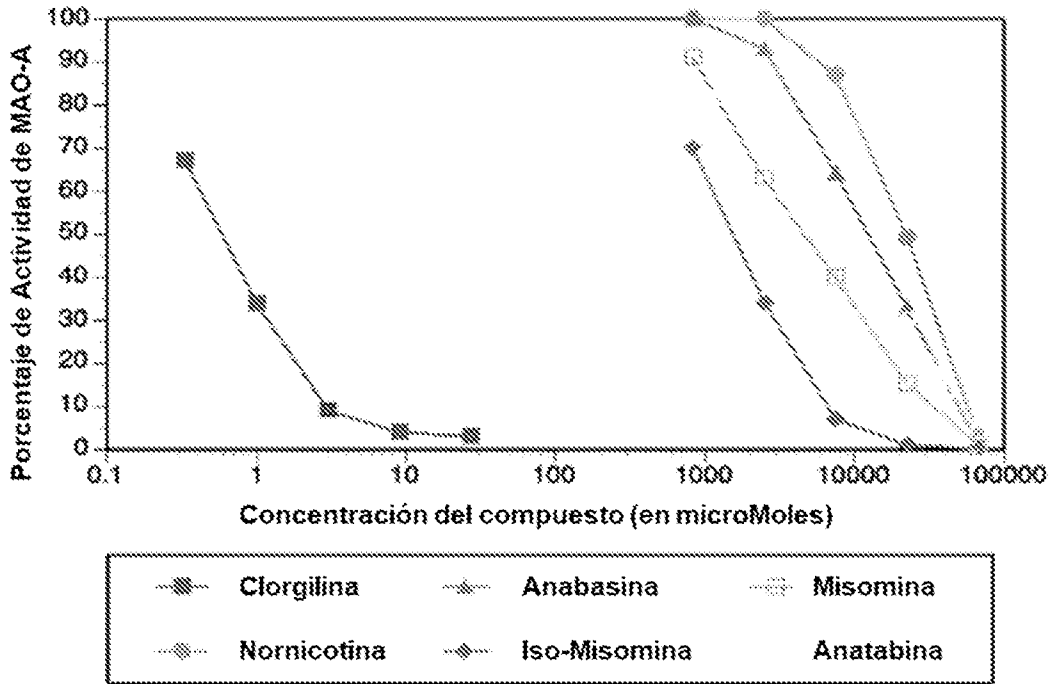


FIG. 1

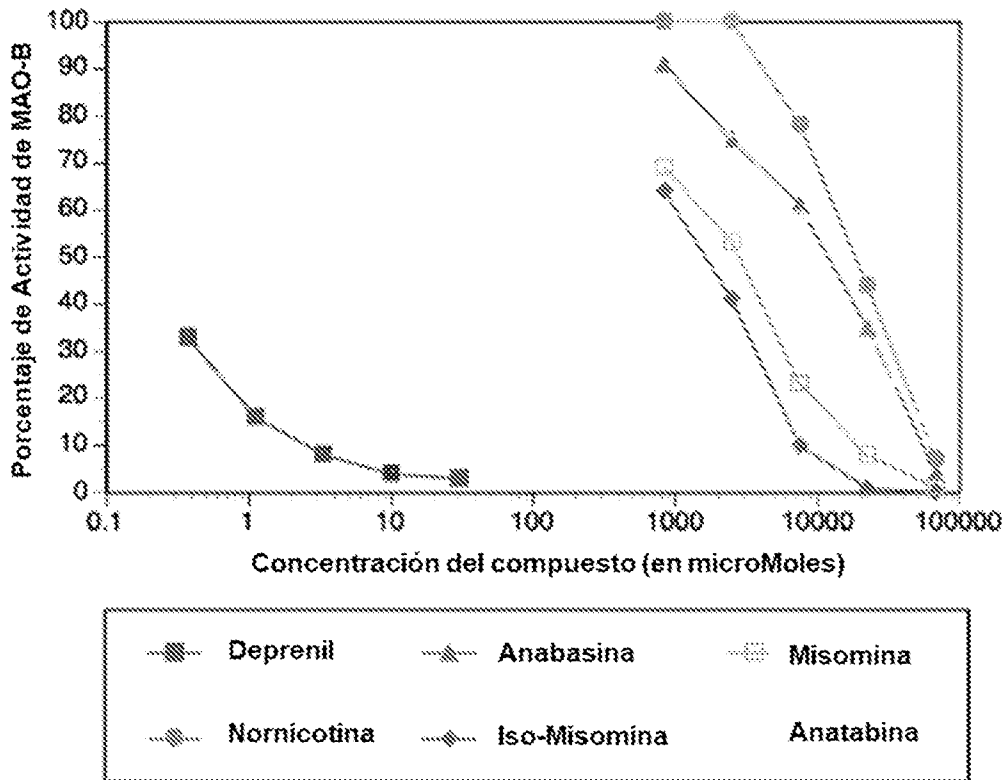


FIG. 2