

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 875 320**

51 Int. Cl.:

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 47/44 (2007.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61K 31/7034 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A23L 33/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2017** **PCT/IB2017/000485**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017** **WO17191501**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2017** **E 17752163 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.04.2021** **EP 3452095**

54 Título: **Formulación de simmondsina**

30 Prioridad:

04.05.2016 WO PCT/IB2016/000580

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

10.11.2021

73 Titular/es:

VAN DEN DRIESCHE, HERMAN (50.0%)

Hazel 33

9700 Oudenaarde, BE y

RAES, STEFAAN (50.0%)

72 Inventor/es:

VAN DEN DRIESCHE, HERMAN y

RAES, STEFAAN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 875 320 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

Formulación de simmondsina

La presente invención se refiere a una formulación oral que comprende uno o más componentes de jojoba.

El uso de moléculas de simmondsina para su uso como inhibidor de la angiogénesis se divulga en los documentos US7387999 o WO 2004/004746 (cesionario: D'OOSTERLYNCK André).

Se ha observado que muchas enfermedades humanas están relacionadas con la sobreestimulación del factor de crecimiento de fibroblastos básico; tales enfermedades son, por ejemplo, cánceres y reumatismo o artritis. Parece que los pacientes que padecen una de estas enfermedades relacionadas con una sobreestimulación del factor de crecimiento de fibroblastos también tienen un alto riesgo de sufrir otras de estas enfermedades, (véase Hellgren et al, "Do Rheumatoid Arthritis and lymphoma share risk factors? A comparison of lymphoma and cancer risks before and after diagnosis of Rheumatoid Arthritis. - Arthritis and Rheumatism 62 (5), 1252-1258).

Dicha técnica anterior divulga una composición farmacéutica formulada para administración oral.

El documento EP 0046723 se refiere a la isomerización controlada de aceite de jojoba a isómeros que tienen puntos de ablandamiento en el intervalo de 25-40°C, así como a una composición homogénea que consiste en aceite de jojoba transisomerizado y aceite de jojoba hidrogenado, posiblemente provisto una cera de recubrimiento entérico.

El artículo "Cytotoxic effects of Jordanian Simmondsia Chinensis (Link) C.K. Schneid on Different Cancer Cell lines", Hani Al-Qizwini et al, European Scientific Journal, August 2014, vol. 10, No. 24, páginas 182-195 divulga el efecto de extractos de diferentes partes de jojoba sobre un crecimiento in vitro de varias líneas cancerosas.

El artículo "Some Biological and Pharmacological Studies on Jojoba Oil", Sobhy Hanan et al, Bull Fac. Pharm. Cairo Univ., Vol 34, No. 3 (1996), páginas 239-243 divulga el uso in vitro de aceite de jojoba crudo como agente antimicrobiano, así como cerdos y conejos alimentados o inyectados con aceite de jojoba.

La publicación "Cápsulas de HPMC con recubrimiento entérico diseñadas para lograr el direccionamiento intestinal", de Cole Ewart et al, International Journal of Pharmaceutics 231 (2002), 83-95 divulga productos con recubrimiento entérico diseñados para permanecer intactos en el estómago y liberar la sustancia activa en la parte superior del intestino.

Se ha demostrado ahora que al administrar la composición que libera el agente activo de jojoba ya en el estómago, se requerían dosis más altas para lograr algunos beneficios en el tratamiento de pacientes, mientras que algunos pacientes desarrollaron algunos efectos secundarios, como presión arterial más alta, latidos cardíacos más altos, etc.

La invención se refiere a una composición para asegurar una modulación de la angiogénesis, a fin de mantener un buen equilibrio entre estimular y suprimir nueva formación de vasos sanguíneos. Si para algunas enfermedades o lesiones, como la aterosclerosis y las lesiones isquémicas, la estimulación de la angiogénesis es beneficiosa, el desarrollo de vasos sanguíneos incontrolados demasiado alto es perjudicial para patologías como la progresión tumoral y la metástasis.

Según McMahon G (2000), VEGF Receptor Signaling in Tumor Angiogenesis, The Oncologist 5 (Suppl. 1): 3-10, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) desempeña un papel clave en el control del fenómeno de la angiogénesis; VEGF y su receptor son los primeros objetivos en el desarrollo de fármacos anti-angiogénéticos para el tratamiento del cáncer. Los inhibidores de la tiroquinasa (Bevacizumab, Sunitinib, etc.) que bloquean el receptor de VEGF ya se han propuesto en combinación con otros quimioterapéuticos. Los resultados de las pruebas clínicas dan un éxito bastante moderado en la supervivencia libre de progresión y un éxito bajo en la supervivencia general. Se espera que los tumores disminuyan realmente al cortar su suministro de sangre debido a la inhibición de la angiogénesis, pero dicha inhibición de la angiogénesis crea un estado de hipoxia local. Debido a una simbiosis esperada que existe entre las células cancerosas oxigenadas y las células cancerosas hipoxigenadas, el lactato producido por la combustión anaeróbica de glucosa por las células cancerosas hipoxigenadas es adecuado como fuente de energía para las células cancerosas oxigenadas, a través de una vía oxidativa. Debido a dicha fuente de energía, el tumor se recupera principalmente a través de una vía que restablece la angiogénesis, esperada a través de la activación de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).

Dichos inhibidores de la tiroquinasa también tienen algunos efectos tóxicos y efectos secundarios perjudiciales, además de los quimioterapéuticos solos.

Dado que el FGF puede ser considerado por las células cancerosas como una opción de rescate para su desarrollo cuando la vía del VEGF ya no sea rentable, el FGF podría ser un buen candidato objetivo potencial para el control de la angiogénesis.

Ahora se ha observado que controlando la liberación de algunos componentes de jojoba (especialmente de Fórmula I y/o II) dentro y/o después del tracto del intestino delgado (y no en el estómago), era posible estimular la función del

gen p53 y/o para modular el Factor de Crecimiento de Fibroblastos y/o para controlar el intestino humano en un paciente que padece una enfermedad degenerativa, con menos efectos secundarios o con efectos secundarios de menor intensidad, con respecto a la administración de fármacos conocidos para el tratamiento de la misma enfermedad degenerativa con la misma eficacia.

- 5 La invención permite, por tanto, un uso más seguro, con mejor tratamiento y menos efectos secundarios, con dosis bajas diarias de agente activo, y la liberación del agente o de los agentes activos está mejor dirigida en el tracto intestinal.

La invención se refiere a una formulación oral humana al menos parcialmente entérica que comprende uno o más componentes de jojoba, y dicha formulación está adaptada para ser administrada en humanos hasta tres veces al día, preferiblemente como una formulación entérica una o dos veces al día, (ventajosamente para administrarse hasta tres veces a la semana, como dos veces a la semana o incluso como una formulación una vez a la semana), para tratar o aliviar los problemas de los pacientes que padecen una enfermedad degenerativa seleccionada del grupo que consiste en cáncer, artritis, enfermedades de la piel como psoriasis, alzhéimer, párkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, enfermedad de degeneración ocular, degeneración macular

- 10 ocular, degeneración de la córnea, glaucoma y ayudas y/o para tratar o aliviar problemas de pacientes que padecen una enfermedad degenerativa de la piel, seleccionados ventajosamente del grupo formado por psoriasis, acné, lupus eritematoso hipertrófico, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas,

- 15 estimulando la función del gen p53 para pacientes que padecen dicha enfermedad degenerativa, o para pacientes en riesgo de padecer dicha enfermedad degenerativa, o para pacientes en tratamiento terapéutico de dicha enfermedad degenerativa, y/o

modulando la actividad básica del Factor de Crecimiento de Fibroblastos y/o la función del gen p53 para pacientes que padecen dicha enfermedad degenerativa, o para pacientes en riesgo de padecer dicha enfermedad degenerativa, o para pacientes en tratamiento terapéutico de dicha enfermedad degenerativa, y/o

- 20 modulando el efecto de angiogénesis para pacientes que padecen dicha enfermedad degenerativa, o para pacientes en riesgo de padecer dicha enfermedad degenerativa, o para pacientes en tratamiento terapéutico de dicha enfermedad degenerativa, y/o

controlando la microflora intestinal humana, ventajosamente inhibiendo el desarrollo en la mucosa intestinal de bacterias del grupo formado por Salmonella, Listeria, Escherichia Coli y Staphylococcus, y/o ventajosamente estimulando el desarrollo de bacterias de ácido láctico en la mucosa intestinal;

- 30 y dicha formulación comprende una dosis moduladora eficaz de dicho uno o más componentes de jojoba de menos de 1000 mg, ventajosamente menos de 500 mg, preferiblemente menos de 300 mg, del modo más preferible menos de 100 mg y una cantidad suficiente de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación o administración de al menos el 75% en peso de dicho al menos uno o más componentes de jojoba en el intestino, preferiblemente en el tracto del intestino delgado,

- 35 dicha formulación comprende además al menos una enzima adecuada para cortar y empalmar el residuo de glucosa del (los) componente(s) de simmondsina o componente(s) de jojoba y/o una o más bacterias adecuadas para producir una o más enzimas adecuadas para cortar y empalmar el residuo de glucosa del (de los) componente(s) de simmondsina o componente(s) de jojoba.

- 40 En la presente especificación, "liberación de uno o más componentes de jojoba en o después del tracto del intestino delgado" significa que el componente o los componentes de jojoba no se liberan dentro del estómago, sino solo en el tracto del intestino delgado y/o después el tracto del intestino delgado, por ejemplo, en el tracto del intestino delgado o superior y/o el tracto del intestino grueso o inferior/colon. Sin ligarse a ninguna teoría, se espera que las simmondsinas o los componentes de simmondsina se corten y empalmen en el intestino (debido a la presencia de bacterias y/o enzimas), especialmente en el intestino delgado por una o más enzimas, especialmente glicosidasas, más específicamente β -glucosidasas, tales como EC 3.2.1.21 β -glucosidasas u otras enzimas similares. Los aglicones de simmondsina obtenidos se convierten fácilmente mediante hidrólisis ácida suave en dichos metabolitos de simmondsina, conocidos como ácido 2,5-dihidroxifenil acético y ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético.

- 45 Por tanto, la formulación de la invención está adaptada para administrar dosis diarias que varían desde menos de 1 mg por kg de peso corporal hasta 10 mg por peso corporal, o incluso más si se requiere. La formulación también se puede administrar dos o tres veces por semana.

Las dosis diarias de agente (s) activo (s) por kg de peso corporal son preferiblemente menos de 10 mg, del modo más preferible menos de 8 mg, en particular menos de 5 mg, tal como menos de 3 mg, menos de 2 mg.

- 55 Debido a la liberación de los agentes activos dentro del intestino, y no en el estómago, la formulación se puede administrar como una formulación una vez a la semana o como una formulación dos veces a la semana, y las dosis semanales por kg de cuerpo son ventajosamente de menos de 20 mg / semana, preferiblemente menos de 10 mg / semana, tal como de menos de 5 mg / semana.

Para lograr tal liberación controlada, se encuentran disponibles diversas tecnologías, por ejemplo, la tecnología divulgada en el documento WO2000/003696 "Enteric coated pharmaceutical tablet and method of manufacturing" a nombre de Squibb Bristol Meyer. La tecnología divulgada en dicho documento divulga la preparación de una composición farmacéutica con recubrimiento entérico de alta carga de fármaco que incluye un núcleo en forma de comprimido y que está compuesto por un medicamento que es sensible a un entorno de pH bajo de menos de 3, tal como en el medio del estómago, y que tiene un recubrimiento entérico formado por un copolímero de ácido metacrílico y un plastificante. Los comprimidos pueden ser de tamaño variable y se pueden ingerir por vía oral individualmente o se puede encapsular una pluralidad de comprimidos suficientes para alcanzar una dosis deseada en una cápsula soluble. Los comprimidos tienen una excelente resistencia a la desintegración a un pH inferior a 3, pero tienen excelentes propiedades de liberación de fármacos a un pH superior a 4.5.

Las tecnologías adecuadas para lograr la liberación entérica y/o en el colon o la liberación de componentes de joba desde el intestino delgado o el intestino superior (por lo tanto, dentro del tracto del intestino delgado y/o dentro del tracto del intestino grueso) también se divulgan en "Enteric coated HPMC capsules designed to achieve intestinal targeting", Ewart T. Cole et al, International Journal of Pharmaceutics 231 (2002) 83-95; y en "Enteric coated hard gelatin capsules", Profesor Karl Thoma et al, Capsugel Library, BAS 145 E 2000.

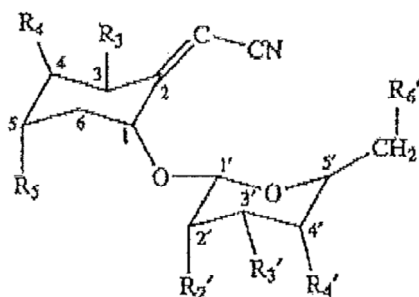
La liberación/administración de uno o más componentes de joba en el tracto del intestino delgado y/o el tracto del intestino grueso corresponde preferiblemente a una liberación sustancialmente inmediata en el tracto del intestino delgado, tal como en el tracto del intestino delgado superior. Después de la liberación o administración en el tracto del intestino delgado, uno o más componentes de joba serán absorbidos por el ser humano a través del paso de moléculas (componentes de joba y/o metabolitos y/o producto de degradación del componente de joba en el medio intestinal) a través de las paredes del tracto intestinal.

Por ejemplo, la composición farmacéutica con recubrimiento entérico en forma de formas posológicas sólidas, como comprimidos, puede prepararse mediante un procedimiento que comprende las etapas de mezclar uno o más componentes de joba, un aglutinante/material de relleno, como celulosa microcristalina, un desintegrante, tal como almidón glicolato de sodio, y una primera porción de un lubricante, tal como estearato de magnesio, para compactación, en una mezcladora de tipo volteador, para preparar una mezcla seca. Luego, la mezcla se tamiza y se vuelve a colocar en la mezcladora para una segunda mezcla. La mezcla resultante se pega o compacta y luego se dimensiona para formar pequeños gránulos. A continuación, se calcula una segunda porción de lubricante de estearato de magnesio para la formación de comprimidos y se mezcla en el mezclador de tipo volteador con los gránulos tamizados. La mezcla resultante se forma luego en comprimidos (sin recubrir) que tienen un peso y dureza deseados, así como el contenido deseado de uno o más componentes de joba.

Los comprimidos pueden recubrirse luego con una suspensión de recubrimiento de película entérica que comprende Eudragit L-30-D 55 y plastificante (ftalato de dietilo), utilizando un aparato de recubrimiento en lecho fluido con modo de pulverización superior, como una unidad superior de mesa Aeromatic STREA-1 y luego secarse. Durante la preparación de la suspensión de recubrimiento de película, se añade una solución de NaOH a la suspensión hasta que se obtiene un pH de 5.0 ± 0.1 . El ajuste de la suspensión de recubrimiento de película entérica a pH 5 elimina la necesidad de una subcapa o capa aislante. La ventaja aquí es que un recubrimiento entérico a pH 5 permite una degradación relativamente rápida en el intestino, ya que solo se requiere una pequeña cantidad de alcalinidad para llevar el pH a 5.5. El ajuste del pH de la suspensión a 5 ± 0.1 no es crítico. El pH podría ajustarse hasta 5.4 según sea necesario en una formulación específica. Aunque se prefiere un aparato de lecho fluido en modo de pulverización superior, también se pueden utilizar otros medios de recubrimiento por pulverización adecuados, incluyendo uno con un pulverizador inferior, o un aplicador de recubrimiento del tipo de bandeja.

La composición de liberación controlada de la invención tiene ventajosamente una o más de las siguientes características:

- Uno o más de los componentes de joba se seleccionan en el grupo que consiste en componentes de simmondsina de fórmula general I

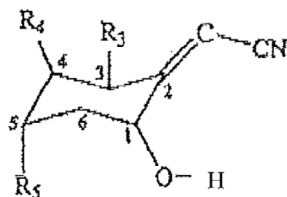


en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6' son cada uno OH,

en la que R_2' es OH o ferulato

en la que R_4 y R_5 se seleccionan cada uno entre OH, OCH_3 y OC_2H_5

o de la fórmula general II



en la que R_3 es OH, mientras que R_4 y R_5 se seleccionan cada uno entre OH, OCH_3 y OC_2H_5 ,

5 o combinaciones de los mismos,

y del modo más preferible los componentes de simmondsina son un componente de fórmula I.

Los componentes pueden estar en cualquier forma racémica, pero preferiblemente está en su forma racémica levogiratoria. Los componentes de jojoba pueden estar en forma de comida de jojoba, preferiblemente una comida de jojoba desgrasada.

- 10 La formulación de la invención está adaptada ventajosamente para estimular la función del gen p53, mientras que modula el efecto de la angiogénesis para pacientes que padecen una enfermedad degenerativa, o para pacientes con riesgo de padecer una enfermedad degenerativa, o para pacientes en tratamiento terapéutico de una enfermedad degenerativa, y preferiblemente para controlar aún más la microflora intestinal humana mediante la inhibición del desarrollo en la mucosa intestinal de bacterias del grupo que consiste en Salmonella, Listeria,
- 15 Escherichia Coli y Staphylococcus, así como estimulando el desarrollo de bacterias de ácido láctico en la mucosa intestinal.

Según una forma de realización, la formulación de la invención está adaptada para modular la actividad básica del Factor de Crecimiento de Fibroblastos, mientras modula el efecto de angiogénesis para pacientes que padecen una enfermedad degenerativa, o para pacientes con riesgo de padecer una enfermedad degenerativa, o para pacientes

20 en tratamiento terapéutico de una enfermedad degenerativa. Por ejemplo, la actividad del factor de crecimiento de fibroblastos básico se reduce debido a la unión de metabolitos y/o subproductos de compuestos de simmondsina formados en el intestino, mientras que inhibe un efecto de angiogénesis y/o estimula la función del gen p53.

Se espera que después de ser liberado en el intestino delgado, el (los) componente (s) de simmondsina de fórmula I/II se sometan a una acción enzimática, debido a la (s) enzima (s) presentes dentro del intestino o en la pared del

25 intestino, ventajosamente dentro del intestino delgado o pared del mismo, para cortar y empalmar el residuo de glucosa. Por lo tanto, se espera que, al cortar y empalmar el residuo de glucosa, la formulación dé una transferencia de una glucosa por una molécula de aglicona de simmondsina o un derivado de la misma (se espera que la transferencia de moléculas se lleve sustancialmente en el lugar local de la pared del intestino adyacente al lugar de la descomposición).

Según una forma de realización, la formulación comprende además una enzima adecuada para cortar y empalmar el residuo de glucosa del (de los) componente (s) de simmondsina, y dicha enzima es ventajosamente una β -glucosidasa, especialmente una β -glucosidasa EC 3.2.1.21, y/o glucosa para tener una relación molecular glucosa/componente simmondsina de Fórmula I comprendida entre 0.1 y 4, ventajosamente entre 0.5 y 2 o para tener una relación molecular glucosa/componente de fórmula II comprendida entre 1.1 y 5, ventajosamente entre 1.5

35 y 3. Cuando la formulación comprende una pluralidad de componentes de simmondsina de Fórmula I y/o II, las moléculas de glucosa se atribuirán solo una vez a un componente para determinar la relación. Cuando la formulación comprende una mezcla de componente (s) de Fórmula I y componente (s) de Fórmula II, se puede usar la regla proporcional de tres para determinar la relación de la mezcla.

El contenido de la molécula de glucosa debería estar comprendido preferiblemente entre:

- 40 0.1 x número de molécula de componente (s) de fórmula I + 1.1 x número de molécula de componente (s) de fórmula II y
- 4 x número de molécula de componente (s) de fórmula I + 5 x número de molécula de componente (s) de fórmula II
- Uno o más de los componentes de jojoba se seleccionan preferiblemente en el grupo que consiste en
- 45 componentes de simmondsina seleccionados de
- 4,5 didesmetil simmondsina y 2'-femlato de la misma; (fórmula I con $R_3, R_3', R_4, R_6 = OH, R_2 = OH$ o ferulato, y R_4 y $R_5 = OH$)

4-desmetil simmondsina y 2'-ferulato de la misma;

(fórmula I con $R_3, R_3', R_4, R_6 = OH, R_2 = OH$ o ferulato, $R_4 = OH$ y $R_5 = OCH_3$)

5-desmetil simmondsina y 2'-ferulato de la misma;

(fórmula I con $R_3, R_3', R_4, R_6 = OH, R_2 = OH$ o ferulato, $R_5 = OH$ y $R_4 = OCH_3$)

5 4,5-dimetil simmondsina y 2' ferulato de la misma;

(fórmula I con $R_3, R_3', R_4, R_6 = OH, R_2 = OH$ o ferulato, R_4 y $R_5 = OCH_3$)

y

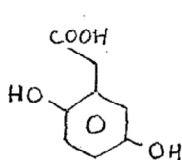
combinaciones de los mismos.

10 – La formulación comprende al menos una enzima que es una enzima β -glucosidasa, especialmente una enzima β -glucosidasa EC 3.2.1.21 y/o al menos una bacteria, que es una bacteria lactobacillus o una bacteria bífidos, especialmente una bacteria del ácido láctico, del modo más especial de la familia Lactobacillus, concretamente de las especies lactis, plantarum o casei,

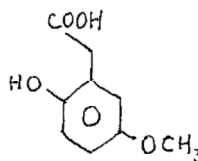
15 – La formulación comprende además un azúcar, especialmente una glucosa, ventajosamente para tener una relación molecular glucosa o residuo de glucosa del componente azúcar/simmondsina de Fórmula I comprendida entre 0.1 y 4, ventajosamente entre 0.5 y 2 o para tener una relación molecular glucosa o residuo glucosa de azúcar/componente de fórmula II comprendida entre 1.1 y 5, ventajosamente entre 1.5 y 3.

20 – La formulación es una formulación oral entérica sólida o semisólida.

25 – La formulación comprende además un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos. La presencia de dicho metabolito parece potenciar la actividad de la composición, e incluso potenciar la eficacia del componente o componentes de jojoba liberados en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado. La sal farmacéuticamente aceptable es, por ejemplo, una sal de cloruro.



ácido 2,5 - dihidroxifenil acético



2-hidroxi-5-metoxifenil acético

30 – La formulación comprende una dosis de menos de 100 mg, ventajosamente menos de 50 mg, preferiblemente menos de 20 mg, del modo más preferible menos de 10 mg de dicho agente activo adicional, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación de al menos 75% en peso de dicho al menos otro agente activo en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado.

35 La relación en peso de uno o más componentes de jojoba presentes en la formulación/dicho agente o agentes activos adicionales es ventajosamente mayor que 2, preferiblemente mayor que 5, del modo más preferible mayor que 10, por ejemplo, comprendido entre 10 y 100.

40 – La formulación comprende una cantidad suficiente de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación de al menos el 85% en peso, preferiblemente al menos el 95% en peso de dicho al menos uno o más componentes de jojoba en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado, preferiblemente en el tracto del intestino delgado superior.

45 – La formulación comprende un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos, y una cantidad suficiente de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación de al menos el 85% en peso, preferiblemente al menos el 95% en peso de dicho al menos otro agente activo en el tracto intestinal, preferiblemente en el intestino delgado.

50 – La formulación comprende un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos, y una cantidad suficiente de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación o administración

de al menos el 85% en peso, preferiblemente al menos el 95% en peso de dicho al menos uno o más componentes de jojoba en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado, así como para asegurar la liberación de al menos el 85% en peso, preferiblemente al menos el 95% en peso de dicho al menos otro agente activo en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado. La liberación de dicho agente activo adicional es preferiblemente una liberación sustancialmente inmediata en el tracto superior del intestino delgado.

– La formulación comprende un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos, y una cantidad suficiente cantidad de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación de al menos 75% en peso, preferiblemente al menos 85% en peso, del modo más preferible al menos 95% en peso de dicho al menos uno o más componentes de jojoba en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado, así como para asegurar la liberación de al menos 75% en peso, preferiblemente al menos 85% en peso, del modo más preferible al menos 95% en peso de dicho al menos otro agente activo en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado, por lo que dicho al menos un excipiente aceptable está adaptado para asegurar la liberación de al menos el 50% del agente activo adicional en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado antes del comienzo de la liberación de dicho al menos uno o más componentes de jojoba en el tracto del intestino, preferiblemente en el tracto del intestino delgado. La formulación tiene una liberación sustancial del agente activo adicional en el tracto del intestino delgado y una liberación retardada de los componentes de jojoba en el tracto del intestino delgado. Se pueden lograr diferentes momentos de liberación controlando el espesor del recubrimiento entérico.

– La formulación comprende un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos, y una cantidad suficiente cantidad de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación de al menos 75% en peso, preferiblemente al menos 85% en peso, del modo más preferible al menos 95% en peso de dicho al menos uno o más componentes de jojoba en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado, así como para asegurar la liberación de al menos 75% en peso, preferiblemente al menos 85% en peso, del modo más preferible al menos 95% en peso de dicho al menos otro agente activo en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado, por lo que dicho al menos un excipiente aceptable está adaptado para asegurar la liberación de sustancialmente todo el agente activo adicional en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado antes del inicio de la liberación de dicho al menos uno o más componentes de jojoba en el tracto del intestino, preferiblemente en el tracto del intestino delgado.

– La formulación está adaptada para modular el efecto de angiogénesis en pacientes que padecen una enfermedad degenerativa, por lo que la relación de efecto pro angiogénesis/efecto anti angiogénesis está comprendida entre 1:3 y 3:1, ventajosamente entre 1:2 y 2:1.

– La formulación comprende una dosis eficaz de menos de 50 mg de un solo componente de jojoba seleccionado en el grupo que consiste en componentes de simmondsina de las fórmulas generales I y II, y está libre de otros agentes activos.

– La formulación comprende una preparación semisólida que comprende dicho al menos uno o más componentes de jojoba, por lo que dicha preparación semisólida contiene al menos dos excipientes lipídicos, y al menos uno de ellos es hidrofílico con un valor de Equilibrio lipídico hidrofílico (HLB) igual o mayor de 10, y el otro es un vehículo aceitoso, por lo que al menos un excipiente o más excipientes lipídicos hidrófilos con un valor de HLB de al menos 10 se seleccionan del grupo que consiste en macroglicéridos de glicerol. Se ha observado que la preparación semisólida permite una biodisponibilidad más rápida del agente activo (componentes de jojoba u otros agentes activos), por lo que permite lograr mejores resultados de tratamiento, con dosis bajas.

– La formulación comprende una preparación semisólida que comprende un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos, por lo que dicha preparación semisólida contiene al menos dos excipientes lipídicos, y al menos uno de ellos es hidrofílico que tiene un valor de Equilibrio lipídico hidrófilo (HLB) igual o superior a 10, y el otro es un vehículo aceitoso, por lo que el al menos un excipiente o unos excipientes lipídicos hidrófilos con un valor de HLB de al menos 10 se selecciona del grupo que consiste en macroglicéridos de glicerol.

– La formulación de la invención, en la que al menos un excipiente lipídico hidrofílico de la composición tiene un valor de HLB de al menos 12.

– La formulación de la invención, en la que al menos un excipiente lipídico hidrofílico de la composición tiene un valor de HLB de al menos 13.

- La formulación comprende una preparación semisólida en la que dicho al menos uno o más componentes de jojoba y/o agentes activos adicionales están parcialmente en suspensión y/o parcialmente en solución.
- 5 – La formulación comprende una preparación semisólida en la que dicho al menos uno o más componentes de jojoba y/o agentes activos adicionales están parcialmente en suspensión y parcialmente en solución.
- La formulación, en la que el vehículo oleoso de la preparación se selecciona del grupo que consiste en macroglicéridos de glicerol.
- 10 – La formulación, en la que el vehículo oleoso de la preparación se selecciona del grupo que consiste en aceites vegetales, triglicéridos de cadena media, ésteres de ácidos grasos, aceite anfílico, oleato de glicerol y mezclas de los mismos.
- 15 – La formulación, en la que la preparación comprende de 5 a 70% en peso del vehículo aceitoso seleccionado del grupo que consiste en aceites vegetales, triglicéridos de cadena media, ésteres de ácidos grasos, aceite anfílico, oleato de glicerol y mezclas de los mismos.
- La formulación, en la que la preparación contiene al menos un tensioactivo.
- 20 – La formulación, en la que la preparación comprende al menos un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de sorbitán, compuestos de polisorbato, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, laurilsulfato de sodio, compuestos de lecitina, ésteres de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol ésteres ácidos de glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos.
- 25 – La formulación, en la que la preparación comprende además de 1 a 10% en peso de al menos un tensioactivo adicional.
- La formulación, en la que la preparación comprende además al menos un desintegrante.
- 30 – La formulación, en la que al menos un desintegrante se selecciona del grupo que consiste en povidona, crosspovidona, croscarmelosa de sodio y mezclas de los mismos.
- La formulación, en la que la preparación semisólida es una suspensión semisólida.
- 35 – La formulación, en la que la suspensión semisólida está contenida en una cápsula farmacéuticamente aceptable.
- La formulación, en la que la cápsula se selecciona del grupo que consiste en cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de hipromelosa y cápsulas de almidón, especialmente con recubrimiento entérico.
- 40 – La formulación se presenta en forma de complemento alimenticio o complemento dietético.
- La formulación puede estar en forma de una cápsula interna con recubrimiento entérico en una cápsula externa con recubrimiento entérico, por ejemplo, el probiótico está dentro de la cápsula interna, mientras que el componente de jojoba está en la cápsula externa y no en la cápsula interna.
- 45 – La formulación está en forma de perlas, perlas con recubrimiento entérico. Ventajosamente, las perlas tienen un tamaño de menos de 2 mm, preferiblemente menos de 1 mm, del modo más preferible de 50 µm a 500 µm. Las perlas, ventajosamente perlas con recubrimiento entérico, se pueden añadir/mezclar a una composición probiótica, posiblemente en forma de una composición probiótica líquida o viscosa. Las perlas se pueden fabricar usando planetizer. El probiótico también puede estar en forma de perlas o microesferas sólidas. Por ejemplo, las perlas probióticas se pueden preparar usando métodos descritos en la publicación EP2648528.
- 50 – La formulación está en forma de perlas, perlas con recubrimiento entérico. Ventajosamente, las perlas tienen un tamaño de menos de 2 mm, preferiblemente menos de 1 mm, del modo más preferible de 50 µm a 500 µm. Las perlas, ventajosamente perlas con recubrimiento entérico, se pueden añadir/mezclar a una composición probiótica, posiblemente en forma de una composición probiótica líquida o viscosa. Las perlas se pueden fabricar usando planetizer. El probiótico también puede estar en forma de perlas o microesferas sólidas. Por ejemplo, las perlas probióticas se pueden preparar usando métodos descritos en la publicación EP2648528.

Los componentes de jojoba de fórmula I/II se pueden preparar como se describe en los ejemplos 1, 2 y 3.1 de la publicación US7387999 (Cesionario: D'OOSTERLINCK).

- 55 Los diferentes componentes se pueden aislar uno con respecto al otro mediante separación por HPLC.

Los siguientes ejemplos de composiciones de la invención se dan solo a modo de ejemplo de formas de realización preferidas.

- 60 Se ha encontrado que una forma posológica semisólida que contiene componente (s) de jojoba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres

farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos, fue ventajosa para obtener una biodisponibilidad buena, rápida o inmediata del (de los) componente (s) de jojoba de fórmula I y/o II/ agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos, en el tracto del intestino delgado, preferiblemente en el tracto superior del intestino delgado. Una forma posológica semisólida que contiene componente (s) de jojoba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, 2-hidroxi-5- ácido metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos es una forma en la que el (los) componente (s) de jojoba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos se mezclan con excipientes fundidos adecuados. A continuación, la mezcla fundida se carga, por ejemplo, en cápsulas de gelatina dura u otras cápsulas farmacéuticamente aceptables. A temperatura ambiente (temperatura por ejemplo menor de 20° C), el contenido de la cápsula es sólido mientras que a temperatura superior a 20° C (por ejemplo, a temperatura mayor o igual a 30° C, ventajosamente mayor o igual a 35 °C, preferiblemente de modo sustancial a temperatura corporal +/- 37°C), es líquido o semisólido (pasta). El (los) componente (s) de jojoba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y ácido farmacéuticamente aceptable sus sales y ésteres, y sus mezclas, pueden solubilizarse en la mezcla de excipientes o solubilizarse parcialmente. El ingrediente activo también se puede formular como suspensión, emulsión o microemulsión, pero preferiblemente como suspensión o micro suspensión. El formulador dispone de diversos excipientes lipídicos para obtener una formulación semisólida. Los excipientes compatibles con las cubiertas de las cápsulas de gelatina dura son: vehículos líquidos lipofílicos (aceites especiales refinados, triglicéridos de cadena media y ésteres relacionados), vehículos lipofílicos semisólidos, agentes solubilizantes, agentes emulsionantes y potenciadores de la absorción. La clasificación de los excipientes grasos se basa en la hidrofiliicidad o lipofilia de los excipientes, caracterizada por el valor de equilibrio hidrofílico/lipofílico (HLB). Ejemplos de excipientes lipofílicos son aceites vegetales (aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de soja, ...), ácidos grasos (ácido esteárico, ácido palmítico, ...), alcoholes grasos, Ejemplos de excipientes hidrofílicos son polietilenglicol (PEG) con un peso molecular superior a 3,000. Ejemplos de excipientes anfífilos (= que presentan propiedades lipofílicas e hidrofílicas) son poloxámeros, lecitina, ésteres de PEG (Gelucire®),

Las ventajas de las formulaciones semisólidas son múltiples para los componentes de jojoba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos: protección del ingrediente activo del aire y la humedad, posibilidad de aumentar la velocidad de disolución de la molécula y por lo tanto de la biodisponibilidad, disminución del riesgo de contaminación del operador, disminución del riesgo de contaminación cruzada, sin posibilidad de desmezcla bajo el efecto de la mezcla vibratoria durante el procedimiento de fabricación, facilidad del procedimiento de producción. La elección de la naturaleza de la formulación influyó, por supuesto, en la estabilidad de la forma farmacéutica y la biodisponibilidad del componente o de los componentes de jojoba de fórmula I y/o II/otros agentes activos seleccionados del grupo que consiste en 2,5-dihidroxifenil acético. ácido y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos contenidos en él. Generalmente, se logra una biodisponibilidad máxima preparando y manteniendo el fármaco en estado amorfo/solubilizado en una dispersión sólida o en una formulación a base de lípidos. Para estos sistemas, la barrera que estamos evitando es el "lavado" de compuesto de la solución en gran medida a una forma cristalina insoluble durante la etapa de disolución/liberación in vivo.

Estos sistemas pueden consistir en sistemas de administración de fármacos en suspensión, emulsión, microemulsión, autoemulsionantes o sistemas de administración de medicamentos en microemulsión autoemulsionantes.

Las microemulsiones tienen la ventaja sobre suspensiones tales como emulsiones y dispersiones, ya que termodinámicamente son más estables, pueden fabricarse con poca energía y tienen generalmente una vida útil más larga. Sin embargo, una formulación de microemulsión no garantiza una mayor biodisponibilidad en comparación con la suspensión como se describe a continuación.

La formación de microemulsiones de aceite en agua (O/W) y agua en aceite (W/O) normalmente implica una combinación de 3-5 compuestos básicos, es decir, aceite, tensioactivo, co-tensioactivo, agua y electrolitos. El desafío es seleccionar para uno o varios aceites de aplicación particular y tensioactivo (s) que sean aceptables desde una perspectiva toxicológica y que permitan obtener una alta biodisponibilidad del (de los) componente (s) de jojoba de fórmula I y/o II/ agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos.

La evaluación de la calidad de las formulaciones semisólidas basadas en lípidos es bastante difícil ya que la prueba de disolución in vitro es de poca ayuda. De hecho, la correlación in vitro/in vivo entre disolución y biodisponibilidad es muy mala para este tipo de formulaciones.

La composición farmacéutica de la invención es una composición farmacéutica semisólida oral de componente (s) de jojoba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos, que contienen dos excipientes lipídicos, uno de ellos con un equilibrio intermedio hidrofílico-lipófilo, es decir, con un valor HLB de al menos 10, por ejemplo igual a 10, pero preferiblemente mayor que 10, tal como mayor o igual a 12, por ejemplo comprendido entre 12 y 14, y el otro es un vehículo aceitoso.

La composición farmacéutica de la invención contiene ventajosamente al menos un excipiente hidrofílico con un valor HLB de al menos 10 seleccionado del grupo que consiste en macroglicéridos de glicerol, derivados de polietilenglicol y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la composición farmacéutica contiene de 20 a 80% en peso de excipiente hidrofílico con un valor de HLB de al menos 10 seleccionado del grupo que consiste en macroglicéridos de glicerol, derivados de polietilenglicol y mezclas de los mismos.

El vehículo aceitoso se selecciona del grupo que consiste en aceites vegetales, triglicéridos de cadena media, ésteres de ácidos grasos, aceite anfílico, derivado de oleato de glicerol y mezclas de los mismos. Por ejemplo, la composición contiene de 5 a 70% en peso de un vehículo oleoso seleccionado del grupo que consiste en aceites vegetales, triglicéridos de cadena media, ésteres de ácidos grasos, aceite anfílico, derivado de oleato de glicerol y mezclas de los mismos.

Según otro detalle de las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención, la composición contiene además al menos un tensioactivo, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de sorbitán, derivados de polisorbato, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, laurilsulfato de sodio, derivados de lecitina, ésteres de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. Por ejemplo, la composición contiene de 1 a 10% en peso de al menos un tensioactivo.

Además, la formulación farmacéutica de la invención contiene ventajosamente al menos un desintegrante, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en derivado de povidona, croscarmelosa de sodio y mezclas de los mismos.

La composición farmacéutica de la invención puede contener uno o más tensioactivos y/o uno o más desintegrantes, pero contiene preferiblemente uno o más compuestos que actúan como tensioactivos y uno o más compuestos que actúan como desintegrantes.

La invención también se refiere a una cápsula farmacéuticamente aceptable que contiene al menos una composición semisólida de la invención, por ejemplo, al menos una composición de la invención como se ha divulgado en el presente documento anteriormente. La cápsula se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de hipromelosa, cápsulas de almidón.

La forma de realización preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación semisólida de componente (s) de jojoba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos, que contienen al menos 2 excipientes lipídicos, uno de ellos es un excipiente hidrofílico (que tiene un alto valor de HLB, a saber > 10) y el otro es un excipiente aceitoso. La mezcla fundida de estos dos excipientes permite disolver total o parcialmente (dependiendo de la relación entre excipientes) el (los) componente (s) de jojoba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos. Se han formulado diferentes tipos de formulaciones o suspensiones de componente (s) de jojoba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenilacético y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenilacético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos. Para las suspensiones, fue posible disolver una fracción alta de componente (s) de jojoba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, 2-ácido hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos en la mezcla de excipientes e incluso la cantidad total del ingrediente activo si fueron optimizadas las condiciones de fabricación (alta temperatura y largo tiempo de mezclado) y las formulaciones. Excipientes particularmente adecuados para la disolución de componente (s) de jojoba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, 2-hidroxi-5-ácido metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos fueron glicéridos Macrogol-32 de lauroilo (GELUCIRE® 44/14, Gattefossé) y glicéridos Macrogol-32 de estearoilo (GELUCIRE® 50/13, Gattefossé). Cuando esos componentes

- hidrofílicos se funden junto con un vehículo aceitoso, permite obtener suspensiones muy estables - emulsión de componente (s) de joba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en 2,5-dihidroxifenil acético ácido y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos en los que se disuelve una parte importante del (de los) componente (s) de joba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos. También se puede añadir un tensioactivo a la formulación para mejorar todavía la estabilidad física de la suspensión/emulsión.
- 10 Formulaciones en suspensión de componente (s) de joba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sus sales farmacéuticamente aceptables, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas también son estables y pueden proporcionar una biodisponibilidad mejorada del (de los) componente (s) de joba de fórmula I y/o II/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en 2,5-dihidroxifenil acético ácido y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos.
- 15 Se evaluó el efecto de diferentes excipientes lipofílicos en forma de cápsulas semisólidas. Las cápsulas semisólidas se prepararon mediante la adición de la sustancia activa a los compuestos lipofílicos previamente fundidos, seguido del llenado del líquido en una cápsula de gelatina dura.
- 20 La sustancia activa (componente (s) de joba de fórmula I) con o sin uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos o posiblemente una comida de joba desgrasada) se incorporó a las formulaciones listadas en la tabla 1 que consisten en macroglicérido de glicerol asociado con aceite de soja o derivado, triglicérido de cadena media.
- 25

TABLA I

Formulaciones n° (mg)	1	2	3	4	5
Agente activo 1 a 29	40	40	40	40	40
Labrafil® M1944 CS	250				
Gélucire® 50/02		198		186	
Gélucire® 44/14		434			
Gélucire® 50/13			140	160	160
Aceite de soja			600	650	
Miglyol®	250				640

- La formulación se colocó en cápsulas de gelatina dura o HPMC con recubrimiento entérico. En general, el uso de un excipiente aceitoso puede mejorar la absorción del fármaco lipofílico al aumentar la solubilidad del fármaco en la fase lipídica, pero la liberación del ingrediente activo de la formulación puede ralentizarse debido a la alta afinidad del fármaco por la fase aceitosa.
- 30 El uso de sistemas dispersos (emulsiones o suspensiones) en lugar de vehículos solo lipofílicos o hidrofílicos, mejora la absorción del fármaco además de aumentar una mayor superficie de contacto.
- Con respecto al GELUCIRE®, el procedimiento de liberación del fármaco varía según el HLB del excipiente. Se encontró que GELUCIRE® con valores altos de HLB es el más favorable para una liberación rápida del fármaco (por difusión y erosión).
- 35 Se evaluaron los perfiles de liberación de fármaco de las formulaciones 1 a 5 en regulador de pH fosfato a pH 7.5 con laurilsulfato y pancreatina. El porcentaje de fármaco liberado después de 4 horas es superior al 60% en peso, por ejemplo, del 60 al 85% en peso.
- 40 La tabla II da una serie de agentes activos ensayados.

TABLA II

Agente activo de la formulación de la Tabla I	
Número	Agente(s) activo(s)
1	40 mg de 4,5 didesmetil simmondsina
2	40 mg de 2'-ferulato de didesmetil simmondsina
3	40 mg de 4-desmetil simmondsina
4	40 mg de 2' ferulato de 4-desmetil simmondsina
5	40 mg de 5-desmetil simmondsina

Agente activo de la formulación de la Tabla I

Número	Agente(s) activo(s)
6	40 mg de 2'ferulato de 5-desmetil simmondsina
7	40 mg de 4,5-dimetil simmondsina
8	40 mg de 2' ferulato de 4,5-dimetil simmondsina
9	30 mg de 4,5 didesmetil simmondsina + 10mg de ácido 2,5-dihidroxifenil acético
10	30 mg de 2'-ferulato de didesmetil simmondsina + 10mg de ácido 2,5-dihidroxifenil acético
11	30 mg de 4-desmetil simmondsina + 10mg de ácido 2,5-dihidroxifenil acético
12	30 mg de 2' ferulato de 4-desmetil simmondsina + 10mg de ácido 2,5-dihidroxifenil acético
13	30 mg de 5-desmetil simmondsina + 10mg de ácido 2,5-dihidroxifenil acético
14	30 mg de 2'ferulato de 5-desmetil simmondsina + 10mg de ácido 2,5 -dihidroxifenil acético
15	30 mg de 4,5-dimetil simmondsina + 10mg de ácido 2,5-dihidroxifenil acético
16	30 mg de 2' ferulato de 4,5-dimetil simmondsina + 10mg de ácido 2,5-dihidroxifenil acético
17	30 mg de 4,5 didesmetil simmondsina + 10mg de ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético
18	30 mg de 2'-ferulato de didesmetil simmondsina + 10mg de ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético
19	30 mg de 4-desmetil simmondsina + 10mg de ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético
20	30 mg de 2' ferulato de 4-desmetil simmondsina + 10mg de ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético
21	30 mg de 5-desmetil simmondsina + 10mg de ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético
22	30 mg de 2'ferulato de 5-desmetil simmondsina + 10mg de ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético
23	30 mg de 4,5-dimetil simmondsina + 10mg de ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético
24	30 mg de 2' ferulato de 4,5-dimetil simmondsina + 10mg de ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético
25	20 mg de 4,5 didesmetil simmondsina + 20 mg 4-desmetil simmondsina
26	20 mg de 2' -ferulato de didesmetil simmondsina + 20mg de 2' ferulato de 4-desmetil simmondsina
27	20 mg de 5-desmetil simmondsina + 20mg de 4,5-dimetil simmondsina
28	20 mg de 2'ferulato de 5-desmetil simmondsina + 20mg de 2' ferulato de 4,5-dimetil simmondsina
29	5 mg de 4,5 didesmetil simmondsina + 5 mg 4-desmetil + 5mg de 2'-ferulato de didesmetil simmondsina + 5mg de simmondsina
2'	ferulato de 4-desmetil simmondsina + 5mg de 5-desmetil + 5mg de 4,5-dimetil simmondsina +5mg de 2' ferulato de simmondsina
5-	desmetil simmondsina + 5mg de 2' ferulato de 4,5-dimetil simmondsina
30	50 mg de comida de jojoba desgrasada

Se utilizó ventajosamente macrogolglícrido de estearoilo (GELUCIRE® 50/13) conocido como solubilizante de fármacos y agente emulsionante de diferentes fármacos en asociación con aceite de soja.

- 5 Este componente tiene la capacidad de solubilizar/emulsionar una gran parte del componente o de los componentes de jojoba de fórmula I/agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos en la formulación.

- 10 Las cápsulas de gelatina dura con recubrimiento entérico con una de las formulaciones de la Tabla I se usaron para preparar una formulación adecuada para liberar ácido 2,5-dihidroxifenil acético y/o ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético, antes de la liberación de los compuestos de simmondsina.

- 15 Para este propósito, una cápsula de gelatina con recubrimiento entérico grande se llenó primero con 10 mg de ácido 2,5-dihidroxifenil acético y/o ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético, y luego con una cápsula de gelatina dura rellena con una de las formulaciones de la Tabla I. Esto permite una liberación inmediata en el intestino delgado de ácido 2,5-dihidroxifenil acético y/o ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético, antes de la liberación de los agentes activos de las formulaciones de la Tabla I y, por tanto, antes de la degradación enzimática de dicho (s) agente (s) activo (s) en el intestino, especialmente en el intestino delgado.

- 20 Si bien no se ciñe a ninguna teoría, las pruebas realizadas en voluntarios utilizando el agente activo 29 en la formulación nº4 de la tabla I en una cápsula de gelatina adaptada para ser degradada en el medio intestinal, y no en el medio del estómago, han mostrado lo siguiente (algunos voluntarios recibieron una vez al día la formulación durante 1 semana, mientras que otros voluntarios recibieron la formulación dos veces al día durante 1 semana. Algunos voluntarios padecieron cáncer y estuvieron en tratamiento con quimioterapia, mientras que otros padecieron psoriasis):

- 25 – La formulación fue adecuada para modular la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos básico, así como el gen p53. P53 es una proteína supresora de tumores que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la integridad genómica. Modulando el factor de crecimiento de fibroblastos básico y el gen P53, se podría prevenir la sobreexpresión del factor de crecimiento de fibroblastos básico y la supresión completa del gen p53, mientras que la expresión descendente completa del factor de crecimiento de fibroblastos básico conduce a una alta actividad de la función p53. Se considera que dicha actividad de modulación lograda

por las formulaciones de la invención modula, por tanto, la angiogénesis, la cicatrización de heridas, el desarrollo embrionario y otras vías de señalización endocrina.

- 5 – La formulación de la invención fue adecuada para modular/controlar la actividad de las células, como modular la proliferación celular, la supervivencia, la migración y la diferenciación durante el desarrollo y la vida adulta, por lo que previene muchos trastornos celulares, incluido el desarrollo del cáncer, a menudo debido a mecanismos sobreactivados.
- 10 – Para dichos voluntarios, no hubo efectos secundarios específicos, como sangrado, sangrado gastrointestinal, intolerancia, dolor, hinchazón, dolor abdominal o de estómago, disminución de la frecuencia de micción o cantidad de orina, aumento de la sed, no hubo (o hubo poca) pérdida de apetito, náuseas ni vómitos, cansancio o debilidad inusuales, sangre en la orina o heces, escalofríos, fiebre, confusión, convulsiones (ataques), alucinaciones (ver, oír o sentir cosas que no existen), urticaria, temblores, dificultad para respirar o tragar, mareos, latidos cardíacos rápidos, irritabilidad, picazón o erupción cutánea, calambres musculares, piel pálida, ojos rojos o irritados, sensación general de malestar o enfermedad, diarrea, dolor de cabeza, pérdida de cabello.
- 15 Cuando se administra a voluntarios bajo tratamiento quimioterapéutico, menos efectos secundarios debido al tratamiento/fármacos quimioterapéuticos o menor gravedad de los efectos secundarios debido al tratamiento/fármacos quimioterapéuticos. Incluso se pudo ver una recuperación. Para los voluntarios con psoriasis también se pudo observar alguna mejoría.
- 20 – Idoneidad para controlar la actividad de la vitamina K para conservar y mantener los factores de coagulación sanguínea normales, cuando sea necesario.
- 25 – El estudio de sangre en voluntarios a los que se les administró la formulación de la invención ha mostrado la ausencia de aumento de viscosidad y no hubo alteración de la vía de coagulación normal. Incluso parece que la formulación de la invención es eficaz para restablecer el equilibrio entre las vías procoagulantes que son responsables de la formación de coágulos y los mecanismos que inhiben los mismos más allá del sitio de la lesión. Incluso si para algunos voluntarios, la formulación de la invención fue capaz de disminuir o controlar la viscosidad de la sangre en el intervalo aceptado por humanos, dicha disminución o control se logró siempre sin
- 30 ningún aumento del riesgo de hemorragia, especialmente riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Se espera que la degradación enzimática de los componentes de simmondsina sea operada por una primera conversión del componente de simmondsina en una aglicona de simmondsina, seguida de algo de hidrólisis, hidrólisis suave, para formar derivado(s) del ácido fenilacético. Se espera que dicha transformación se produzca en las proximidades o en el interior de la pared intestinal. También parece que la metabolización de los componentes de simmondsina in vivo después de su liberación en el intestino delgado a partir de la formulación (por ejemplo, después de la descomposición de la cápsula de gelatina) proporciona metabolitos más seguros que no tienen efectos secundarios, mientras que son efectivos. Después de su liberación o administración entérica, los compuestos de simmondsina también pueden ser degradados por bacterias presentes en el intestino, especialmente en el intestino grueso. También parece que la liberación entérica de compuestos de simmondsina y sus productos de degradación o metabolitos tuvo algún control sobre la actividad de las bacterias presentes en el intestino y sobre la microflora intestinal normal, especialmente en la interfase del intestino mucoso. Parece que las superficies de las células apicales del epitelio intestinal estaban protegidas de ataques de patógenos, como los debidos a Salmonella, Listeria, Escherichia Coli, Staphylococcus, etc. Este control parece ser positivo preservando la viabilidad de las células madre y la integridad de la monocapa epitelial del intestino.

Las formulaciones de la invención se pueden administrar más de dos veces al día, por ejemplo, para el tratamiento inicial o co-tratamiento con las formulaciones de la invención, o en el caso de tratar a un paciente con un peso corporal de más de 75 kg.

Las formulaciones de la invención se pueden administrar:

para modular la actividad básica del factor de crecimiento de fibroblastos y/o la función del gen p53 y/o la producción de una proteína llamada p21 capaz de interactuar con una proteína estimulante de la división celular (cdk2), para pacientes que padecen una enfermedad degenerativa o para pacientes en riesgo de padecer una enfermedad degenerativa, o para pacientes en tratamiento terapéutico de una enfermedad degenerativa, y/o

para modular el efecto de la angiogénesis para pacientes que padecen una enfermedad degenerativa, o para pacientes con riesgo de padecer una enfermedad degenerativa, o para pacientes bajo tratamiento terapéutico de una enfermedad degenerativa.

Por tanto, las formulaciones de la invención son eficaces para tratar diversas enfermedades degenerativas, como cáncer, artritis, psoriasis, Alzheimer, Parkinson y SIDA, pero también enfermedades degenerativas de la piel como acné, lupus eritematoso hipertrófico, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas. enfermedad degenerativa del ojo, como glaucoma.

La formulación también parece ser eficaz para tratar problemas debidos a autismos.

También se ha visto que la administración de la formulación de la invención con una cápsula con recubrimiento entérico que contiene probióticos fue bastante interesante para controlar la microflora de la pared/mucosa del intestino. La formulación puede estar en forma de dos cápsulas distintas, o en forma de una cápsula externa grande que contiene una cápsula interna pequeña, y la cápsula externa contiene, por ejemplo, el probiótico, por ejemplo, en forma de polvo, mientras que la cápsula interna contiene el (los) componente (s) de jojoba.

La formulación de la invención se administra preferiblemente antes de ingerir alimentos, pero la formulación fue eficaz incluso cuando se toma con alimentos.

Sin estar ligado a ninguna teoría, parece que los pacientes que padecen enfermedades degenerativas (como cáncer, reumatismo) pueden ser tratados de manera efectiva restaurando el equilibrio normal entre varios factores de crecimiento celular y sus receptores por el (los) componente (s) de jojoba (especialmente compuesto (s) de simmondsina de jojoba) presentes en la composición de la invención.

Se cree que las posibles causas de enfermedades degenerativas se deben a que el contenido (sangre) de un paciente de diversos factores de crecimiento celular y sus receptores se alejan del estado de equilibrio normal. Para los humanos, existen más de 20 factores de crecimiento y al menos 4 grupos de receptores diferentes para dichos factores de crecimiento, lo que significa la existencia de un mecanismo in vivo muy complejo que controla y regula el crecimiento y el rejuvenecimiento/la renovación de diversas células.

Se considera que el factor de crecimiento de fibroblastos básico bFGF o FGF-2 tiene un papel importante en el desarrollo, en la evolución, así como en la regulación de varios procesos bioquímicos in vivo, especialmente para adultos o pacientes mayores de 18 años. Aunque el bFGF tiene un papel predominante en el rejuvenecimiento y renovación de las células, la actividad de bFGF puede desregularse por lo que células específicas pueden proliferar más de la población deseada, por ejemplo, debido a una mayor expresión de receptores específicos de células, promoviendo luego una estimulación extra y el desarrollo de problemas, como tumores, tumores cancerosos, coyunturas o articulaciones inflamadas.

La composición de la invención es, por tanto, activa para controlar el papel del bFGF, para conseguir un equilibrio adecuado entre el efecto positivo del bFGF y el efecto menos positivo del bFGF, en función de su unión a un receptor específico o unos receptores específicos.

Se ha observado en pacientes que padecen problemas degenerativos, que la composición de la invención fue adecuada para tratar o prevenir problemas ligados al envejecimiento, predisposición/variación genética, reactivos y/o resistentes a compuestos específicos, por ejemplo, a compuestos tóxicos, por ejemplo, debido a un déficit en determinados nutrientes esenciales, por ejemplo, debido a alimentos inadecuados y/o debido a hábitos de vida inadecuados, y más específicamente relacionado con una pluralidad de tales factores.

Se admite que la sobrecarga de los músculos (que provoca la producción de ácido láctico) así como la alimentación inadecuada tienen un papel importante en la formación de ácido en el organismo, y dicha formación de ácido provoca luego una estimulación de la actividad de bFGF y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), que luego puede conducir a una sobreestimulación de la angiogénesis y a una supresión de la actividad del supresor de tumores p53. Se ha observado en pacientes que padecen enfermedades degenerativas que la composición de la invención pudo controlar la estimulación de la angiogénesis y prevenir una supresión de la actividad del supresor de tumores p53.

La angiogénesis es un proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos. En condiciones normales, la angiogénesis tiene un papel importante cuando una gran cantidad de nutrientes fluye hacia los tejidos, como el desarrollo fetal, la cicatrización de heridas o zonas del cuerpo donde se produce una falta de oxígeno debido a una mala o insuficiente circulación sanguínea. Para enfermedades, trastornos o afecciones específicas, las células enfermas pueden estimular su propia angiogénesis, principalmente estimulada por VEGF que, por su parte, será estimulado por bFGF. Una producción o formación demasiado abundante de pequeños vasos sanguíneos puede provocar hinchazón o tumores, dolor e incluso daños en las articulaciones, como aparecen en problemas de reumatismo. Los tumores también se asociarán con nuevos vasos sanguíneos pequeños, por lo que dichos tumores tendrán una mayor circulación sanguínea permitiendo que dichos tumores tengan acceso a una mayor cantidad de nutrientes y oxígeno, lo que provocará un crecimiento más rápido de dichos tumores y una propagación más rápida al cuerpo a través del sistema de circulación sanguínea.

La composición de la invención es adecuada para controlar/reducir el crecimiento de tumores, por lo que se reducen los riesgos de propagación de células enfermas en todo el cuerpo, así como el crecimiento de tumores.

La proteína supresora de tumores p53 es activa para la división celular para controlar la replicación del ADN. Los errores de ADN pueden provocar cáncer. La p53 es activa para reparar el ADN dañado y/o para eliminar/destruir células con ADN dañado. Un aumento de la actividad de p53 conduce así a una mejor protección corporal y actúa contra la formación y propagación de células cancerosas. La composición de la invención promueve la actividad de la proteína p53, mientras que suprime la formación de nuevos vasos sanguíneos.

Una sobreestimulación debida a bFGF y sobreestimulación de la angiogénesis o producción de vasos sanguíneos pequeños y una disminución de la actividad de p53 (lo que significa un menor control de errores de ADN) son causas o causas interrelacionadas para el desarrollo de enfermedades degenerativas, como cáncer y reumatismo. Además, debe señalarse que los pacientes que padecen reumatismo tienen un mayor riesgo de desarrollar problemas de cáncer que los pacientes que no padecen reumatismo.

5

La composición de la invención es por tanto adecuada especialmente para pacientes que padecen reumatismo, para prevenir o reducir el riesgo de aparición de células cancerosas o la proliferación y propagación de dichas células cancerosas, especialmente en todo el cuerpo.

10

La composición de la invención es adecuada para tratar a pacientes que padecen problemas causados por el equilibrio distorsionado o anormal de factores de crecimiento celular, así como para evitar que los pacientes sufran problemas causados por el equilibrio distorsionado o anormal de factores de crecimiento celular y dicha composición de la invención actúa como medio para reparar o restaurar el equilibrio de los factores de crecimiento celular dentro del intervalo de valores normales humanos; como medio para suprimir o restringir la sobreestimulación de células bFGF, como medio para suprimir o restringir la angiogénesis excesiva dentro del valor del intervalo normal humano, y como medio para aumentar o mejorar o catalizar la actividad de p53 dentro del valor del intervalo normal humano. La composición de la invención tiene una acción bastante rápida (posiblemente debido a algún efecto anticoagulante), lo que significa que se puede considerar que el agente activo ("componente (s) de jojoba") es una catálisis que promueve la actividad de p53 in vivo, mientras se suprime o restringe la sobreestimulación de bFGF y/o angiogénesis, y se previene la proliferación y propagación de células enfermas en todo el cuerpo.

15

20

La composición de la invención comprende componentes activos de jojoba, tales como metabolito(s) específico(s) de simmondsina o metabolito(s) de jojoba, que es/son activos para reparar o restaurar el equilibrio anormal de bFGF, para unirse a sitios receptores de bFGF de células in vivo, especialmente a células relacionadas con enfermedades degenerativas, tales como cáncer y reumatismo.

25

Se ha observado que la composición de la invención, si bien fue eficaz para tratar problemas debidos a enfermedades degenerativas o para prevenir dichos problemas, actuó suprimiendo o restringiendo algunos efectos secundarios que aparecen cuando el paciente es tratado con quimioterapia o con medicamentos clásicos para el reumatismo.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación oral humana al menos parcialmente entérica que comprende uno o más componentes de jojoba, dicha formulación está adaptada para ser administrada en humanos hasta tres veces al día o hasta tres veces a la semana, preferiblemente como una formulación entérica una o dos veces al día o como una formulación de una o dos veces por semana, para su uso en el tratamiento o alivio de los problemas de pacientes que padecen una enfermedad degenerativa seleccionada del grupo que consiste en cáncer, artritis, enfermedades de la piel como psoriasis, alzhéimer, párkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, enfermedad de degeneración ocular, degeneración macular ocular, degeneración de la córnea, glaucoma y ayudas y/o para su uso en el tratamiento o alivio de problemas de pacientes que padecen una enfermedad degenerativa de la piel, seleccionada ventajosamente del grupo que consiste en psoriasis, acné, lupus eritematoso hipertrófico, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas,

estimulando la función del gen p53 para pacientes que padecen dicha enfermedad degenerativa, o para pacientes en riesgo de padecer dicha enfermedad degenerativa, o para pacientes en tratamiento terapéutico de dicha enfermedad degenerativa, y/o

- 15 modulando la actividad básica del Factor de Crecimiento de Fibroblastos y/o la función del gen p53 para pacientes que padecen dicha enfermedad degenerativa, o para pacientes en riesgo de padecer dicha enfermedad degenerativa, o para pacientes en tratamiento terapéutico de dicha enfermedad degenerativa, y/o

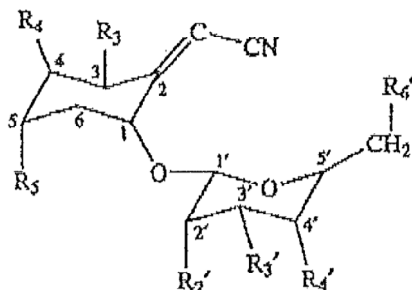
- 20 modulando el efecto de angiogénesis para pacientes que padecen dicha enfermedad degenerativa, o para pacientes en riesgo de padecer dicha enfermedad degenerativa, o para pacientes en tratamiento terapéutico de dicha enfermedad degenerativa, y/o

controlando la microflora intestinal humana, ventajosamente mediante la inhibición del desarrollo en la mucosa intestinal de bacterias del grupo que consiste en Salmonella, Listeria, Escherichia Coli y Staphilococcus, y/o ventajosamente estimulando el desarrollo de bacterias de ácido láctico en la mucosa intestinal;

- 25 * dicha formulación comprende una dosis moduladora eficaz de dicho uno o más componentes de jojoba de menos de 1000 mg, ventajosamente menos de 500 mg, preferiblemente menos de 300 mg, del modo más preferible menos de 100 mg y una cantidad suficiente de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación o administración de al menos el 75% en peso de dicho al menos uno o más componentes de jojoba en el intestino, preferiblemente en el tracto del intestino delgado, y dicha formulación comprende además al menos una enzima adecuada para cortar y empalmar el residuo de glucosa del (los) componente (s) de simmondsina o
- 30 componente (s) de jojoba y/o una o más bacterias adecuadas para producir una o más enzimas adecuadas para cortar y empalmar el residuo de glucosa. del (de los) componente (s) de simmondsina o componente (s) de jojoba.

2. La formulación de la reivindicación 1, para uso al estimular la función del gen p53, mientras se modula el efecto de angiogénesis para pacientes que padecen dicha enfermedad degenerativa, o para pacientes en riesgo de padecer dicha enfermedad degenerativa, o para pacientes bajo tratamiento terapéutico de dicha enfermedad degenerativa, mientras que preferiblemente controlan adicionalmente la microflora intestinal humana mediante la inhibición del desarrollo en la mucosa intestinal de bacterias del grupo formado por Salmonella, Listeria, Escherichia Coli y Staphilococcus, así como estimulando el desarrollo de bacterias de ácido láctico en la mucosa intestinal.
- 35

3. La formulación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que uno o más componentes de jojoba se seleccionan en el grupo que consiste en componentes de simmondsina de fórmula general I

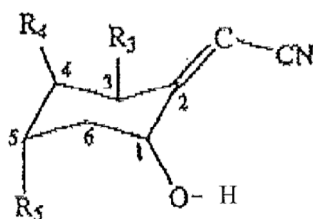


- 40 en la que R_3 , R_3' , R_4' , R_6' son cada uno OH,

en la que R_2' es OH o ferulato

en la que R_4 y R_5 se seleccionan cada uno entre OH, OCH_3 y OC_2H_5

o de la fórmula general II



en la que R_3 es OH, mientras que R_4 y R_5 se seleccionan cada uno entre OH, OCH_3 y OC_2H_5 ,

y combinaciones de los mismos,

y del modo más preferible los componentes de simmondsina son un componente de fórmula I.

- 5 4. La formulación para uso de la reivindicación 3, en la que el uno o más componentes de jojoba se seleccionan en el grupo que consiste en componentes de simmondsina seleccionados entre 4,5 didesmetil simmondsina y 2'-ferulato de la misma;
 - 5-desmetil simmondsina y 2'-ferulato de la misma;
 - 4-desmetil simmondsina y 2'-ferulato de la misma;
- 10 4,5-dimetil simmondsina y 2'-ferulato de la misma;
 - y combinaciones de los mismos.
- 5 5. La formulación para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la enzima es una enzima β -glucosidasa, especialmente una enzima β -glucosidasa EC 3.2.1.21 y/o en la que la bacteria es una bacteria lactobacillus o una bacteria bifidus, especialmente una bacteria del ácido láctico, muy especialmente de la familia Lactobacillus, específicamente de las especies lactis, plantarum o casei.
- 15 6. La formulación para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un azúcar, especialmente una glucosa, ventajosamente para tener una relación molecular de glucosa o residuo de glucosa del componente azúcar/simmondsina de Fórmula I comprendida entre 0.1 y 4, ventajosamente entre 0.5 y 2 o para tener una relación molecular de glucosa o residuo de glucosa del azúcar/componente de fórmula II comprendida entre 1.1 y 5, ventajosamente entre 1.5 y 3.
- 20 7. La formulación para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una formulación oral entérica sólida o semisólida.
8. La formulación para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos.
- 25 9. La formulación para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una cantidad suficiente de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación o liberación de al menos 85% en peso, preferiblemente al menos 95% en peso de dicho al menos uno o más componentes de jojoba en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado.
- 30 10. La formulación para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos, y una cantidad suficiente de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación o administración de al menos 85% en peso, preferiblemente al menos 95% en peso de dicho al menos otro agente activo en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado.
- 35 11. La formulación para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en ácido 2,5-dihidroxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, ácido 2-hidroxi-5-metoxifenil acético y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos, y una cantidad suficiente de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación o administración de al menos 75% en peso, preferiblemente al menos 85% en peso, del modo más preferible al menos 95 % en peso de dicho al menos uno o más componentes de jojoba en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado, así como para asegurar la liberación o administración de al menos 75% en peso, preferiblemente al menos 85% en peso, del modo más preferible al menos el 95% en peso de dicho al menos otro agente activo en el tracto del intestino delgado, por
- 40
- 45

lo que dicho al menos un excipiente aceptable está adaptado para asegurar la liberación o administración de al menos el 50% del agente activo adicional en el tracto del intestino, preferiblemente en el tracto del intestino delgado antes del inicio de la liberación de dicho al menos uno o más componentes de joboba en el tracto intestinal, preferiblemente en el tracto del intestino delgado.

- 5 12. La formulación para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una preparación semisólida, y dicha comprende al menos uno o más componentes de joboba, por lo que dicha preparación semisólida contiene al menos dos excipientes lipídicos, y al menos uno de ellos es hidrofílico que tiene un valor de equilibrio lipídico hidrofílico (HLB) igual o superior a 10, y el otro es un vehículo aceitoso, por lo que al menos un excipiente o
10 unos excipientes lipídicos hidrofílicos con un valor HLB de al menos 10 se selecciona(n) del grupo que consiste en macrogolglicéridos de glicerol.
13. La formulación para uso de la reivindicación 12, en la que la preparación o suspensión semisólida está contenida en una cápsula farmacéuticamente aceptable.
14. La formulación para uso de la reivindicación anterior, en la que la cápsula se selecciona del grupo que consiste en cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de hipromelosa y cápsulas de almidón.
- 15 15. La formulación para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y dicha formulación es un suplemento alimenticio o un suplemento dietético.