

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 782**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2012** **E 18213159 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 3494961**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratar la inflamación crónica y enfermedades inflamatorias**

30 Prioridad:

04.02.2011 GB 201101937
10.08.2011 GB 201113728
10.08.2011 GB 201113729
10.08.2011 GB 201113730
31.10.2011 WO PCT/GB2011/052115

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2024

73 Titular/es:

INFIRST HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
The Walbrook Building, 25 Walbrook
London EC4N 8AF, GB

72 Inventor/es:

BANNISTER, ROBIN MARK;
BREW, JOHN;
CAPARROS-WANDERLEY, WILSON;
STOLOFF, GREGORY ALAN;
SZUCS, GEMMA;
PLEGUEZUELOS MATEO, OLGA y
DILLY, SUZANNE JANE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 981 782 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

Composiciones y métodos para tratar la inflamación crónica y enfermedades inflamatorias

[0001] La inflamación implica la activación del sistema inmunológico en respuesta a estímulos dañinos, tales como, por ejemplo, un patógeno, infección, irritante o daño a las células. Como respuesta estereotipada, la inflamación es un mecanismo de inmunidad innata, frente a la inmunidad adaptativa, que es específica de cada patógeno. La inflamación se puede clasificar como aguda o crónica. En términos generales, la inflamación aguda está mediada por granulocitos, mientras que la inflamación crónica está mediada por células mononucleares como los monocitos y los linfocitos.

[0002] La inflamación aguda es una respuesta protectora inicial del cuerpo para eliminar un estímulo perjudicial manteniendo la integridad del tejido y contribuyendo a la reparación del tejido. Forma parte del sistema de defensa natural del cuerpo contra lesiones y enfermedades, y en ausencia de inflamación aguda, las heridas y las infecciones nunca sanarían y la destrucción progresiva del tejido comprometería la supervivencia del organismo.

[0003] El proceso de inflamación aguda lo inician células ya presentes en todos los tejidos, principalmente macrófagos residentes, células dendríticas, histiocitos, células de Kupffer, mastocitos, células endoteliales vasculares y células del músculo liso vascular. Al inicio de un estímulo dañino, estas células se activan y liberan moléculas mediadoras y sensibilizadoras inflamatorias, tales como, por ejemplo, citoquinas proinflamatorias, prostaglandinas proinflamatorias, leucotrienos, histamina, serotonina, proteasas neutras, bradicinina y óxido nítrico. Estas moléculas inflamatorias modulan una serie compleja de eventos biológicos que involucran componentes celulares y acelulares del sistema vascular local, el sistema inmunológico y el sitio del tejido lesionado para propagar y madurar la respuesta inflamatoria. Estos eventos son responsables de provocar una respuesta inflamatoria aguda, típicamente caracterizada por 1) vasodilatación que aumenta el flujo sanguíneo hacia el tejido causando así eritema (enrojecimiento y calor), que puede extenderse más allá de este sitio (respuesta de llamarada); 2) permeabilidad de los vasos sanguíneos que aumenta la fuga de plasma hacia el tejido provocando edema (hinchazón); 3) alterar la excitabilidad de determinadas neuronas sensoriales provocando hipersensibilidad y dolor; 4) estimular la liberación de moléculas inductoras de inflamación tales como, por ejemplo, neuropéptidos como la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), prostaglandinas y aminoácidos como el glutamato, desde las terminaciones nerviosas periféricas; y 5) aumentar la migración de leucocitos, principalmente granulocitos, desde los vasos sanguíneos al tejido. Una respuesta inflamatoria aguda requiere una estimulación constante para mantenerse y debe interrumpirse activamente cuando ya no sea necesaria. Por tanto, la inflamación aguda cesa una vez que se ha eliminado el estímulo perjudicial.

[0004] Sin embargo, la estimulación nociva grave o prolongada da como resultado una respuesta inflamatoria crónica que conduce a un cambio progresivo en el tipo de células presentes en el sitio de la lesión tisular. La inflamación crónica puede caracterizarse como la destrucción y curación simultáneas del tejido a partir del proceso inflamatorio, con el resultado neto de provocar una lesión en lugar de mediar la reparación. Como tal, la inflamación crónica es una enfermedad. Como una respuesta inflamatoria puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, la inflamación crónica se ha implicado en la fisiopatología de una amplia gama de trastornos aparentemente no relacionados que subyacen a un grupo grande y variado de enfermedades humanas. Por ejemplo, la inflamación crónica está implicada en enfermedades tan diversas como enfermedades cardiovasculares, cánceres, alergias, obesidad, diabetes, enfermedades del sistema digestivo, enfermedades degenerativas, trastornos autoinmunes y la enfermedad de Alzheimer.

[0005] Los intentos de tratar la inflamación crónica han tenido un éxito limitado. Esto se debe, en parte, al hecho de que la etiología de la inflamación crónica es una respuesta compleja basada en parte en las diversas moléculas que inducen la inflamación y la multitud de moléculas mediadoras y sensibilizadoras de la inflamación que parecen provocar inflamación a través de un mecanismo redundante. Además, aparte de bloquear las moléculas proinflamatorias, muchos fármacos antiinflamatorios también inhiben los bucles reguladores que liberan moléculas antiinflamatorias endógenas. Por ejemplo, los AINE reducen la inflamación al bloquear la actividad enzimática de la ciclooxigenasa, una enzima clave que cataliza la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas y leucotrienos. Por tanto, los AINE reducen la inflamación al impedir la síntesis de todas las prostaglandinas. Sin embargo, los AINE no sólo previenen la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias, sino que estos compuestos también previenen la síntesis de prostaglandinas antiinflamatorias. Por lo tanto, los AINE tienen un éxito limitado ya que bloquean la respuesta antiinflamatoria endógena, que en algunos casos puede prolongar la inflamación crónica. Por lo tanto, los compuestos, composiciones, usos y métodos que inhiban preferentemente las respuestas proinflamatorias serían muy deseables para el tratamiento de la inflamación crónica.

El documento WO 2004/087052 describe una dispersión acuosa para administración oral que comprende un triglicérido y al menos dos tensioactivos, al menos uno de los cuales es hidrófilo. El documento WO 02/039989 describe composiciones farmacéuticas para la administración de fármacos hidrófobos tales como fenofibrato que comprenden un agente activo y un solubilizante. El documento WO 2008/144355 describe formulaciones de fenofibrato líquido oral que comprenden un vehículo lipídico, un componente lipófilo, un componente tensioactivo y al menos un alcohol monohídrico. El documento WO 2009/033131 describe composiciones farmacéuticas orales multifásicas que comprenden un fibrato, una estatina, un disolvente, un líquido no miscible, un estabilizador y agua.

[0006] La presente especificación describe composiciones farmacéuticas y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de la inflamación crónica. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son

esencialmente un sistema de administración de lípidos que permite administrar un compuesto terapéutico que tiene actividad antiinflamatoria de una manera que inhibe más eficazmente una respuesta proinflamatoria. El resultado final es un tratamiento mejorado para la inflamación crónica.

5 **RESUMEN**

[0007] Aspectos de la presente especificación describen una composición farmacéutica, específicamente una composición farmacéutica líquida que comprende un agonista del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR); al menos 60 % (v/v) de un adyuvante en el que el adyuvante es un aceite; y menos del 20 % (v/v) de un disolvente, en el que la composición farmacéutica líquida no comprende un agente emulsionante como un tensioactivo, un polisacárido, una lectina, un fosfolípido o una combinación de los mismos.

[0008] También se describe, pero no se reivindica, un método para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el método la etapa de poner en contacto un compuesto terapéutico con un adyuvante farmacéuticamente aceptable en condiciones que permitan la formación de la composición farmacéutica. También se describe, pero no se reivindica, un método para preparar una composición farmacéutica. También se describe, pero no se reivindica, un método para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el método las etapas: a) poner en contacto un disolvente farmacéuticamente aceptable con un compuesto terapéutico en condiciones que permitan que el compuesto terapéutico se disuelva en el disolvente farmacéuticamente aceptable, formando así una solución, en donde el compuesto terapéutico tiene actividad antiinflamatoria, y b) poner en contacto la solución formada en la etapa (a) con un adyuvante farmacéuticamente aceptable en condiciones que permitan la formación de la composición farmacéutica. En otros aspectos, el método de preparación descrito en el presente documento comprende además c) eliminar el disolvente farmacéuticamente aceptable de la composición farmacéutica.

[0009] Otros aspectos de la presente especificación describen una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de una inflamación crónica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

30 **[0010]**

FIG. 1 muestra los efectos de una composición farmacéutica descrita en el presente documento sobre la supervivencia frente al desafío letal de Influenza A/PR/8/34. Ibuprofeno 335 µg = Grupo A; Control ORAL = Grupo B; e ibuprofeno 335 µg o/e ORAL (BC1054) = Grupo C.

FIG. 2 muestra los efectos de una composición farmacéutica descrita en el presente documento sobre los niveles in vivo de citocinas Th2 en los pulmones de ratones supervivientes. FIG. 2A muestra un gráfico de los efectos de una composición farmacéutica descrita en el presente documento sobre los niveles in vivo de IL-10, mientras que la FIG. 2B muestra un gráfico de los efectos de una composición farmacéutica descrita en el presente documento sobre los niveles in vivo de IL-4. BC1054 ORAL = Grupo A; Vehículo ORAL = Grupo B; y BC1054 Lípido ORAL = Grupo C.

FIG. 3 muestra los efectos de una composición farmacéutica descrita en el presente documento sobre los niveles in vivo de citocinas Th2 en los pulmones de ratones supervivientes. La Figura 3A muestra una gráfica de los efectos de una composición farmacéutica descrita en el presente documento sobre los niveles in vivo de IL-10; La Figura 3B muestra una gráfica de los efectos de una composición farmacéutica descrita en el presente documento sobre los niveles in vivo de TNF-α; y la FIG. 3C muestra un gráfico de los efectos de una composición farmacéutica descrita en el presente documento sobre los niveles in vivo de IFN-γ. BC1054 ORAL = Grupo A; Vehículo ORAL = Grupo B; y BC1054 Lípido ORAL = Grupo C.

FIG. 4 muestra los efectos de una composición farmacéutica descrita en el presente documento sobre la artritis usando un modelo murino de artritis inducida por anticuerpos de colágeno (ACIA). PBS = Grupo A; Enbrel = Grupo B; Vehículo metilcelulosa = Grupo C; 40 mg/kg de fármaco original = Grupo D; Vehículo BC1054 = Grupo E; BC1054 20 mg/kg = Grupo F; y BC1054 30 mg/kg = Grupo G.

DESCRIPCIÓN

[0011] Aspectos de la presente especificación divulgan, en parte, una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa cualquier entidad o composición molecular 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 el presente documento, 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 el presente documento. Una composición farmacéutica descrita en el presente documento 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.

[0012] Una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede incluir opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable que facilite el procesamiento de un ingrediente activo en composiciones farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "vehículo farmacológicamente aceptable" es sinónimo de "vehículo farmacológico" y significa cualquier vehículo que sustancialmente no tiene ningún efecto perjudicial permanente o a largo plazo cuando se administra y abarca términos tales como "vehículo, estabilizador, diluyente, aditivo, auxiliar o excipiente farmacológicamente aceptable". Dicho vehículo generalmente se mezcla con un compuesto activo o se le permite diluir o encerrar 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 usarse cualquiera de una variedad de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyendo, sin limitación, medios acuosos tales como, por ejemplo, agua, solución salina, glicina, ácido hialurónico y similares; vehículos sólidos tales como, por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares; disolventes; 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 dichos vehículos farmacéuticos en *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Howard C. Ansel et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7ª ed. 1999); *REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY* (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20ª ed. 2000); *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman & Gilman (Joel G. Hardman et al., eds., McGraw-Hill Professional, 10ª ed. 2001); y *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Raymond C. Rowe et al., APhA Publications, 4ª edición, 2003). Estos protocolos son procedimientos de rutina y cualquier modificación está dentro del alcance de un experto en la técnica y de las enseñanzas del presente documento.

[0013] Una composición farmacéutica descrita en el presente documento 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 carga, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes o aromatizantes, y similares. Se pueden usar diversos tampones y medios para ajustar el pH para preparar una composición farmacéutica descrita en el presente documento, siempre que la preparación resultante sea farmacéuticamente aceptable. Dichos tampones incluyen, sin limitación, tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato, solución salina tamponada neutra, solución salina tamponada con fosfato y tampones borato. Se entiende que se pueden usar 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 fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, una composición de oxícloro 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 potásico, 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, entre otros, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en compuestos acuosos u otros ácidos protónicos disolventes 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.

[0014] En una forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende una composición farmacéutica líquida que comprende un agonista del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR); al menos 60 % (v/v) de un adyuvante en el que el adyuvante es un aceite; y menos del 20 % (v/v) de un disolvente, en el que la composición farmacéutica líquida no comprende un agente emulsionante como un tensioactivo, un polisacárido, una lectina, un fosfolípido o una combinación de los mismos. En aspectos de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender además un agente estabilizante farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable, un componente farmacéuticamente aceptable o tanto un vehículo farmacéuticamente aceptable como un componente farmacéuticamente aceptable.

[0015] Aspectos de la presente especificación describen, en parte, un compuesto terapéutico que, según la invención reivindicada, es un agonista de PPAR. 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 descrito en el presente documento puede usarse en forma de una sal, solvato o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el clorhidrato. Además, el compuesto terapéutico descrito en el presente documento se puede proporcionar como racematos o como enantiómeros individuales, incluido el enantiómero R o S. Por tanto, el compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede comprender un enantiómero R únicamente, un enantiómero S únicamente o una combinación de un enantiómero y un enantiómero S de un compuesto terapéutico. Un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener actividad antiinflamatoria.

[0016] En una forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de una molécula inductora de inflamación. En un aspecto de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), glutamato o una combinación de los mismos. En otros aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de SP, CGRP, glutamato o una combinación de los mismos liberados de una neurona sensorial en, por ejemplo, al menos un 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 aspectos más de esta forma de realización, una EI compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de SP, CGRP, glutamato o una combinación de los mismos liberados desde una neurona sensorial en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 90 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

[0017] Las prostaglandinas median una respuesta inflamatoria local y están implicadas en todas las funciones inflamatorias a través de la acción sobre los receptores de prostaglandinas y median la señalización inflamatoria incluyendo quimiotaxis (macrófagos, neutrófilos y eosinófilos), vasodilatación y algesia. Sin embargo, la respuesta inflamatoria mediada por PG es autolimitada (se resuelve). El principal factor de resolución es una prostaglandina llamada 15dPGJ2, que es un agonista endógeno de la señalización del receptor gamma activador-proliferador de peroxisomas (PPAR-γ). La vía de señalización de PPARγ 1) induce la apoptosis de las células de macrófago 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.

[0018] En una forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de una prostaglandina que induce inflamación. En otros aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento 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 un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 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 el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %. En otros aspectos más de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de una prostaglandina que induce inflamación liberada desde una neurona sensorial en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 90 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

[0019] En otra forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria sustancialmente similar a 15dPGJ2. En aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento 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 el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 % o al menos el 95 % de la actividad observada para 15dPGJ2. En otros aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria que está en un rango de, por ejemplo, aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 100 %, aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 100 %, aproximadamente un 60 % a aproximadamente un 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 90 % a aproximadamente 100 %, o aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %.

aproximadamente 25 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 60 %, o aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 % de la actividad observada para 15dPGJ2.

[0020] Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son un grupo de proteínas receptoras nucleares que funcionan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes. Se sabe que todos los PPAR 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 proliferadora de peroxisomas (PPRE). Los PPAR desempeñan funciones esenciales en la regulación de la diferenciación, el desarrollo y el metabolismo celular (carbohidratos, lípidos, proteínas) y la tumorigénesis de organismos superiores. La familia consta de tres miembros, PPAR- α , PPAR- γ y PPAR- δ (también conocido como PPAR- β). PPAR- α se expresa en hígado, riñón, corazón, músculo, tejido adiposo y otros tejidos. PPAR- δ se expresa en muchos tejidos, pero notablemente en el cerebro, el tejido adiposo y la piel. PPAR- γ comprende tres formas empalmadas alternativamente, cada una con un patrón de expresión diferente. PPAR- γ 1 se expresa prácticamente en todos los tejidos, incluidos el corazón, el músculo, el colon, el riñón, el páncreas y el bazo. PPAR- γ 2 se expresa principalmente en el tejido adiposo. PPAR- γ 3 se expresa en macrófagos, intestino grueso y tejido adiposo blanco. Los ligandos endógenos de los PPAR incluyen ácidos grasos libres y eicosanoides. PPAR- γ es activado por PGJ2 (una prostaglandina), mientras que PPAR- α es activado por el leucotrieno B4.

[0021] En una forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de estimular todas las vías de señalización de PPAR. Un compuesto terapéutico de este tipo incluye un panagonista de PPAR. En otras formas de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de estimular una o dos de las vías de señalización de PPAR. Un compuesto terapéutico de este tipo incluye un agonista selectivo de PPAR.

[0022] En otra forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de estimular una vía de señalización de PPAR- α . En aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento estimula una vía de señalización de PPAR- α en, por ejemplo, al menos un 5 %, al menos un 15 %, al menos un 25 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos al menos el 70 %, al menos el 80 % o al menos el 90 %. En otros aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento estimula una vía de señalización de PPAR- α en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 5 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 60 %, o aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %.

[0023] En otra forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de estimular una vía de señalización de PPAR- δ . En aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento estimula una vía de señalización de PPAR- δ en, por ejemplo, al menos un 5 %, al menos un 15 %, al menos un 25 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos el 80 % o al menos el 90 %. En otros aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento estimula una vía de señalización de PPAR- δ en un rango de, por ejemplo, aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 100 %, aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 100 %, aproximadamente un 60 % a aproximadamente un 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 60 %, o aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %.

[0024] En otra forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de estimular una vía de señalización de PPAR γ . Un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede ser capaz de unirse a todas las isoformas de PPAR- γ , o puede ser capaz de unirse selectivamente a PPAR- γ 1, PPAR- γ 2, PPAR- γ 3 o cualquier combinación de dos de los mismos. En aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento estimula una vía de señalización de PPAR γ en, por ejemplo, al menos un 5 %, al menos un 15 %, al menos un 25 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %. al

menos el 80 %, o al menos el 90 %. En otros aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento estimula una vía de señalización de PPAR γ en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 5 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 70 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 60 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 %, o aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 %.

[0025] Los macrófagos se activan y polarizan en fenotipos distintos que expresan moléculas de superficie celular únicas 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, según el tipo de estimulación y la expresión posterior de moléculas de superficie y citocinas.

[0026] En otra forma de realización más, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de promover la resolución del cambio fenotípico de M1 a M2. En un aspecto de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de inducir la apoptosis de células de macrófago M1. En otro aspecto de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de promover la diferenciación de células de macrófago M2. En otro aspecto más de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de inducir la apoptosis de células de macrófago M1 y promover la diferenciación de células de macrófago M2.

[0027] En otra forma de realización más, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de modular las citocinas Th1 y Th2. En un aspecto de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de interferon gamma (IFN γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-12 (IL-12), o una combinación de los mismos liberados de una célula Th1. En otros aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de IFN γ , TNF- α , IL-12 o una combinación de los mismos liberados de una célula Th1 en, por ejemplo, al menos 10 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 % o al menos el 90 %. En otros aspectos más de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de IFN γ , TNF- α , IL-12 o una combinación de los mismos liberados de una célula Th1 en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 5 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % hasta aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

[0028] En otro aspecto de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de aumentar los niveles de IL-10 liberada por una célula Th2. En otros aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de aumentar los niveles de IL-10 liberada de una célula Th2 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 aspectos más de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de aumentar los niveles de IL-10 liberada de una célula Th2 en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 5 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a

aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

[0029] En otro aspecto de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de IFN γ , TNF- α , CI-12 o una combinación de los mismos liberados de una célula Th1 y aumentar los niveles de CI-10 liberado de una célula Th2. En otros aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de IFN γ , TNF- α , CI-12 o una combinación de los mismos liberados de una célula Th1 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 %, y capaz de aumentar los niveles de CI-10 liberada de un Célula Th2 en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %. Aún en otros aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento tiene una actividad antiinflamatoria capaz de reducir los niveles de IFN γ , TNF- α , CI-12 o una combinación de los mismos liberados de una célula Th1 en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 5 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % hasta aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %, y capaz de aumentar los niveles de CI-10 liberada de una célula Th2 en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

[0030] Un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un valor log P que indica que el compuesto es soluble en un disolvente orgánico. Como se usa en el presente documento, el término "valor log P" se refiere al logaritmo (base 10) del coeficiente de partición (P) para un compuesto y es una medida de lipofiliidad. Normalmente, P se define como la relación de concentraciones de un compuesto ionizado en las dos fases de una mezcla de dos disolventes inmiscibles en equilibrio. Por tanto, $\log P = \log_{10}(P)$, donde $P = [\text{solute en disolvente inmiscible 1}] / [\text{solute en disolvente inmiscible 2}]$. Con respecto a las fases orgánica y acuosa, el valor log P de un compuesto es constante para cualquier par dado de disolventes 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 en matraz agitado, un ensayo de HPLC y un ensayo de interfaz entre dos soluciones de electrolitos inmiscibles (ITIES).

[0031] En aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento puede tener un valor log P que indica que el compuesto es sustancialmente soluble en un disolvente orgánico. En aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento puede tener un valor log P que indica que el compuesto es, por ejemplo, al menos un 50 % soluble en un disolvente orgánico, al menos un 60 % soluble en un disolvente orgánico, al menos un 70 % soluble en un disolvente orgánico, al menos un 80 % soluble en un disolvente orgánico, o al menos un 90 % soluble en un disolvente orgánico. En aspectos de esta forma de realización, un compuesto

terapéutico divulgado en el presente documento puede tener un valor log P que indica que el compuesto es entre, por ejemplo, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % soluble en un disolvente orgánico, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 % soluble en un disolvente orgánico. disolvente, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 % soluble en un disolvente orgánico, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % soluble en un disolvente orgánico, o aproximadamente 90 % a aproximadamente 100 % soluble en un disolvente orgánico.

[0032] En aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento 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 de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un valor log P en el rango 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 de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un valor log P en el rango 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. En otros aspectos más de esta forma de realización, un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento puede tener un valor log P en el rango 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.

[0033] Un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un área de superficie polar que es hidrófoba. Como se utiliza en el presente documento, 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 de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un área de superficie polar de, por ejemplo, menos de 8,0 nm², menos de 7,0 nm², menos de 6,0 nm², menos de 5,0 nm², menos de 4,0 nm² o menos de 3,0 nm². En otros aspectos de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un área de superficie polar en el rango de, por ejemplo, entre 3,0 nm² y 6,5 nm², entre 3,0 nm² y 6,0 nm², entre 3,0 nm² y 5,5 nm², entre 3,0 nm² y 5,0 nm², entre 3,0 nm² y 4,5 nm², entre 3,5 nm² y 6,5 nm², entre 3,5 nm² y 6,0 nm², entre 3,5 nm² y 5,5 nm², entre 3,5 nm² y 5,0 nm², entre 3,5 nm² y 4,5 nm², entre 4,0 nm² y 6,5 nm², entre 4,0 nm² y 6,0 nm², entre 4,0 nm² y 5,5 nm², o entre 4,0 nm² y 5,0 nm², entre 4,0 nm² y 4,5 nm², o entre 4,5 nm² y 5,5 nm². En otros aspectos más de esta forma de realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un área de superficie polar en el intervalo de, por ejemplo, entre 2,0 nm² y 6,5 nm², entre 2,0 nm² y 6,0 nm², entre 2,0 nm² y 5,5 nm², entre 2,0 nm² y 5,0 nm², entre 2,0 nm² y 4,5 nm², entre 2,5 nm² y 6,5 nm², entre 2,5 nm² y 6,0 nm², o entre 2,5 nm² y 4,0 nm².

[0034] Un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede ser un agonista de PPARy. Ejemplos de un agonista de PPARy adecuado incluyen, sin limitación, benzobromarona, un cannabidiol, cilostazol, curcumina, delta(9)-tetrahydrocannabinol, ácido glicerretínico, indometacina, irbesartán, monascina, ácido micofenólico, resveratrol, 6-shogaol, telmisartán, una tiazolidinediona similar. Rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona, un AINE y un fibrato. Otros agonistas de PPARy adecuados se describen en Masson y Caumont-Bertrand, PPAR Agonist Compounds, Preparation and Uses, US 2011/0195993.

[0035] Un compuesto terapéutico descrito en el presente documento 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 antihiperlipidémico donde puede reducir los niveles de, por ejemplo, triglicéridos y LDL, así como aumentar los niveles de HDL. Ejemplos de fibrato adecuado incluyen, sin limitación, bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozilo y fenofibrato.

[0036] Un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede ser un éster de un compuesto terapéutico. Un éster de un compuesto terapéutico aumenta el valor logP con respecto al mismo compuesto terapéutico, pero 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 disolvente descrito en el presente documento. En algunos casos, un éster de un compuesto terapéutico se puede combinar directamente con un adyuvante descrito en el presente documento, eliminando así la necesidad de un disolvente. Un éster de un compuesto terapéutico puede permitir la elaboración de una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en situaciones en las que una forma no esterificada del mismo compuesto terapéutico es de otro modo inmiscible en un disolvente descrito en el presente documento. 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 el presente documento. En una forma de realización, se puede hacer reaccionar un compuesto terapéutico con éster etílico para formar un éster etílico del compuesto terapéutico.

[0037] Una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad suficiente para permitir la administración habitual a un individuo. En aspectos de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento 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

de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento 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 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 otros aspectos más de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede estar en el rango de, por ejemplo, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 350 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 850 mg a aproximadamente 1.200 mg, o aproximadamente 1.000 mg a aproximadamente 1500 mg. En otros aspectos más de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede estar en el rango de, por ejemplo, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1.000 mg, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg.

[0038] Aspectos de la presente especificación describen, en parte, un disolvente farmacéuticamente aceptable. Un disolvente es un líquido, sólido o gas que disuelve otro sólido, líquido o gaseoso (el soluto), dando como resultado una solución. Los disolventes útiles en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, sin limitación, un disolvente aprótico polar farmacéuticamente aceptable, un disolvente prótico polar farmacéuticamente aceptable y un disolvente no polar farmacéuticamente aceptable. Un disolvente aprótico polar farmacéuticamente aceptable incluye, sin limitación, diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo, acetona, dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (MeCN), dimetilsulfóxido (DMSO). Un disolvente 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-propanodiol, metanol, glicerol y agua. Un disolvente no polar farmacéuticamente aceptable incluye, sin limitación, pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, 1,4-dioxano, cloroformo, n-metilpirrolidona (NMP) y éter dietílico.

[0039] Una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un disolvente en una cantidad suficiente para disolver un compuesto terapéutico descrito en el presente documento. En otros aspectos de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un disolvente 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 el 45 % (v/v), menos de aproximadamente el 40 % (v/v), menos de aproximadamente el 35 % (v/v), menos de aproximadamente el 30 % (v/v), menos de aproximadamente el 25 % (v/v), menos de aproximadamente el 20 % (v/v), menos de aproximadamente el 15 % (v/v), menos de aproximadamente el 10 % (v/v), menos de aproximadamente el 5 % (v/v), o menos de aproximadamente 1 % (v/v). En otros aspectos de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un disolvente en una cantidad en un rango 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 del 6 % (v/v) al 10 % (v/v), aproximadamente del 8 % (v/v) al 50 % (v/v), aproximadamente del 8 % (v/v) al 40 % (v/v), aproximadamente del 8 % (v/v) al 30 % (v/v), aproximadamente del 8 % (v/v) al 20 % (v/v), aproximadamente del 8 % (v/v) al 15 % (v/v), o aproximadamente del 8 % (v/v) al 12 % (v/v).

[0040] En una forma de realización, un disolvente puede comprender un alcohol farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el término "alcohol" se refiere a una molécula orgánica que comprende un enlace de un grupo funcional hidroxilo (-OH) a un átomo de carbono, donde el átomo de carbono está saturado. En aspectos de esta forma de realización, el alcohol puede ser, por ejemplo, un alcohol C₂₋₄, un alcohol C₁₋₄, un alcohol C₁₋₅, un alcohol C₁₋₇, un alcohol C₁₋₁₀, un alcohol C₁₋₁₅, o un alcohol C₁₋₂₀. En otros aspectos de esta forma de realización, un alcohol puede ser,

por ejemplo, un alcohol primario, un alcohol secundario o un alcohol terciario. En otros aspectos de esta forma de realización, 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. Los ejemplos de un alcohol monohídrico incluyen, sin limitación, metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol y 1-hexadecanol. Los ejemplos de un alcohol polihídrico incluyen, sin limitación, glicol, glicerol, arabitol, eritritol, xilitol, maltitol, sorbitol (glucitol), manitol, inositol, lactitol, galactitol (iditol) e isomaltosa. Los 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. Los ejemplos de un alcohol alicíclico incluyen, sin limitación, ciclohexano-1,2,3,4,5,6-hexol y 2-(2-propil)-5-metil-ciclohexano-1-ol.

[0041] En otra forma de realización, un disolvente puede comprender un éster de un alcohol farmacéuticamente aceptable y un ácido. Los alcoholes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los descritos en el presente documento. Los ácidos adecuados incluyen, sin limitación, ácido acético, ácido butárico y ácido fórmico. Un éster de un alcohol y un ácido incluye, 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, formiato 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.

[0042] En otra forma de realización, un disolvente puede comprender un polímero de polietilenglicol (PEG) farmacéuticamente aceptable. Los polímeros de PEG, también conocidos como polímeros de óxido de polietileno (PEG) o polímeros 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 de PEG con una masa molecular baja son líquidos o sólidos de bajo punto de fusión, mientras que los polímeros de 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.

[0043] En otra forma de realización, un disolvente 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 usando 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.

[0044] En una forma de realización, un disolvente puede comprender un disolvente sólido farmacéuticamente aceptable. Los disolventes sólidos pueden ser útiles en la fabricación de una formulación de dosis sólida de una composición farmacéutica descrita en el presente documento. Normalmente, se funde un disolvente sólido para disolver un compuesto terapéutico. Un disolvente sólido farmacéuticamente aceptable incluye, sin limitación, mentol y polímeros de PEG por encima de aproximadamente 20.000 g/mol.

[0045] Aspectos de la presente especificación describen, en parte, un adyuvante farmacéuticamente aceptable. Un adyuvante es un agente farmacológico que modifica el efecto de otros agentes, tales como, por ejemplo, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento. Además, un adyuvante descrito en el presente documento se puede usar como disolvente que disuelve un compuesto terapéutico descrito en el presente documento, formando una solución adyuvante. Un adyuvante descrito en el presente documento facilita la administración de un compuesto terapéutico de una manera que inhibe más eficazmente una respuesta proinflamatoria. En una forma de realización, un adyuvante descrito en el presente documento facilita la administración de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento en macrófagos.

[0046] Una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un adyuvante farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para mezclar con una solución descrita en el presente documento o una emulsión descrita en el presente documento. En otros aspectos de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un adyuvante en una cantidad de, por ejemplo, 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). Aún en otros aspectos de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un adyuvante en una cantidad en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 70 % (v/v) a aproximadamente 97 % (v/v), aproximadamente 75 % (v/v) hasta aproximadamente el 97 % (v/v), aproximadamente el 80 % (v/v) hasta aproximadamente el 97 % (v/v), aproximadamente el 85 % (v/v) hasta aproximadamente el 97 % (v/v), aproximadamente 88 % (v/v) a aproximadamente 97 % (v/v), aproximadamente 89 % (v/v) a aproximadamente 97 % (v/v), aproximadamente 90 % (v/v) a aproximadamente 97 % (v/v), aproximadamente 75 % (v/v) a aproximadamente 96 % (v/v), aproximadamente 80 % (v/v) a aproximadamente 96 % (v/v), aproximadamente 85 % (v/v) a aproximadamente 96 % (v/v), aproximadamente 88 % (v/v) a aproximadamente 96 % (v/v), aproximadamente 89 % (v/v) a aproximadamente 96 % (v/v), aproximadamente 90 % (v/v) a aproximadamente 96 % (v/v), aproximadamente 75 % (v/v) a aproximadamente 93 % (v/v), aproximadamente

80 % (v/v) a aproximadamente 93 % (v/v), aproximadamente 85 % (v/v) a aproximadamente 93 % (v/v), aproximadamente 88 % (v/v) a aproximadamente 93 % (v/v), aproximadamente 89 % (v/v) a aproximadamente 93 % (v/v), o aproximadamente 90 % (v/v) a aproximadamente 93 % (v/v).

5 **[0047]** Según la invención reivindicada, un adyuvante es un aceite. Se describen otros adyuvantes lipídicos farmacéuticamente aceptables, pero no se reivindican específicamente. Un lípido puede definirse ampliamente como una pequeña molécula hidrófoba 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 descrita en el presente documento 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 (monoglicérido, 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.

15 **[0048]** Un lípido presente en las composiciones farmacéuticas reivindicadas es 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 el presente documento 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, 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 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.

30 **[0049]** Un aceite es típicamente 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 un 7 % de ácido palmítico, aproximadamente un 3,4-4,6 % de ácido esteárico, aproximadamente un 18,5-22,6 % de ácido oleico, aproximadamente un 14,2-17 % de ácido linoleico y aproximadamente un 51,9-22,6 % de ácido linoleico. 55,2 % de ácido olinoléico. En aspectos de esta forma de realización, 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.

40 **[0050]** Aspectos de la presente especificación describen, en parte, un agente estabilizante farmacéuticamente aceptable. Un agente estabilizante reduce o elimina la formación de ésteres de un compuesto terapéutico que puede resultar de una reacción no deseada con el disolvente particular utilizado. Un agente estabilizante incluye, sin limitación, agua, un ácido de sacrificio que comprende un componente de ácido graso y ácido acético, acetato de etilo, 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.

45 **[0051]** Según la invención reivindicada, la composición farmacéutica no comprende un agente emulsionante farmacéuticamente aceptable.

50 **[0052]** Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento actúan como un sistema de administración que permite que un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento se administre o dirija 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 descrita en el presente documento puede facilitar la administración de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento en macrófagos. Un posible mecanismo que logra esta biodistribución selectiva es que las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden diseñarse para aprovechar la actividad de los quilomicrones. Los quilomicrones son partículas de lipoproteínas relativamente grandes que tienen un diámetro de 75 nm a 1200 nm. Los quilomicrones, que comprenden triglicéridos (85-92 %), fosfolípidos (6-12 %), colesterol (1-3 %) y apolipoproteínas (1-2 %), transportan los lípidos de la dieta desde los intestinos a otras partes del cuerpo. Los quilomicrones son uno de los cinco grupos principales de lipoproteínas, los otros son VLDL, IDL, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL), que permiten que las grasas y el colesterol se muevan dentro de la solución a base de agua del torrente sanguíneo.

60 **[0053]** Durante la digestión, los ácidos grasos y el colesterol se procesan en el tracto gastrointestinal mediante la acción de los jugos pancreáticos que incluyen lipasas y 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 vasos linfáticos lácteos que se originan en las vellosidades del intestino delgado, y luego se secretan al torrente sanguíneo en la conexión del conducto torácico con la vena subclavia izquierda.

[0054] Mientras circulan por la linfa y la sangre, los quilomicrones intercambian componentes con HDL. El HDL dona apolipoproteína C-II (APOC2) y apolipoproteína E (APOE) al quilomicron naciente y así lo convierte 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 al HDL (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 restos de quilomicrones en el hígado para la endocitosis y degradación en lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL). 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 descritas en el presente documento se procesan en micelas mientras que en el tracto gastrointestinal, absorbidas por los enterocitos y ensambladas en quilomicrones nacientes, permanecen asociadas con los restos de quilomicrones absorbidos por el hígado y finalmente cargados en macrófagos.

[0055] También divulgado, pero no reivindicado, es un método para preparar una composición farmacéutica divulgada en el presente documento. Un método descrito en el presente documento comprende la etapa de poner en contacto un adyuvante farmacéuticamente aceptable divulgado en el presente documento con un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento en condiciones que permitan que el compuesto terapéutico se disuelva en el adyuvante farmacéuticamente aceptable, formando así una composición farmacéutica divulgada en el presente documento.

[0056] También divulgado, pero no reivindicado, es un método para preparar una composición farmacéutica descrita en el presente documento. Un método descrito en el presente documento comprende las etapas de a) poner en contacto un disolvente farmacéuticamente aceptable descrito en el presente documento con un compuesto terapéutico descrito en el presente documento en condiciones que permitan que el compuesto terapéutico se disuelva en el disolvente farmacéuticamente aceptable, formando así una solución; y b) poner en contacto la solución formada en la etapa (a) con un adyuvante farmacéuticamente aceptable descrito en el presente documento en condiciones que permitan la formación de una composición farmacéutica. Los métodos de preparación descritos en el presente documento pueden comprender además una etapa (c) de eliminar el disolvente farmacéuticamente aceptable de la composición farmacéutica.

[0057] La cantidad de un compuesto terapéutico que se pone en contacto con el disolvente farmacéuticamente aceptable en la etapa (a) del método puede ser cualquier cantidad deseada. Los factores usados para determinar la cantidad de un compuesto terapéutico usado incluyen, sin limitación, 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).

[0058] El volumen de un disolvente farmacéuticamente aceptable utilizado en el paso (a) del método puede ser cualquier volumen deseado. Los factores usados para determinar el volumen de un disolvente farmacéuticamente aceptable usado incluyen, sin limitación, la cantidad final de una composición farmacéutica deseada, la concentración deseada de un compuesto terapéutico en la solución, la hidrofobicidad del compuesto terapéutico y la lipofobicidad del compuesto terapéutico.

[0059] La cantidad de un compuesto terapéutico que se pone en contacto con el disolvente en la etapa (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 de esta forma de realización, la cantidad de un compuesto terapéutico que se pone en contacto con el disolvente en la etapa (a) puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 350 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 850 mg a aproximadamente 1.200 mg, o de aproximadamente 1.000 mg a aproximadamente 1.500 mg. En otros aspectos de esta forma de realización, la cantidad de un compuesto terapéutico que se disuelve en el disolvente en la etapa (a) puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 100 mg a

aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, o aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.500 mg.

5 **[0060]** La etapa (a) se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, para permitir que un compuesto terapéutico se disuelva completamente en el disolvente farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, en otras formas de realización del método, la etapa (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 superior a 37 °C. En ciertos casos, la Etapa (a) se puede llevar a cabo a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente, para permitir que un compuesto terapéutico se disuelva completamente en disolvente. Sin embargo, en otras formas de realización del método, la etapa (a) se puede llevar a cabo a una temperatura que es menor que la temperatura ambiente, por ejemplo, menor que 10 °C, mayor que 5 °C, mayor que 0 °C, mayor que -10 °C o superior a -20 °C. El contacto en la Etapa (a) puede comprender mezclar el compuesto terapéutico y el disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, mediante agitación, inversión, sonicación o agitación vorticial. 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 disolvente.

[0061] Después del contacto, la concentración de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento en la solución puede ser cualquier concentración deseada. En aspectos de esta forma de realización, la concentración de un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento en la solución 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 al menos 500 mg/mL, al menos 700 mg/mL, al menos 1000 mg/mL o al menos 1200 mg/mL. En otros aspectos de esta forma de realización, la concentración de un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento en la solución puede ser, por ejemplo, como máximo 1000 mg/mL, como máximo 1100 mg/mL, como máximo 1200 mg/mL, como máximo 1300 mg/mL, como máximo 1400 mg/mL, como máximo 1500 mg/mL, como máximo 2000 mg/mL, como máximo 2000 mg/mL o como máximo 3000 mg/mL. En otros aspectos de esta forma de realización, la concentración de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento en la solución puede estar en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 0,00001 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 0,0001 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 0,001 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 0,01 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 0,1 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 1000 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 2000 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 2000 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL a aproximadamente 2000 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL a aproximadamente 2000 mg/mL, aproximadamente 1000 mg/mL a aproximadamente 2000 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 1500 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 1500 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL a aproximadamente 1500 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL a aproximadamente 1500 mg/mL, aproximadamente 1000 mg/mL a aproximadamente 1500 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 1.200 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 1.200 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL a aproximadamente 1.200 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL a aproximadamente 1200 mg/mL, aproximadamente 1000 mg/mL a aproximadamente 1200 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 1000 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 1000 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL a aproximadamente 1000 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL a aproximadamente 1000 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 750 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 750 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL a aproximadamente 750 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 500 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 500 mg/mL, aproximadamente 0,00001 mg/mL a aproximadamente 0,0001 mg/mL, aproximadamente 0,00001 mg/mL a aproximadamente 0,001 mg/mL, aproximadamente 0,00001 mg/mL a aproximadamente 0,01 mg/mL, aproximadamente 0,00001 mg/mL a aproximadamente 0,1 mg/mL, aproximadamente 0,00001 mg/mL a aproximadamente 1 mg/mL, aproximadamente 0,001 mg/mL a aproximadamente 0,01 mg/mL, aproximadamente 0,01 mg/mL a aproximadamente 0,001 mg/mL a aproximadamente 0,1 mg/mL, aproximadamente 0,001 mg/mL a aproximadamente 1 mg/mL, aproximadamente 0,001 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL, o aproximadamente 0,001 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL.

55 **[0062]** El volumen de un adyuvante farmacéuticamente aceptable utilizado en el paso (b) del método. Los factores usados para determinar el volumen de un adyuvante farmacéuticamente aceptable usado 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 usado y la miscibilidad de disolvente y adyuvante.

60 **[0063]** En aspectos de esta forma de realización, la relación 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 de esta forma de realización, la relación de solución:adyuvante puede estar en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:25, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:25, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:25, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:25, aproximadamente 0:1 a aproximadamente 1:25, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:25, aproximadamente 1:2 a aproximadamente

1:25, aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1: 25, aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:25, aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:25, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:20, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:20, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1: 20, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:20, aproximadamente 0:1 a aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1: 20, aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:20, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:15, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:15, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1: 15, aproximadamente 0:1 a aproximadamente 1:15, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:15, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:15, aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:15, aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1: 15, aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:15, aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:15, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:12, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:12, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1: 12, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:12, aproximadamente 0:1 a aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1: 12, aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:6 a aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:7 a aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:8 a aproximadamente 1: 12, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 0:1 a aproximadamente 1: 10, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1: 10, aproximadamente 1:6 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:7 a aproximadamente 1:10, o aproximadamente 1:8 a aproximadamente 1:10.

[0064] La etapa (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 otras formas de realización del método, la etapa (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 superior a 37 °C. En ciertos casos, la Etapa (b) se puede llevar a cabo a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente, para permitir que un compuesto terapéutico se disuelva completamente en un disolvente farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, en otras formas de realización del método, la etapa (b) se puede llevar a cabo a una temperatura que es menor que la temperatura ambiente, por ejemplo, menor que 10 °C, mayor que 5 °C, mayor que 0 °C, mayor que -10 °C o superior a -20 °C. El contacto en la Etapa (b) puede comprender mezclar la solución y el adyuvante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, mediante agitación, inversión, sonicación o agitación vorticial. 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 la Se forma la composición farmacéutica.

[0065] La etapa (c), la eliminación del disolvente de una composición farmacéutica se puede lograr usando uno de una variedad de procedimientos conocidos en la técnica, que incluyen, entre otros, evaporación, dialización, destilación, liofilización y filtración. Estos procedimientos de eliminación se pueden realizar en condiciones de atmósfera ambiente, a baja presión o al vacío.

[0066] La etapa (c) puede dar como resultado la eliminación completa de un disolvente farmacéuticamente aceptable de la composición farmacéutica descrita en el presente documento. En aspectos de esta forma de realización, la Etapa (c) puede dar como resultado, por ejemplo, al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 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 disolvente farmacéuticamente aceptable de la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[0067] La etapa (c) se lleva a cabo a una temperatura que permite la evaporación de un disolvente farmacéuticamente aceptable descrito en el presente documento y, como tal, la temperatura de evaporación depende del disolvente. Los factores que influyen en la temperatura de evaporación de un disolvente descrito en el presente documento incluyen, sin limitación, el disolvente particular utilizado, la cantidad de disolvente presente, el compuesto terapéutico particular presente, el adyuvante particular presente, la estabilidad del compuesto terapéutico presente, la reactividad del compuesto terapéutico presente, la presión atmosférica particular utilizada, el tiempo deseado para la evaporación completa. Generalmente, una composición farmacéutica requerirá calentamiento si la etapa de evaporación se realiza a presión ambiente, por ejemplo, 1 atm. Sin embargo, en condiciones de alto vacío, la etapa de evaporación se puede realizar a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente, por ejemplo, menos de 22 °C.

[0068] La eliminación del disolvente de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se puede llevar a cabo a presión atmosférica ambiente y a una temperatura superior a la temperatura ambiente. La eliminación del disolvente de la composición farmacéutica descrita en el presente documento 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 25 °C. La eliminación del disolvente de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se puede llevar a cabo a presión atmosférica ambiente y a una temperatura en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C, aproximadamente 25 °C a aproximadamente 95 °C, aproximadamente 25 °C a aproximadamente 95 °C, aproximadamente 25 °C a aproximadamente 95 °C a

aproximadamente 90 °C, aproximadamente 25 °C a aproximadamente 85 °C, aproximadamente 25 °C a aproximadamente 80 °C, aproximadamente 25 °C a aproximadamente 75 °C, aproximadamente 25 °C a aproximadamente 70 °C, aproximadamente 25 °C a aproximadamente 65 °C, o aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C.

5

10

15

20

25

[0069] La eliminación del disolvente de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se puede llevar a cabo al vacío y a una temperatura inferior a la temperatura ambiente. En aspectos de esta forma de realización, la eliminación del disolvente de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se puede llevar a cabo al vacío y a una temperatura de, por ejemplo, menos de 20 °C, menos de 18 °C, menos de 16 °C, menos de 14 °C, menos de 12 °C, menos de 10 °C, menos de 8 °C, menos de 6 °C, menos de 4 °C, menos de 2 °C o menos de 0 °C. La eliminación del disolvente de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se puede llevar a cabo al vacío y a una temperatura en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente -20 °C a aproximadamente 20 °C, aproximadamente -20 °C a aproximadamente 18 °C, aproximadamente -20 °C a aproximadamente 16 °C, aproximadamente -20 °C a aproximadamente 14 °C, aproximadamente -20 °C a aproximadamente 12 °C, aproximadamente -20 °C a aproximadamente 10 °C, aproximadamente -20 °C a aproximadamente 8 °C, aproximadamente -20 °C a aproximadamente 6 °C, aproximadamente -20 °C a aproximadamente 4 °C, aproximadamente -20 °C a aproximadamente 2 °C, aproximadamente -20 °C a aproximadamente 0 °C, aproximadamente -15 °C a aproximadamente 20 °C, aproximadamente -10 °C a aproximadamente 20 °C, aproximadamente -5 °C a aproximadamente 20 °C, aproximadamente 0 °C a aproximadamente 20 °C, aproximadamente -10 °C a aproximadamente 20 °C, aproximadamente -10 °C a aproximadamente 18 °C, aproximadamente -10 °C a aproximadamente 16 °C, aproximadamente -10 °C a aproximadamente 14 °C, aproximadamente -10 °C a aproximadamente 12 °C, aproximadamente -10 °C a aproximadamente 10 °C, aproximadamente -10 °C a aproximadamente 8 °C, aproximadamente -10 °C a aproximadamente 6 °C, aproximadamente -10 °C a aproximadamente 4 °C, aproximadamente -10 °C a aproximadamente 2 °C, o aproximadamente -10 °C a aproximadamente 0 °C.

30

35

40

45

50

55

60

[0070] La concentración final de un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento en una composición farmacéutica divulgada en el presente documento puede ser de cualquier concentración deseada. En un aspecto de esta forma de realización, la concentración final de un compuesto terapéutico en una composición farmacéutica puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz. En otros aspectos de esta forma de realización, 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 de esta forma de realización, la concentración de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento 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 2.000 mg/mL, o como máximo 3000 mg/mL. En otros aspectos de esta forma de realización, la concentración final de un compuesto terapéutico en una composición farmacéutica puede estar en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 0,00001 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 0,0001 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 0,01 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 0,1 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 1000 mg/mL a aproximadamente 3000 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 2000 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 2000 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL a aproximadamente 2000 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL a aproximadamente 2000 mg/mL, aproximadamente 1000 mg/mL a aproximadamente 2000 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 1500 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 1500 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL a aproximadamente 1500 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL a aproximadamente 1.500 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 1.200 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 1.200 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL a aproximadamente 1200 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL a aproximadamente 1200 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 1.000 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 1.000 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL a aproximadamente 1.000 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL a aproximadamente 1.000 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 750 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 750 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL a aproximadamente 750 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 500 mg/mL, aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 500 mg/mL, aproximadamente 0,00001 mg/mL a aproximadamente 0,0001 mg/mL, aproximadamente 0,0001 mg/mL a aproximadamente 0,001 mg/mL, aproximadamente 0,001 mg/mL a aproximadamente 0,01 mg/mL, aproximadamente 0,01 mg/mL a aproximadamente 0,1 mg/mL, de aproximadamente 0,00001 mg/mL a aproximadamente 1 mg/mL, de aproximadamente 0,001 mg/mL a aproximadamente 0,01 mg/mL, de aproximadamente 0,001 mg/mL a aproximadamente 0,1 mg/mL, de aproximadamente 0,001 mg/mL a aproximadamente 1 mg/mL, aproximadamente 0,001 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL, o aproximadamente 0,001 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL.

65

[0071] Una composición farmacéutica producida usando los métodos descritos en el presente documento puede ser una formulación líquida o una formulación sólida o semisólida. Se puede formar una formulación líquida utilizando varios

5 lípidos, como aceites de otros ácidos grasos, que permanecen líquidos en el rango de temperatura deseado. Según la invención reivindicada, la composición farmacéutica es líquida a temperatura ambiente. La composición 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 más, aproximadamente 12 °C o más, aproximadamente 10 °C o más, aproximadamente 8 °C o más, aproximadamente 6 °C o más, aproximadamente 4 °C o más, o aproximadamente 0 °C o más.

10 **[0072]** Una formulación sólida o semisólida descrita en el presente documento aprovecha 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 descrita en el presente documento. Por ejemplo, el ácido linolénico tiene una temperatura de punto de fusión (Tm) de aproximadamente -11 °C, el ácido linoleico tiene una Tm de aproximadamente -5 °C, el ácido oleico tiene una Tm de aproximadamente 16 °C, el ácido palmítico tiene una Tm de aproximadamente -11 °C. aproximadamente 61-62 °C, y el ácido esteárico tiene una Tm de aproximadamente 67-72 °C. Aumentar la(s) 15 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 ácido linoleico y linolénico disminuiría la temperatura de fusión de una composición. Por tanto, controlando los tipos y cantidades de los componentes adyuvantes añadidos, se puede preparar una composición farmacéutica descrita en el presente documento que sea sustancialmente sólida o semisólida a temperatura ambiente, pero que se derrita cuando se ingiere y alcance la temperatura corporal. La composición fundida 20 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.

25 **[0073]** También divulgado, pero no reivindicado, es que una composición farmacéutica descrita en el presente documento es sólida a temperatura ambiente. Una composición farmacéutica descrita en el presente documento se puede formular para que sea un sólido a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 35 °C o menos, aproximadamente 33 °C o menos, aproximadamente 31 °C o menos, aproximadamente 29 °C o menos, aproximadamente 27 °C o menos. C o menos, aproximadamente 25 °C o menos, aproximadamente 23 °C o menos, aproximadamente 21 °C o menos, aproximadamente 19 °C o menos, aproximadamente 17 °C o menos, aproximadamente 15 °C o menos, aproximadamente 12 °C o menos, aproximadamente 10 °C o menos, aproximadamente 8 °C o menos, aproximadamente 6 °C o menos, 30 aproximadamente 4 °C o menos, o aproximadamente 0 °C o menos.

[0074] Una composición farmacéutica divulgada tiene una temperatura de punto de fusión de, por ejemplo, 5 °C o más, 10 °C o más, 15 °C o más, 22 °C o más, 23 °C o más, 24 °C o más. superior, 25 °C o superior, 26 °C o superior, 27 °C o superior, 28 °C o superior, 29 °C o superior, 30 °C o superior, 31 °C o superior, 32 °C o superior, 33 °C o más, 34 °C o más, o 35 °C o más. Una composición farmacéutica descrita tiene una temperatura de punto de fusión en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 5 °C a aproximadamente 24 °C, aproximadamente 10 °C a aproximadamente 24 °C. 35 aproximadamente 22 °C a aproximadamente 24 °C, aproximadamente 23 °C a aproximadamente 25 °C, aproximadamente 24 °C a aproximadamente 26 °C, aproximadamente 25 °C a aproximadamente 27 °C, aproximadamente 26 °C a aproximadamente 28 °C, aproximadamente 27 °C a aproximadamente 29 °C, 40 aproximadamente 28 °C a aproximadamente 30 °C, aproximadamente 29 °C a aproximadamente 31 °C, aproximadamente 30 °C a aproximadamente 32 °C, aproximadamente 31 °C a aproximadamente 33 °C, aproximadamente 32 °C a aproximadamente 34 °C, o aproximadamente 33 °C a aproximadamente 35 °C. Una composición farmacéutica descrita tiene una temperatura de punto de fusión en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 22 °C a aproximadamente 26 °C, aproximadamente 24 °C a aproximadamente 28 °C, 45 aproximadamente 26 °C a aproximadamente 30 °C, aproximadamente 28 °C a aproximadamente 32 °C, o de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 34 °C.

50 **[0075]** También divulgado, pero no reivindicado, es un método para tratar a un individuo con una inflamación crónica. En una forma de realización, el método comprende la etapa de administrar a un individuo que lo necesita una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en donde la administración reduce un síntoma asociado con la inflamación crónica, tratando así al individuo.

[0076] Algunos aspectos de la presente especificación describen, en parte, las composiciones farmacéuticas reivindicadas para su uso en el tratamiento de un individuo que padece una inflamación crónica. Como se usa en el presente documento, 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 un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al 60 menos el 85 %, al menos el 90 % en al menos el 95 %, o al menos el 100 %. Los síntomas reales asociados con la inflamación crónica son bien conocidos y pueden ser determinados por un experto en la técnica teniendo en cuenta factores, que incluyen, entre otros, 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 el presente documento. Cualquier referencia a 65

métodos de tratamiento en la presente descripción debe interpretarse como referencia a composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en el tratamiento de una inflamación crónica.

[0077] Los síntomas de inflamación crónica incluyen, sin limitación, edema, hiperemia, eritema, hematomas, sensibilidad, rigidez, hinchazón, fiebre, escalofríos, congestión nasal, congestión de la cabeza, problemas respiratorios, retención de líquidos, coágulos sanguíneos, 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 un experto en la técnica teniendo en cuenta factores, que incluyen, entre otros, la ubicación de la inflamación, la causa de la inflamación, la gravedad de la inflamación, el tejido u órgano afectado y el trastorno asociado.

[0078] Se observan patrones específicos de inflamación crónica durante situaciones particulares que surgen en el cuerpo, tales como cuando se produce inflamación 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, entre otras, 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 líquido. La infección por bacterias piógenas como los estafilococos es característica de este tipo de inflamación. La inflamación serosa es una inflamación resultante de un derrame abundante de líquido 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 ulcerosa es una inflamación resultante de la pérdida necrótica de tejido de la superficie epitelial, exponiendo las capas inferiores y formando una úlcera.

[0079] 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, demostrados tanto en reacciones alérgicas como en algunas miopatías, y muchos trastornos del sistema inmunológico resultan en una inflamación anormal. Las enfermedades no inmunes con orígenes etiológicos en procesos inflamatorios crónicos incluyen el cáncer, la aterosclerosis y la 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 (AMD), alergia, rinitis alérgica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, apendicitis, arteritis, artritis, asma, aterosclerosis, trastornos autoinmunes, balanitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, 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, cistitis inducida por ciclofosfamida, fibrosis quística, cistitis, resfriado común, dacrioadenitis, demencia, dermatitis, dermatomiositis, diabetes, neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, úlcera diabética, sistema digestivo. enfermedades, eccema, enfisema, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibromialgia, fibrosis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, glomerulonefritis, glositis, enfermedades del corazón, 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), 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 poliúística, proctitis, prostatitis, psoriasis, pulpitis, pielonefritis, pileflebitis, insuficiencia renal, lesión por reperusión, retinitis, reumática fiebre, rinitis, salpingitis, sarcoidosis, sialoadenitis, sinusitis, colon espástico, estenosis, estomatitis, ictus, 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. Véase también Eric R. First, Application of Botulinum Toxin to the Management of Neurogenic Inflammatory Disorders, patente estadounidense 6.063.768.

[0080] En una forma de realización, una inflamación crónica comprende una inflamación del tejido. La inflamación de los tejidos es una inflamación crónica que se limita a un tejido u órgano en particular. En un aspecto de esta forma de realización, una inflamación de tejido comprende, por ejemplo, una inflamación de la piel, una inflamación de un músculo, una inflamación de un tendón, una inflamación de un ligamento, una inflamación de un hueso, una inflamación de un cartílago, una inflamación de un pulmón, una inflamación de un corazón, una inflamación de un hígado, una inflamación del páncreas, inflamación de los riñones, inflamación de la vejiga, inflamación del estómago, inflamación intestinal, inflamación de las neuronas y una inflamación cerebral.

[0081] En otra forma de realización, una inflamación crónica comprende una inflamación sistémica. Aunque los procesos involucrados son idénticos a la inflamación de los tejidos, la inflamación sistémica no se limita a un tejido en particular, sino que de hecho abruma al cuerpo e involucra al endotelio y otros sistemas de órganos. Cuando es por 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 orgánica son problemas graves asociados con una infección generalizada que pueden provocar shock séptico y la muerte.

- [0082]** En otra forma de realización, 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, incluidas, entre otras, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondiloartropatías como espondilitis anquilosante, artritis reactiva (síndrome de Reiter), artritis psoriásica, artritis enteropática, artritis asociada con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Whipple y enfermedad de Behçet, 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 a 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.
- [0083]** En otra forma de realización, una inflamación crónica comprende un trastorno autoinmune. Las enfermedades autoinmunes se pueden dividir en términos generales en trastornos autoinmunes sistémicos y específicos de órganos, según 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, entre otros, encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM), enfermedad de Addison, alergia o sensibilidad, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), 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 (DMID), endometriosis, fibromialgia, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, púrpura trombocitopénica idiopática, 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 vitiligo. Véase Pamela D. Van Schaack y Kenneth L. Tong, Treatment of Autoimmune Disorder with a Neurotoxin, publicación de patente de EE. UU. 2006/138059.
- [0084]** En otra forma de realización, una inflamación crónica comprende una miopatía. Las miopatías se producen cuando el sistema inmunológico ataca de forma inadecuada los 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.
- [0085]** En otra forma de realización, 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), las arterias (arteritis) y los 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 única ubicación dentro de un vaso; o puede estar generalizado, con áreas de inflamación diseminadas por un órgano o tejido en particular, o incluso afectar a más de un sistema de órganos del cuerpo. Las vasculitis incluyen, entre otras, 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-Schonlein, vasculitis por hipersensibilidad (vasculitis alérgica vasculitis), enfermedad de Kawasaki, poliarteritis/poliangeitis microscópica, poliarteritis nudosa, 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 Behçet u otros trastornos del tejido conectivo, vasculitis secundaria a infección viral.
- [0086]** En otra forma de realización, una inflamación crónica comprende un trastorno de la piel. Los trastornos de la piel incluyen, entre otros, un acné, incluido el acné vulgar, 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, eczema venoso, eccema, dermatitis herpetiforme, neurodermatitis y autoeccematización, y estatidermatitis, hidradenitis supurativa, liquen plano, psoriasis incluida la psoriasis en placa, psoriasis ungueal, psoriasis guttata, psoriasis del cuero cabelludo, psoriasis inversa, psoriasis pustulosa, psoriasis eritrodermis y artritis psoriásica, rosácea y esclerodermia, incluyendo morfea.
- [0087]** En otra forma de realización, una inflamación crónica comprende un trastorno gastrointestinal. Un trastorno gastrointestinal incluye, sin limitación, enfermedad del intestino irritable, una enfermedad inflamatoria del intestino que incluye la enfermedad de Crohn y una colitis ulcerosa como proctitis ulcerosa, colitis del lado izquierdo, pancolitis y colitis fulminante.
- [0088]** En otra forma de realización, una inflamación crónica comprende una enfermedad cardiovascular. Cuando el colesterol LDL 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 el 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, entre otros, hipertensión, endocarditis, miocarditis, disfunción de la válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de 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; venas varicosas; un golpe. Los síntomas de un trastorno cardiovascular que afecta al corazón incluyen, entre otros, dolor en el pecho o malestar en el pecho (angina), dolor en uno o ambos brazos, el hombro izquierdo, el cuello, la mandíbula o la 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, entre otros, 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 en 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, la pelvis y/o el brazo incluyen, entre otros, 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.

[0089] En otra forma de realización, una inflamación crónica comprende un cáncer. La inflamación orquesta el microambiente alrededor de los tumores, contribuyendo a la proliferación, la supervivencia y la migración. Por ejemplo, la inflamación fibrinosa resulta de un gran aumento de la permeabilidad vascular que permite que la fibrina pase a través de los vasos sanguíneos. Si hay un estímulo procoagulante apropiado, como células cancerosas, se deposita un exudado fibrinoso. Esto se ve 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 provocado por NF-KB.

[0090] En otra forma de realización, una inflamación crónica comprende una inflamación inducida farmacológicamente. Se sabe que ciertos medicamentos 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 implicados con la inflamación (p. ej., NF-kB).

[0091] En otra forma de realización, una inflamación crónica comprende una infección. Un organismo infeccioso puede escapar de los confines del tejido inmediato a través del sistema circulatorio o el 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, entre otras, cistitis bacteriana, encefalitis bacteriana, gripe pandémica, encefalitis viral y hepatitis viral (A, B y C).

[0092] En otra forma de realización, una inflamación crónica comprende una lesión de tejido u órgano. Las lesiones de tejidos u órganos incluyen, entre otras, una quemadura, una laceración, una herida, una punción o un traumatismo.

[0093] En otra forma de realización, una inflamación crónica comprende un rechazo de trasplante. El rechazo de un 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 humores. El rechazo de un trasplante se puede clasificar como rechazo hiperagudo, rechazo agudo o rechazo crónico. El rechazo crónico de un órgano o tejido trasplantado se produce cuando el rechazo se debe a una respuesta inflamatoria e inmune crónica poco conocida contra el tejido trasplantado. También se incluye en el término "rechazo de 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 inmunes, diferentes perfiles de citoquinas, objetivos del huésped algo diferentes y responden de manera diferente al tratamiento.

[0094] En otra forma de realización, 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 proinflamatoria Th1 bien equilibrada y una respuesta antiinflamatoria Th2 adecuada para abordar el desafío inmunológico. En términos generales, una vez que se inicia una respuesta proinflamatoria Th1, el cuerpo depende de la respuesta antiinflamatoria invocada por una respuesta Th2 para contrarrestar esta respuesta Th1. Esta respuesta contraria 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 atopía, 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 Th1 que conduce a una inflamación crónica. La enfermedad mediada por Th1 puede inducirse viral, bacteriana o químicamente (por ejemplo, ambientalmente). 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.

[0095] En otra forma de realización, 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 CGRP 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 el presente documento, el término inflamación neurogénica "primaria" se refiere a la inflamación del tejido (síntomas inflamatorios) que se inicia o resulta de la liberación de sustancias de las terminales nerviosas sensoriales primarias (tales como fibras C y A-delta). Como se usa en el presente documento, el término "inflamación neurogénica" secundaria "se refiere a inflamación tisular 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), EPOC y disfunción de la vejiga (dolor, vejiga hiperactiva).

[0096] Se administra una composición o compuesto 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 el presente documento. La evaluación preoperatoria generalmente incluye una historia clínica y un examen físico de rutina, además de un consentimiento informado exhaustivo que revela todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento.

[0097] Una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en el presente documento, 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 compuesto terapéutico divulgado en este documento es 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 descrito en el presente documento 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 menor necesidad de una terapia concurrente.

[0098] La cantidad eficaz apropiada de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento para ser administrado a un individuo para una inflamación crónica particular puede ser determinada por una persona con experiencia ordinaria en la técnica teniendo en cuenta factores, incluyendo, 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 farmacodinamia 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, salud general y similares, o cualquier combinación de los mismos. Además, cuando se usa la administración repetida de un compuesto terapéutico, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico dependerá además de factores, incluidos, entre otros, la frecuencia de administración, la vida media del compuesto terapéutico o cualquier combinación de los mismos. Un experto en la técnica sabe que una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede extrapolarse a partir de ensayos in vitro y estudios de administración in vivo utilizando modelos animales antes de la administración a humanos.

[0099] En aspectos de esta forma de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento reduce un síntoma asociado con una inflamación crónica en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o al menos un 100 %. En otros aspectos de esta forma de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento reduce un síntoma asociado con una inflamación crónica, por ejemplo, como máximo un 10 %, como máximo un 15 %, como máximo un 20 %, como máximo un 25 %, como máximo un 30 %, como máximo un 35 %, como máximo un 40 %, como máximo un 45 %, como máximo un 50 %, como máximo un 55 %, como máximo un 60 %, como máximo un 65 %, como máximo un 70 %, como máximo un 75 %, como máximo un 80 %, como máximo un 85 %, como máximo un 90 %, como máximo un 95 % o como máximo un 100 %. En otros aspectos más de esta forma de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento reduce un síntoma asociado con una inflamación crónica, por ejemplo, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 100 %, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 90 %, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 80 %, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 70 %, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 60 %, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 50 %, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 40 %, de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 100 %, de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 90 %, de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 %, de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 70 %, de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 60 %, de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 50 %, de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 40 %, de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 30 % a

aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 %, o aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 %.

5 **[0100]** En todavía otros aspectos de esta forma de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento generalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En aspectos de esta forma de realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento 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 de esta forma de realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg /kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 35 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 45 mg/kg /día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, o aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. día. En otros aspectos más de esta forma de realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 35 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 45 mg/día kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, o aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg /día. En otros aspectos más de esta forma de realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 35 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 45 mg/día kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, o aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg /día.

40 **[0101]** En otros aspectos de esta forma de realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día y aproximadamente 1 mg/kg/día. día a aproximadamente 15 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 35 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 45 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, o aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg /kg/día. En otros aspectos más de esta forma de realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 35 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 45 mg/día kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, o aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg /día.

55 **[0102]** 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 el presente documento. 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 otro, dependiendo de factores tales como la gravedad de los síntomas de un individuo. Por ejemplo, una dosis eficaz de una composición farmacéutica descrita en el presente documento 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 con conocimientos habituales en la técnica reconocerá que la condición del individuo se puede controlar durante todo el curso del tratamiento y que la cantidad eficaz de una composición farmacéutica descrita en el presente documento que se administra se puede ajustar en consecuencia.

[0103] En una forma de realización, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento 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 descrito en el presente documento.

[0104] En otra forma de realización, tras la administración a un individuo, un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento 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 de esta forma de realización, tras la administración a un individuo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra preferentemente a un macrófago. En otro aspecto de esta forma de realización, tras la administración a un individuo, un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra sustancialmente a un macrófago. En otro aspecto más de esta forma de realización, tras la administración a un individuo, la cantidad de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica divulgada en el presente documento administrada a un macrófago es, por ejemplo, al menos 5 %, al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 5 %, al menos 10 %, al menos 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos 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 de esta forma de realización, tras la administración a un individuo, la cantidad de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica divulgada en este documento administrada a un macrófago está en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 5 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 35 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 45 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 35 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 45 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 50 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 35 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 45 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % de la cantidad total del compuesto terapéutico contenido en la composición farmacéutica administrada.

[0105] En otra forma de realización, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación gástrica. En un aspecto de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce sustancialmente la irritación gástrica. En otra forma de realización más, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación gástrica en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce sustancialmente la irritación gástrica en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación gástrica en, por ejemplo, al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % o al menos el 100 %. Aún en otros aspectos de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación gástrica en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 5 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 35 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 45 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 35 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 45 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente

90 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 35 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 45 % hasta aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 25 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 35 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 45 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

[0106] En otra forma de realización, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación intestinal. En un aspecto de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce sustancialmente la irritación intestinal. En otra forma de realización más, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación intestinal en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce sustancialmente la irritación intestinal en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación intestinal en, por ejemplo, al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos 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 el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. Aún en otros aspectos de esta forma de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación intestinal en, por ejemplo, aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 100 %, aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 100 %, aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 100 %, aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 100 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 35 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 45 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 35 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 45 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 35 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 45 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable.

[0107] Una composición farmacéutica descrita en el presente documento 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.

EJEMPLOS

[0108] Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan solo con fines ilustrativos para facilitar una comprensión más completa de las formas de realización representativas ahora contempladas. Estos ejemplos no deben interpretarse como limitantes de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente especificación, incluidas aquellas relacionadas con los compuestos, alcoholes, lípidos, composiciones farmacéuticas, métodos para preparar composiciones farmacéuticas o métodos o usos para tratar una inflamación o enfermedad crónica asociada. con inflamación crónica.

Ejemplo de referencia 1

Formulaciones líquidas de composición farmacéutica

[0109] Este ejemplo ilustra cómo preparar una composición farmacéutica como se describe en el presente documento como una formulación líquida.

[0110] Inicialmente, se pusieron en contacto 2.400 mg de ibuprofeno directamente con 2,0 ml de aceite de colza en un intento de disolver un compuesto terapéutico directamente en un adyuvante a una concentración de 1.200 mg/mL. Sin embargo, el ibuprofeno permaneció insoluble en el aceite y no se disolvió en un grado sustancialmente mensurable. El ibuprofeno permaneció insoluble incluso si la mezcla se mezcló mediante agitación vorticial durante 20 segundos, el contacto se realizó a 20 °C o 37 °C y/o la mezcla se dejó incubar durante 24 horas a 20 °C o 37 °C. La insolubilidad del ibuprofeno en el aceite de colza fue sorprendente dado que el ibuprofeno tiene un valor logP de 3,6; un valor de logP tan alto es indicativo de un compuesto que sería fácilmente soluble en un aceite similar a un adyuvante.

[0111] Dado que no fue posible disolver el ibuprofeno directamente en aceite, a pesar de su alto valor logP, a continuación se intentó disolver un fármaco terapéutico en un disolvente para crear primero una solución que comprendiera el compuesto. Como primer paso, se realizaron experimentos sobre la miscibilidad de un disolvente en un aceite similar a un adyuvante en ausencia de un compuesto terapéutico. En estos experimentos se pusieron en contacto 0,5 ml de etanol con diez volúmenes diferentes de aceite de colza (Tabla 1). Cada mezcla se probó a 22 °C y 37 °C en los que el etanol y el aceite se calentaron inicialmente en un baño de agua antes de mezclarlos. Se intentó mezclar mediante agitación vorticial durante 20 segundos y se dejó que los recipientes se asentaran antes de la evaluación visual, ya sea inmediatamente o después de 24 horas. Cada mezcla se evaluó para determinar si el etanol y el aceite de colza forman capas inmiscibles o una mezcla homogénea. Los resultados se resumen en la Tabla 1. Las mezclas que comprenden proporciones de disolvente:adyuvante de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 y 1:6 formaron capas inmiscibles a 22 °C o a 37 °C, ya sea inmediatamente o después de 24 horas de incubación, lo que indica que el etanol y el aceite no se mezclaron bien en estas proporciones. Sin embargo, en proporciones disolvente:adyuvante superiores a 1:7 se formó una mezcla homogénea en todas las condiciones probadas.

Tabla 1. Formulaciones líquidas sin compuesto terapéutico						
Componentes			Temperatura			
Disolvente (mL)	Adyuvante (mL)	Relación	22 °C		37 °C	
			Inmediato	24 h	Inmediato	24 h
0,5	0,5	1:1	CI	CI	CI	CI
0,5	1,0	1:2	CI	CI	CI	CI
0,5	1,5	1:3	CI	CI	CI	CI
0,5	2,0	1:4	CI	CI	CI	CI
0,5	2,5	1:5	CI	CI	CI	CI
0,5	3,0	1:6	CI	CI	CI	CI
0,5	3,5	1:7	HM	HM	HM	HM
0,5	4,0	1:8	HM	HM	HM	HM
0,5	4,5	1:9	HM	HM	HM	HM
0,5	5,0	1:10	HM	HM	HM	HM
CI, Capas inmiscibles. HM, Mezcla homogénea.						

[0112] Una vez determinadas las proporciones apropiadas de alcohol y lípidos necesarios para formar una mezcla homogénea, se determinó si poner en contacto un compuesto terapéutico primero en un disolvente antes de ponerlo en contacto con un adyuvante daría como resultado que el compuesto se disolviera en los disolventes. Para realizar estos experimentos, se disolvieron 1.000 mg o 1.200 mg de ibuprofeno en 0,5 ml de etanol. La solución de alcohol resultante se puso entonces en contacto con aceite de colza en dos proporciones diferentes de disolvente:adyuvante (1:2 y 1:9). Cada mezcla se probó a 20 °C y 37 °C en los que la solución de etanol y el aceite se calentaron inicialmente en un baño de agua antes de mezclarlos. Se intentó mezclar mediante agitación vorticial durante 20 segundos y se dejó que los recipientes se asentaran antes de la evaluación visual, ya sea inmediatamente o después de 24 horas. Cada mezcla se evaluó para determinar si la solución de etanol y el aceite de colza forman capas inmiscibles o una mezcla homogénea. Los resultados se resumen en la Tabla 2. En contraste con la situación en ausencia de un compuesto terapéutico, cuando el ibuprofeno está presente en el etanol, provocó que el etanol y el aceite formaran una mezcla homogénea en todas las condiciones probadas en las proporciones disolvente:adyuvante anteriores. 1:2. Esta observación fue muy sorprendente porque, aunque no deseamos quedar ligados a ninguna teoría, parece que un compuesto terapéutico puede estar teniendo algún efecto en la manera en que un adyuvante y un disolvente interactúan entre sí, de modo que se forma una mezcla homogénea en una manera que no ocurre cuando el compuesto terapéutico está ausente. Además, los resultados indican que se puede formular un compuesto terapéutico en concentraciones clínicamente útiles.

Tabla 2. Formulaciones líquidas con compuesto terapéutico							
Componentes				Temperatura			
Compuesto (mg)	Disolvente (mL)	Adyuvante (mL)	Relación	22 °C		37 °C	
				Inmediato	24 h	Inmediato	24 h
500	0,5	1,0	1:2	HM	HM	HM	HM
600	0,5	1,0	1:2	HM	HM	HM	HM
500	0,5	4,5	1:9	HM	HM	HM	HM
600	0,5	4,5	1:9	HM	HM	HM	HM
CI, Capas inmiscibles. HM, Mezcla homogénea.							

Ejemplo 2

Formulaciones líquidas de composición farmacéutica

[0113] Este ejemplo ilustra cómo preparar una composición farmacéutica como se describe en el presente documento como una formulación líquida.

[0114] Para preparar una composición farmacéutica descrita en el presente documento usando gemfibrozilo, se examinaron las siguientes formulaciones. En estos experimentos, se pusieron en contacto 600 mg de gemfibrozilo con diferentes volúmenes de etanol, como disolvente, calentado a 37 °C, y luego la solución resultante se puso en contacto con diferentes volúmenes de aceite de linaza, como adyuvante, calentado a 37 °C (Tabla 3). Cada formulación se evaluó para determinar si el etanol y el aceite de linaza forman capas inmiscibles, una mezcla homogénea clara, así como si el gemfibrozilo cristalizó o no en la solución. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

[0115] Al igual que el ibuprofeno en el Ejemplo 1 anterior, el gemfibrozilo permaneció insoluble en el aceite solo y no se disolvió en un grado sustancialmente mensurable. La formulación que comprendía 0,2 ml de etanol no pudo disolver completamente el gemfibrozilo. Además, aunque la formulación que comprendía 0,3 ml de etanol era capaz de disolver gemfibrozil, el compuesto terapéutico comenzó a cristalizar en la solución en 3 horas y la cristalización completa se produjo en 48 horas. Todas las demás formulaciones probadas fueron capaces de disolver gemfibrozilo y formar una composición farmacéutica descrita en el presente documento. Sin embargo, sólo la formulación que comprende 0,5 ml de etanol pareció ser una composición farmacéutica estable porque el gemfibrozilo permaneció completamente disuelto después de tres semanas.

Tabla 3. Formulaciones líquidas con compuesto terapéutico					
Componentes				Temperatura	
Compuesto (mg)	Disolvente (mL)	Adyuvante (mL)	Relación	22 °C	
				Inmediato	3 semanas
600	0	1,0	-	IM	N/A
600	0,2	-	-	IM	N/A
600	0,3	0,6	1:2	CR	CR
600	0,4	0,4	1:1	MH	CR
600	0,4	0,8	1:2	MH	CR
600	0,5	1,0	1:2	MH	MH
HM, Mezcla homogénea clara.					
CR, Cristalización.					
IM, Inmiscible.					

Ejemplo de referencia 3

Formulaciones líquidas de composición farmacéutica

[0116] Este ejemplo ilustra cómo preparar una composición farmacéutica como se describe en el presente documento como una formulación líquida.

[0117] Para preparar una composición farmacéutica descrita en el presente documento usando ibuprofeno, se realizó la siguiente formulación. En estos experimentos, se pusieron en contacto 4 g de ibuprofeno con 3,6 ml de acetato de etilo, como disolvente, y luego la solución resultante se puso en contacto con 76,4 ml de aceite de colza, como adyuvante. La composición farmacéutica resultante tenía una relación disolvente:adyuvante de aproximadamente 1:21. A continuación, se colocó esta composición farmacéutica en un matraz de fondo redondo y se sometió a baja presión en un evaporador rotatorio. La temperatura se mantuvo baja y la evaporación continuó hasta peso constante. El volumen total perdido fue del 3,65 % del peso total. El líquido resultante ya no retuvo el olor/sabor característico de acetato de etilo, lo que indica que hubo una eliminación sustancial de acetato de etilo de la composición farmacéutica.

Ejemplo de referencia 4

Formulación sólida de composición farmacéutica.

[0118] Este ejemplo ilustra cómo preparar una composición farmacéutica como se describe en el presente documento como una formulación sólida.

[0119] Dado que ciertos ácidos grasos son líquidos a temperatura ambiente, mientras que otros son sólidos, se llevó a cabo un examen de los diferentes ácidos grasos en un esfuerzo por evaluar el potencial de cada ácido graso en la fabricación de una formulación sólida. Esta comprensión permitiría el desarrollo de una amplia gama de formulaciones sólidas ajustando las proporciones relativas de cada ácido graso. Como experimento inicial, se evaluaron el ácido linolénico, el ácido linoleico, el ácido palmítico y el ácido esteárico para evaluar si era posible preparar una composición farmacéutica descrita en el presente documento que pudiera formularse usando solo uno de estos ácidos grasos para ser un sólido o semisólido. a 22 °C (simulando las condiciones de temperatura ambiente), pero se funde en un líquido a 37 °C (simulando las condiciones de temperatura interna del cuerpo después de la ingestión).

[0120] Se prepararon y evaluaron cuatro formulaciones de prueba diferentes en cuanto a su capacidad para formar una formulación de dosis sólida a 22 °C y fundir en una solución homogénea a 37 °C sin formar una suspensión (Tabla 4). La formulación 1 se preparó disolviendo 200 mg de ibuprofeno en 400 mg de mentol, y luego la solución resultante se mezcló con 200 mg de ácido esteárico (T_m de aproximadamente 67-72 °C) y se calentó a 60 °C durante 30 minutos para formar una solución homogénea. La formulación 1 solidificó inmediatamente después de enfriar a 22 °C. La formulación 1 permaneció sólida incluso después de incubar a 37 °C durante la noche. La formulación 2 se preparó disolviendo 200 mg de ibuprofeno en 400 mg de mentol, y la solución resultante se luego se mezcló con 200 mg de ácido palmítico (T_m de aproximadamente 61-62 °C) y se calentó a 60 °C durante 30 minutos para formar una mezcla homogénea. La formulación 2 solidificó aproximadamente 1 hora después de enfriar a 22 °C. Incubar a 37 °C durante la noche causa la Formulación 2 hasta que se derrita completamente y se convierta en un líquido transparente y homogéneo. Sin embargo, la Formulación 2 solidificó una vez más aproximadamente 1 hora después enfriamiento a 22 °C. La formulación 3 se preparó disolviendo 200 mg de ibuprofeno en 400 mg de mentol, y el resultado. A continuación, se mezcló la solución con 200 mg de ácido linoleico (T_m de aproximadamente -5 °C) y se calentó a 37 °C durante 2 horas para formar una solución homogénea. La formulación 3 permaneció líquida, incluso después de enfriar a 22 °C durante 72 horas. La formulación 4 se preparó disolviendo 200 mg de ibuprofeno en 400 mg de mentol, y luego la solución resultante se mezcló con 200 mg de ácido linolénico (T_m de aproximadamente -11 °C) y se calentó a 37 °C durante 2 horas para formar una solución homogénea. La formulación 4 permaneció líquida, incluso después de enfriar a 22 °C durante 72 horas.

Tabla 4. Formulaciones sólidas con compuesto terapéutico

Componentes				Temperatura		
Compuesto (mg)	Disolvente (mg)	Adyuvante (mg)	Relación	22 °C	37 °C	
				Al enfriar	24 h	72 h
200	400	200 (ácido palmítico)	2:1	Sólido	Sólido	-
200	400	200 (ácido linoleico)	2:1	Sólido	Líquido	-
200	400	200 (ácido linolénico)	2:1	Líquido	Líquido	Líquido
200	400	200 (ácido linolénico)	2:1	Líquido	Líquido	Líquido

[0121] Basándose en estos datos, se puede preparar una forma de dosificación sólida de una composición farmacéutica descrita en el presente documento. Por ejemplo, una composición farmacéutica se formulará para que sea sólida o semisólida a 22 °C, pero se funde en una solución transparente adecuada (y no en una suspensión) a 37 °C (Tabla 5).

Tabla 5. Formulaciones sólidas de composiciones farmacéuticas	
Compuesto	600 mg de ibuprofeno
Solvente	500 mg de metanol
Adyuvante	2000 mg de ácido palmítico
	2000 mg de ácido esteárico
	250 mg de ácido linolénico
	250 mg de ácido linoleico
Relación	1:9
Volumen	5 mL
Concentración	120 mg/mL

Ejemplo de referencia 5

Modelo animal para la erosión intestinal

[0122] Para evaluar si una composición farmacéutica descrita en el presente documento reducía la irritación gástrica, se realizaron experimentos usando un modelo murino de erosión intestinal.

[0123] Se dividieron ratas Sprague-Dawley en siete grupos experimentales que contenían cinco animales cada uno. Después de ayunar durante la noche, los animales fueron desafiados con uno de siete tratamientos diferentes. El grupo A era un control en el que a cada ratón se le administró por vía oral 1 % de metilcelulosa/0,5 % de vehículo de polisorbato 80 únicamente. El grupo B era un control en el que a cada ratón se le administró por vía oral únicamente disolvente/vehículo adyuvante (sonda de etanol al 10 % y aceite de linaza al 90 %). El grupo C era un control en el que a cada ratón se le administró por vía oral 150 mg/kg de aspirina. El grupo D era un control en el que a cada ratón se le administraron por vía oral 100 mg/kg de ibuprofeno suspendido en metilcelulosa al 1 %/polisorbato 80 al 0,5 %. El grupo E fue el grupo experimental en el que a cada ratón se le administró una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054-100), compuesto por 100 mg/kg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de linaza. El grupo F era un control en el que a cada ratón se le administraron por vía oral 100 mg/kg de ibuprofeno suspendido en metilcelulosa al 1 %/polisorbato 80 al 0,5 %. El grupo G fue el grupo experimental en el que a cada ratón se le administró una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054-200), compuesto por 200 mg/kg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de linaza. Los animales se sacrificaron 4 horas después del tratamiento y se examinaron los estómagos para determinar el grado de hemorragia y la gravedad de las lesiones erosivas de las mucosas. La irritación gástrica se calificó de la siguiente manera: 0, sin lesiones; 1, hiperemia; 2, una o dos lesiones leves; 3, más de dos lesiones leves o lesiones graves; y 4, lesiones muy graves. Una puntuación del 50 % o más en relación con el grupo C (grupo de control tratado con aspirina), que se fijó en 100 %, se consideró una puntuación positiva para la irritación gástrica.

[0124] Los resultados se muestran en la Tabla 6. El grupo D (100 mg/kg del grupo de control tratado con ibuprofeno) y el grupo F (200 mg/kg del grupo de control tratado con ibuprofeno) produjeron lesiones gástricas que fueron del 75 % y del 95 %, respectivamente, graves como los inducidos por el Grupo C (grupo de control tratado con aspirina). Sin embargo, el Grupo E (grupo experimental tratado con BC1054-100) y el Grupo G (grupo experimental tratado con BC1054-200) produjeron lesiones gástricas que fueron 20 % y 40 %, respectivamente, tan graves como las asociadas con el Grupo C (grupo de control tratado con aspirina). Estos resultados demuestran que una composición farmacéutica descrita en el presente documento redujo el grado en que un compuesto terapéutico puede causar lesiones mucosas y causar irritación gástrica.

Tabla 6. Resultados del ensayo de erosión intestinal		
Grupo	Puntuación media de ulceración	% de erosión de aspirina
A	0	0
B	0	0
C	4	(100)
D	3	751
E	0,8	20
F	3,8	951
G	1,6	40
¹ Puntuación positiva para erosión gástrica.		

Ejemplo 6

Modelo animal para una inflamación respiratoria

[0125] Para evaluar la eficacia de una composición farmacéutica descrita en el presente documento en el tratamiento de una inflamación respiratoria, se realizaron experimentos utilizando un modelo murino de influenza inducida por virus.

[0126] Se dividieron ratones hembra C57BLK/6 (6-7 semanas de edad) en tres grupos experimentales que contenían diez animales cada uno. El día 1, los animales recibieron una dosis letal intranasal (50 [en total, 25 µL/fosa nasal) de Influenza A/PR/8/34 bajo anestesia inducida por halotano. El día 3, después del desafío con el virus, los animales recibieron uno de tres tratamientos. El grupo A era un control en el que a cada ratón se le administraron por vía oral 335,6 µg de ibuprofeno disuelto en 10 µL de DMSO (sin adyuvante). El grupo B era un control en el que a cada ratón se le administró por vía oral únicamente disolvente/vehículo adyuvante (sonda de etanol al 10 % y aceite de linaza al 90 %). El grupo C fue el grupo experimental en el que a cada ratón se le administró una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054) que comprende 335,6 µg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de linaza. Una dosis de 335,6 µg de ibuprofeno en el ratón equivale a 20 mg/kg/día, o 1200 mg/día para un ser humano (la dosis estándar máxima de ibuprofeno). Los animales se pesaron y se controlaron diariamente para detectar signos de infección hasta el día 6, cuando se sacrificaron todos los animales. La Figura 1 muestra claramente que la administración oral del vehículo disolvente/adyuvante únicamente (Grupo B) tuvo una tasa de mortalidad del 80 % y que la administración oral de ibuprofeno únicamente (Grupo A) exhibió una tasa de mortalidad del 60 %. Sin embargo, una sola administración oral de BC1054 redujo la tasa de mortalidad a sólo el 20 %.

[0127] Para la determinación de los niveles de IL-10 e IL-4, se realizó un ELISA usando una placa de 96 pocillos recubierta con un anticuerpo de captura para IL-10 o IL-4. Los pulmones recolectados de los ratones sacrificados se homogeneizaron a 4 °C y el sobrenadante se recogió y almacenó a -70 °C hasta que se necesitó. Las muestras descongeladas se agitaron durante 30 segundos inmediatamente antes de agregarlas a la placa ELISA. Se realizaron diluciones en serie dentro de la placa tanto con la muestra como con los estándares pipeteando 60 µL de diluyente de ensayo en cada pocillo. La placa se selló y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. Para IL-4, se agregaron 60 µL de detector de trabajo (anticuerpo de detección + reactivo SAV-HRP) a cada pocillo. La placa se selló y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Para IL-10, se diluyeron 60 µL de anticuerpo de detección en diluyente de ensayo en cada pocillo. Se lavaron las placas y se diluyeron 60 µL de enzima SAV-HRP en diluyente de ensayo y se añadieron a la placa. La placa se selló y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, las placas se lavaron diez veces. Se añadieron 60 µL de solución de sustrato a cada pocillo y la placa se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Se añadieron 60 µL de solución de parada a cada pocillo y se leyó la absorbancia a 450 nm. Las concentraciones de IL-10 e IL-4 se expresaron como pg/mg de tejido pulmonar. Estos resultados indican que una composición farmacéutica descrita en el presente documento fue eficaz en el tratamiento de una inflamación respiratoria.

[0128] Los resultados muestran que los animales de los controles del Grupo A (grupo de control tratado con ibuprofeno) y del Grupo B (grupo de control tratado con disolvente/vehículo adyuvante) exhibieron 2600 pg/mg y 2000 pg/mg de IL-10, respectivamente (FIG. 2A). Sin embargo, el grupo C (grupo experimental tratado con BC1054) reveló una concentración de IL-10 de 6000 pg/mg, 3 veces mayor que la observada en los animales de control. Estos resultados también muestran que los animales del Grupo A (grupo de control tratado con ibuprofeno) y del Grupo B (grupo de control tratado con disolvente/vehículo adyuvante) exhibieron 6900 pg/mg y 5400 pg/mg de IL-4, respectivamente, mientras que el Grupo C (grupo experimental tratado con BC1054) exhibió una concentración de IL-4 de 8300 pg/mg (FIG. 2B). En conjunto, el aumento sinérgico en los niveles de IL-10 y/o el aumento en los niveles de IL-4 sugieren que al menos parte de la eficacia observada para BC1054 se debió a la inducción de un cambio de una respuesta Th1 a una Th2.

[0129] Se realizaron experimentos adicionales para determinar mejor qué tipos de células se estimularon para liberar citocinas tras la administración de un BC1054. Se dividieron ratones hembra C57BLK/6 (de 6 a 7 semanas de edad) en tres grupos experimentales que contenían diez animales cada uno. El día 1, los animales recibieron una dosis letal intranasal (50 µL en total, 25 µL/fosa nasal) de Influenza H1 N1 bajo anestesia inducida por halotano. El día 3, después del desafío con el virus, los animales recibieron uno de tres tratamientos. El grupo A era un control en el que a cada ratón se le administraron por vía oral 335,6 mg de ibuprofeno disuelto en 10 µL de DMSO (sin adyuvante). El grupo B era un control en el que a cada ratón se le administró por vía oral únicamente disolvente/vehículo adyuvante (sonda de etanol al 10 % y aceite de linaza al 90 %) (sin ibuprofeno). El grupo C fue el grupo experimental en el que a cada ratón se le administró una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054) que comprende 335,6 mg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de linaza. Los pulmones recolectados de ratones fatalmente infectados se homogeneizaron a 4 °C, y el sobrenadante se recogió, almacenó y se midieron los niveles de IL-10, TNFα e IFNγ usando un ELISA.

[0130] Los resultados muestran que los animales del Grupo A (grupo de control tratado con ibuprofeno) y del Grupo C (grupo experimental tratado con BC1054) exhibieron niveles aumentados de IL-10 (FIG. 3A). Sin embargo, estos aumentos de IL-10 se asociaron con efectos farmacodinámicos muy diferentes, y el patrón de reducción de citoquinas proinflamatorias resalta la fuente de IL-10 y su relevancia para el efecto sobre la supervivencia. Por ejemplo, el TNFα (que es una citocina relacionada con los macrófagos) no se inhibió tan marcadamente (FIG. 3B) en los animales del Grupo A (grupo de control tratado con ibuprofeno), mientras que los niveles de IFNγ (que es una citocina derivada de linfocitos) se redujeron notablemente. En este grupo en comparación con los animales del Grupo C (grupo experimental tratado con BC1054) (FIG. 3C). Este patrón de liberación de citoquinas se asoció con un mal resultado. Sin embargo, en los animales del Grupo C (grupo experimental tratado con BC1054), los niveles de TNFα se redujeron notablemente (FIG. 3B), mientras que los niveles de IFNγ no se vieron afectados en gran medida (FIG. 3C). Esto demuestra que una composición farmacéutica descrita en el presente documento muestra un efecto protector sobre la letalidad inducida por H1 N1 a través, en parte, de niveles de IL-10 derivada de macrófagos en lugar de IL10 derivada de linfocitos.

Ejemplo de referencia 7

Modelo animal para la enfermedad inflamatoria intestinal

[0131] Para evaluar la eficacia de una composición farmacéutica descrita en el presente documento en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal, se realizaron experimentos utilizando un modelo de colitis murina inducida por TBS.

[0132] Los ratones macho C57Bl/6 (6-7 semanas de edad) en siete grupos experimentales que contenían al menos diez animales cada uno. El día 0, se indujo colitis en ratones del Grupo BG mediante administración intrarrectal de 100 µL de TNBS (4 mg) en etanol al 50 % bajo anestesia con isoflurano. Los animales recibieron una dosis una o tres veces al día desde el día -1 al día 5 con uno de siete tratamientos diferentes. El grupo A era un control en el que a cada ratón se le administró por vía oral vehículo de etanol únicamente. El grupo B era un control en el que a cada ratón se le administró por vía oral únicamente un vehículo de metilcelulosa al 1 %. El grupo C era un control en el que a cada ratón se le administró por vía oral únicamente disolvente/vehículo adyuvante (sonda de etanol al 10 % y aceite de linaza al 90 %). El

grupo D era un control en el que a cada ratón se le administraron por vía oral 3 mg/kg de prednisolona. El grupo E fue un control en el que a cada ratón se le administraron por vía oral 20 mg/kg de ibuprofeno suspendido en metilcelulosa al 1 % (1 mL/kg) (sin adyuvante). El grupo F fue el grupo experimental en el que a cada ratón se le administró una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054-20) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de linaza. El grupo G fue el grupo experimental en el que a cada ratón se le administró una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054-30) que comprende 30 mg/kg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de linaza. Todos los animales fueron pesados diariamente y evaluados visualmente para detectar la presencia de diarrea y/o heces con sangre. El día 3 y el día 5 se evaluó la gravedad de la colitis en todos los animales mediante videoendoscopia, donde se tomaron imágenes y un observador ciego calificó la gravedad de la colitis visualmente en una escala de 0 a 4 como sigue: 0, normal; 1, pérdida de vascularidad; 2, pérdida de vascularidad y friabilidad; 3, friabilidad y erosiones; y 4, ulceraciones y sangrado. Después de la endoscopia el día 5, se sacrificaron los animales, se extrajo el colon y se midió su longitud y peso. Se obtuvieron muestras de suero y el colon se fijó en formalina al 10 %. Se recogió, pesó y congeló en nitrógeno líquido un trozo adicional de tejido de colon.

[0133] Los resultados de estos experimentos se muestran en la Tabla 7. El grupo B (grupo de control tratado con TNBS) mostró una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de peso medio en comparación con el grupo A (grupo de control con etanol no tratado), todas las demás comparaciones de grupos no mostraron diferencias en el cambio de peso medio. El grupo B (grupo de control tratado con TNBS) mostró una disminución estadísticamente significativa en la longitud media del colon en comparación con el grupo A (grupo de control con etanol no tratado). Además, el grupo D (grupo de control tratado con prednisolona), el grupo F (grupo experimental tratado con BC1054-20) y el grupo G (grupo experimental tratado con BC1054-30) mostraron un aumento estadísticamente significativo en la longitud media del colon en comparación con el Grupo B (grupo de control tratado con TNBS). Aunque el grupo B (grupo de control tratado con TNBS) mostró un aumento estadísticamente significativo en el peso medio del colon en comparación con el grupo A (grupo de control con etanol no tratado), todas las demás comparaciones de grupos no mostraron diferencias en el peso medio del colon. Con respecto a la puntuación de colitis endoscópica, el Grupo D (grupo de control tratado con prednisolona) mostró una reducción estadísticamente significativa de las puntuaciones medias de colitis tanto en el día 3 como en el día 5 en comparación con el Grupo B (grupo de control tratado con TNBS). De manera similar, tanto el Grupo F (grupo experimental tratado con BC1054-20) como el Grupo G (grupo experimental tratado con BC1054-30) mostraron una reducción estadísticamente significativa de las puntuaciones medias de colitis en el día 5 en comparación con el Grupo B (control tratado con TNBS, grupo). Estos resultados indican que una composición farmacéutica descrita en el presente documento fue eficaz en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal.

Tabla 7. Resultados de la enfermedad inflamatoria intestinal

Grupo	Peso animal medio	Longitud media del colon	Peso medio del colon	Puntuación de gravedad de la colitis endoscopia	
				Día 3	Día 5
A	23,93 g	8,5 cm	215 mg	0,2	0
B	21,98g ¹	7,3 cm ²	295 mg ⁶	3,1	2,7
C	23,64 g	7,8 cm	239 mg	2,9	2,4
D	23,33 g	8,4 cm ³	267 mg	2,37	1,78
E	23,82 g	7,9 cm	267 mg	2,7	2,2
F	23,69 g	8,4 cm ⁴	258 mg	2,6	1,99
G	24,25 g	7,9 cm ⁵	284 mg	2,4	1,410

¹ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo A (p = 0,029).

² Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo A (p = 0,001).

³ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo B (p = 0,001).

⁴ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo B. (p = 0,001).

⁵ Diferencia estadísticamente significativa respecto al Grupo B (p = 0,034).

⁶ Diferencia estadísticamente significativa respecto al Grupo A (p = 0,009).

⁷ Diferencia estadísticamente significativa respecto al Grupo B (p = 0,005).

⁸ Diferencia estadísticamente significativa respecto al Grupo B (p = 0,002).

⁹ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo B (p = 0,045).

¹⁰ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo B (p = 0,002).

Ejemplo de referencia 8

Modelo animal para una artritis sistémica

[0134] Para evaluar la eficacia de una composición farmacéutica descrita en el presente documento en el tratamiento de la artritis, se realizaron experimentos utilizando un modelo murino de artritis inducida por anticuerpos de colágeno a (ACAIA) que imita una artritis sistémica como la artritis reumatoide.

[0135] A ratones BALB/c, el día 0, se les inyectó por vía intravenosa una única inoculación con 2 mg/200 µL de un anticuerpo monoclonal α-colágeno II, seguida de una inyección intraperitoneal de 50 µg/200 µL de lipopolisacárido (LPS). el día 3. Desde el día 3 y diariamente hasta el día 8 y luego en los días 10 y 12, se tomaron los volúmenes de las piernas (pletismografía) y las puntuaciones de la artritis. Los mismos animales también fueron tratados diariamente desde el día 0 al día 11, los animales recibieron uno de seis tratamientos. El grupo A era un control en el que a cada ratón se le

administró por vía oral únicamente vehículo de solución salina tamponada con fósforo (PBS). El grupo B era un control en el que a cada ratón se le administraron por vía intraperitoneal 10 mg/kg de Enbrel en PBS. El grupo C era un control en el que a cada ratón se le administró por vía oral únicamente un vehículo de metilcelulosa al 1 %. El grupo D fue un control en el que a cada ratón se le administraron por vía oral 40 mg/kg de ibuprofeno suspendido en metilcelulosa al 1 % (1 mL/kg) (sin adyuvante). El grupo E era un control en el que a cada ratón se le administró por vía oral únicamente disolvente/vehículo adyuvante (sonda de etanol al 10 % y aceite de linaza al 90 %). El grupo F fue el grupo experimental en el que a cada ratón se le administró por vía oral una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054-20) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de linaza. El grupo G fue el grupo experimental en el que a cada ratón se le administró por vía oral una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054-30) que comprende 30 mg/kg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de linaza. Durante todo el experimento (12 días), los animales fueron controlados diariamente para detectar signos clínicos (observaciones generales de la salud del animal) y pesos corporales. Las puntuaciones totales de artritis se determinan sumando las puntuaciones de artritis de las piernas individuales usando los siguientes grados: 0 = sin signos de artritis, 1 = enrojecimiento e hinchazón leve pero definitivo del tobillo/muñeca o enrojecimiento o hinchazón aparente limitado a los dedos individuales, independientemente del número de dedos afectados, 2 = enrojecimiento e hinchazón de moderado a severo del tobillo/muñeca, 3 = enrojecimiento e hinchazón de toda la pata, incluidos los dedos, 4 = extremidad máximamente inflamada con afectación de múltiples articulaciones.

[0136] Los resultados de este experimento se muestran en la FIG. 4. Como se esperaba, los animales del Grupo B (grupo de control tratado con Enbrel) mostraron los mejores resultados, con los espesores de pata más bajos de aproximadamente 1,6 mm el día 12. Las dos composiciones farmacéuticas, el Grupo F (grupo experimental tratado con BC1054-20) y Los animales del grupo G (grupo experimental tratado con BC1054-30) mostraron los siguientes mejores resultados: los ratones del grupo G produjeron un grosor de pata de sólo 1,7 mm y los ratones del grupo F produjeron un grosor de pata de aproximadamente 1,73 mm. Los animales de control negativo del Grupo A (grupo de control tratado con vehículo PBS), del Grupo C (grupo de control tratado con vehículo de metoxicelulosa) y del Grupo E (grupo de control tratado con disolvente/adyuvante), así como del Grupo D (grupo de control tratado con ibuprofeno) grupo) tuvo un desempeño significativamente peor con espesores de pata de 1,9 mm o más en comparación con los animales del Grupo F y del Grupo G. Estos resultados indican que una composición farmacéutica descrita en el presente documento fue eficaz en el tratamiento de la artritis.

Ejemplo de referencia 9

Estudios de casos para el tratamiento de la inflamación crónica

[0137] A una mujer de 47 años se le diagnosticó artritis reactiva en una rodilla y se la trató con una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de colza (1200 mg uid) durante un período de 3 días y descubrió que la hinchazón y el dolor comenzaron a desaparecer después de 1 día y mejoraron completamente después de 3 días. Posteriormente se suspendió el tratamiento estándar ineficaz con ibuprofeno. En un seguimiento de 3 meses, no se observaron signos de artritis reactiva.

[0138] A un varón de 50 años se le diagnosticó un tobillo inflamado crónicamente después de una fractura de maison neuve en el tobillo. El paciente tomaba 30 mg de codeína con 500 mg de paracetamol dos veces al día, junto con 10 mg de diclofenaco tres veces al día durante 8 meses para controlar el dolor. Tomó un tratamiento de 5 días de una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de colza (600 mg dos veces al día) y después de 2 días informó una mejora significativa en su dolor, y Luego de 3 días informó que el dolor estaba completamente controlado. Posteriormente suspendió la codeína, el paracetamol y el diclofenaco y, después de 2 meses de seguimiento, el paciente sigue sin dolor.

[0139] Una mujer de 33 años diagnosticada con eccema relacionado con el estrés tuvo un brote agudo de eccema moderado en brazos y pecho. Se administró durante 7 días una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de colza (1200 mg de líquido). Después de un par de horas, la lesión dejó de picar y después de 1 día se informó una mejora notable en la inflamación de la lesión. 2-3 días después las lesiones de eccema se habían resuelto y después de 7 días las lesiones habían desaparecido por completo. En el pasado, el paciente había usado emolientes y cremas de hidrocortisona, lo que empeoraba las lesiones y a menudo obligaba a tomar antibióticos. La paciente comentó que su respuesta al tratamiento BC1054 fue rápida y completa, y supuso una marcada mejoría con respecto a terapias farmacológicas anteriores.

[0140] A un varón de 85 años diagnosticado de osteoartritis reactiva, con marcada hinchazón y dolor intenso en ambas rodillas. Durante 1 año al paciente se le había recetado prednisolona y AINE para controlar la artritis, sin ningún efecto. Además el paciente había tomado glucosamina diariamente. A pesar de una considerable intervención farmacológica, el paciente presentaba brotes regulares, lo que provocaba una considerable restricción de su movilidad. El paciente recibió un ciclo de 10 días de una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de colza (400 mg tres veces al día) y experimentó una mejoría apreciable al día 3 y una recuperación completa. resolución tras la finalización del curso. El paciente informó que su movilidad volvió a la normalidad y permaneció en remisión al mes de examen.

[0141] Un varón de 38 años con artrosis reactiva en 1 rodilla, desde hace 6 meses (dolor e hinchazón). Durante ese período, el paciente había probado un amplio espectro de terapias farmacológicas: prednisolona, Humira y sulfasalazina, junto con AINE para controlar el dolor. Sólo la sulfasalazina tuvo algún efecto apreciable; sin embargo, al paciente no le gustaron sus efectos secundarios, por lo que solicitó dejar la sulfasalazina. Después de 2 semanas sin sulfasalazina, el paciente experimentó un brote de artritis reactiva y comenzó un tratamiento de 4 días con una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de colza (600 mg dos veces al día), experimentando una remisión completa de la artritis. Después de 2 semanas sin medicamentos, la artritis comenzó a empeorar nuevamente y el paciente recibió otro tratamiento de 4 días con BC1054, experimentando nuevamente una remisión completa. Esta vez la artritis volvió a estallar una semana después. Para tener en cuenta esto, al paciente se le administró un tratamiento final de 10 días con BC1054. Posteriormente, la artritis permaneció en remisión durante 11 meses, según el último examen.

[0142] Un hombre de 49 años diagnosticado con hipercolesterolemia (LDL de 4,35 mmol/L) fue colocado en una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de colza (600 mg dos veces al día) durante 7 días. Después de 5 días de tratamiento, los niveles de LDL del paciente se habían normalizado a 3,89 mmol/L. La normalización del nivel de LDL persistió durante 2 meses después de suspender la dosificación de BC1054, según se determinó en el último examen.

[0143] Un hombre de 60 años recién diagnosticado con hipercolesterolemia (LDL 4,31 mmol/L) recibió el tratamiento con la composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10 % de etanol y 90 % de aceite de colza. (1200 mg de líquido) para reducir los niveles de LDL dentro del rango normal. Después de 5 días de tratamiento, los niveles de LDL de los pacientes se redujeron a 3,36 mmol/L. El paciente fue seguido durante 1 mes y su LDL se mantuvo dentro del rango normal, a pesar de que no se le administraron más dosis de BC1054.

25 Ejemplo de referencia 10

Tratamiento de la inflamación crónica

[0144] Una mujer de 62 años dice tener rigidez e hinchazón de las articulaciones y se le diagnostica artritis reumatoide. Un médico determina que la rigidez y la hinchazón de las articulaciones se deben a una inflamación crónica. La mujer es tratada mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Alternativamente, la mujer es tratada mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en el presente documento, tomada tres veces al día. Alternativamente, la mujer es tratada mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Se controla el estado de la mujer y, después de aproximadamente 3 días de tratamiento, la mujer indica que hay una reducción de la rigidez y la hinchazón de las articulaciones. En los controles al mes y al tercer mes, la mujer indica que continúa presentando rigidez articular reducida e hinchazón en la zona tratada. Esta reducción de los síntomas de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita en el presente documento. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que sufre de inflamación crónica asociada con cualquier monoartritis, oligoartritis o poliartritis, tal como, por ejemplo, osteoartritis, artritis idiopática juvenil, artritis séptica, una espondiloartropatía (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis reactiva (síndrome de Reiter), artritis psoriásica, artritis enteropática asociada con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Whipple o enfermedad de Behcet), sinovitis, gota, pseudogota o enfermedad de Still, así como bursitis, fiebre reumática, o una tenosinovitis. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un derivado de ácido fenámico. Los AINE, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describe anteriormente.

[0145] Un varón de 58 años se queja de dificultad para respirar y se le diagnostica enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Un médico determina que la dificultad para respirar se debe a una inflamación crónica. El hombre es tratado mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Alternativamente, el hombre es tratado mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en el presente documento, tomada tres veces al día. Alternativamente, el hombre es tratado mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Se monitorea la condición del hombre y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, el hombre indica que hay una mejora en su capacidad para respirar. En los controles al mes y al tercer mes, el hombre indica que continúa mejorando su respiración. Esta reducción de un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita en el presente documento. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que sufre de inflamación crónica asociada con asma, bronquiolitis, bronquitis, enfisema, laringitis, faringitis, pleuritis, neumonitis, rinitis, sinusitis o cualquier otro tipo de trastorno respiratorio crónico. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético,

un AINE derivado de ácido enólico, un derivado de ácido fenámico Los AINE, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describe anteriormente.

- 5 **[0146]** Un hombre de 67 años se queja de dolor muscular y se le diagnostica dermatomiositis. Un médico determina que el dolor se debe a una inflamación crónica. El hombre es tratado mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Alternativamente, el hombre es tratado mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en el presente documento, tomada tres veces al día. Alternativamente, el hombre es tratado
- 10 mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Se monitorea la condición del hombre y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, el hombre indica que el dolor se ha reducido. En los controles al mes y a los tres meses, el hombre indica que continúa teniendo un movimiento muscular mejorado y un dolor reducido. Esta reducción en un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica aquí descrita. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que
- 15 sufre de inflamación crónica asociada con una miositis por cuerpos de inclusión, una miastenia gravis, una polimiositis o cualquier otro tipo de miopatía inflamatoria, así como, una fascitis, una fibrositis, una miositis, una neuromiotonía, una tendinosis o una tendinitis. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un derivado de ácido fenámico Los AINE, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente. como se describió anteriormente.
- 20
- 25 **[0147]** Una mujer de 73 años se queja de sibilancias cuando respira y se le diagnostica arteritis de Churg-Strauss. Un médico determina que las sibilancias se deben a una inflamación crónica. La mujer es tratada mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Alternativamente, la mujer es tratada mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en el presente documento, tomada tres veces al día. Alternativamente, la mujer es tratada mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe
- 30 en el presente documento tomado dos veces al día. Se monitorea el estado de la mujer y después de aproximadamente 3 días de tratamiento la mujer indica que ya no tiene sibilancias. En los controles al mes y al tercer mes, la mujer indica que todavía no presenta sibilancias al respirar. Esta reducción de un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita en el presente documento. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que sufre de inflamación crónica asociada con cualquier vasculitis, tal como, por ejemplo, una enfermedad de Buerger, una vasculitis cerebral, una crioglobulinemia, una vasculitis crioglobulinémica esencial, una arteritis de células gigantes, vasculitis de Golfer, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis por hipersensibilidad, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis/poliangeítis microscópica, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática (PMR), vasculitis reumatoide, arteritis de Takayasu o enfermedad de Wegener. granulomatosis, así como una arteritis, una carditis, una endocarditis, una enfermedad cardíaca, presión arterial elevada, cardiomegalia inflamatoria, una cardiopatía isquémica, una miocarditis, una pericarditis, una flebitis, una pileflebitis o una tromboflebitis. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo,
- 35 un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un derivado de ácido fenámico Los AINE, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente. como se describió anteriormente.
- 40
- 45 **[0148]** Un hombre de 37 años se queja de enrojecimiento de la piel y se le diagnostica rosácea. Un médico determina que el enrojecimiento se debe a una inflamación crónica. El hombre es tratado mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Alternativamente, el hombre es tratado mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en el presente documento, tomada tres veces al día. Alternativamente, el hombre es tratado mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe
- 50 en el presente documento tomado dos veces al día. Se monitorea la condición del hombre y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, el hombre indica que hay una reducción del enrojecimiento de la piel. En los controles al mes y a los tres meses, el hombre indica que continúa teniendo un tono de piel mejorado y un enrojecimiento reducido. Esta reducción en un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica aquí descrita. Un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento se usará para tratar a un paciente que sufre de inflamación crónica asociada con acné, cervicitis, dermatitis, eczema (incluyendo un eczema atópico, un eczema de contacto, un eczema xerótico, una dermatitis seborreica, una dishidrosis, un eccema discoide, un eccema venoso, una dermatitis herpetiforme, una neurodermatitis o una autoeccematización), una endometritis, una gingivitis, una glositis, una hidradenitis supurativa, una queratitis, una queratoconjuntivitis, una mastitis, una psoriasis (incluyendo psoriasis en placas, psoriasis en uñas, psoriasis en gotas, psoriasis en cuero cabelludo, psoriasis inversa, psoriasis pustulosa o psoriasis en eritrodermis), esclerodermia, dermatitis por estasis, estomatitis, amigdalitis, vaginitis, vitiligo o vulvitis. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por
- 55
- 60
- 65

ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un derivado de ácido fenámico. Los AINE, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

[0149] Una mujer de 33 años se queja de dolor abdominal y diarrea y se le diagnostica la enfermedad de Crohn. Un médico determina que el dolor abdominal y la diarrea se deben a una inflamación crónica. La mujer es tratada mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Alternativamente, la mujer es tratada mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en el presente documento, tomada tres veces al día. Alternativamente, la mujer es tratada mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Se monitorea el estado de la mujer y después de aproximadamente 3 días de tratamiento la mujer indica que hay una reducción del dolor abdominal y ya no tiene diarrea. En los controles al mes y al tercer mes, la mujer indica que continúa presentando disminución del dolor abdominal y diarrea. Esta reducción de un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita en el presente documento. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que sufre de inflamación neurogénica asociada con cualquier enfermedad inflamatoria del intestino, tal como, por ejemplo, una colitis ulcerosa (que incluye proctitis ulcerosa, colitis del lado izquierdo, pancolitis y colitis fulminante), cualquier enfermedad del intestino irritable, así como, una colitis, una enteritis, una enterocolitis, una gastritis, una gastroenteritis, un síndrome metabólico (síndrome X), un colon espástico o cualquier otro trastorno gastrointestinal. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un derivado de ácido fenámico. Los AINE, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

[0150] Un varón de 46 años se queja de fiebre, dolores articulares y fatiga y se le diagnostica lupus eritematoso sistémico. Un médico determina que estos síntomas se deben a una inflamación crónica. El hombre es tratado mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Alternativamente, el hombre es tratado mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en el presente documento, tomada tres veces al día. Alternativamente, el hombre es tratado mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Se monitorea la condición del hombre y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, el hombre indica que su salud ha mejorado, su fiebre ha desaparecido, el dolor en sus articulaciones se ha reducido y no está tan cansado. En los controles al mes y al tercer mes, el hombre indica que continúa con dolores articulares reducidos y no sufre fiebre ni fatiga. Esta reducción de un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita en el presente documento. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que sufre de inflamación crónica asociada con cualquier otro trastorno autoinmune sistémico, incluyendo, sin limitación, un síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), un penfigoide ampolloso, una enfermedad de Chagas, un lupus eritematoso discoide, un lupus eritematoso farmacológico, un síndrome de Goodpasture, un síndrome de Guillain-Barré, una púrpura trombocitopénica idiopática, una miastenia gravis, un lupus neonatal, una anemia perniciosa, una polimialgia reumática, una artritis reumatoide, una esclerodermia, un síndrome de Sjogren, un lupus eritematoso cutáneo subagudo o una granulomatosis de Wegener. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un derivado de ácido fenámico. Los AINE, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

[0151] Un varón de 58 años se queja de depresión, sensibilidad al frío, aumento de peso, olvidos y estreñimiento y se le diagnostica tiroiditis de Hashimoto. Un médico determina que estos síntomas se deben a una inflamación crónica. El hombre es tratado mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Alternativamente, el hombre es tratado mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en el presente documento, tomada tres veces al día. Alternativamente, el hombre es tratado mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Se monitorea la condición del hombre y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, el hombre indica que hay una reducción en todos los síntomas de los que se queja. En los controles al mes y al tercer mes, el hombre indica que aún no presenta depresión, sensibilidad al frío, aumento de peso, olvidos y estreñimiento. Esta reducción de un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita en el presente documento. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que sufre de inflamación crónica asociada con cualquier otro trastorno autoinmune local, incluyendo, sin limitación, una encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM), una enfermedad de Addison, una

enfermedad autoinmune, anemia hemolítica, hepatitis autoinmune (incluida la cirrosis biliar primaria), enfermedad autoinmune del oído interno, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus tipo 1, endometriosis, arteritis de células gigantes, enfermedad de Graves, cistitis intersticial, una nefritis lúpica, una esclerosis múltiple, una morfea, un pénfigo vulgar, una encefalomiелitis diseminada recurrente, una colangitis esclerosante, una colitis ulcerosa o un vitíligo. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un derivado de ácido fenámico Los AINE, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente. como se describió anteriormente.

[0152] Una mujer de 59 años se queja de rigidez e hinchazón de las articulaciones y se le diagnostica artritis reactiva. Un médico determina que la rigidez y la hinchazón de las articulaciones se deben a una inflamación crónica. La mujer es tratada mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Alternativamente, la mujer es tratada mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en el presente documento, tomada tres veces al día. Alternativamente, la mujer es tratada mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en el presente documento tomado dos veces al día. Se controla el estado de la mujer y, después de aproximadamente 3 días de tratamiento, la mujer indica que hay una reducción de la rigidez y la hinchazón de las articulaciones. En los controles al mes y al tercer mes, la mujer indica que continúa presentando rigidez articular reducida e hinchazón en la zona tratada. Esta reducción de un síntoma de inflamación crónica indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita en el presente documento. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que sufre de inflamación crónica asociada con cualquier monoartritis, oligoartritis o poliartritis, tal como, por ejemplo, osteoartritis, artritis idiopática juvenil, artritis séptica, una espondiloartropatía (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis reactiva (síndrome de Reiter), artritis psoriásica, artritis enteropática asociada con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Whipple o enfermedad de Behcet), sinovitis, gota, pseudogota o enfermedad de Still, así como, una bursitis, fiebre reumática o tenosinovitis. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un derivado de ácido fenámico Los AINE, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describe anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida que comprende
 - 5 un agonista del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR);
al menos 60 % (v/v) de un adyuvante en el que el adyuvante es un aceite; y
menos del 20 % (v/v) de un disolvente,
10 en donde la composición farmacéutica líquida no comprende un agente emulsionante como un tensioactivo, un
polisacárido, una lectina, un fosfolípido o una combinación de los mismos.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agonista de PPAR comprende un panagonista de
PPAR y/o un agonista selectivo de PPAR.
- 15 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el agonista selectivo de PPAR es un agonista de
PPAR- α , un agonista de PPAR- δ o un agonista de PPAR- γ .
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el agonista de PPAR- γ comprende un cannabidiol,
una tiazolidinediona, un fibrato o una combinación de los mismos.
- 20 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el fibrato comprende bezafibrato, ciprofibrato,
clofibrato, gemfibrozilo, fenofibrato o una combinación de ellos.
6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el aceite farmacéuticamente
25 aceptable comprende aceite de almendras, aceite de arachis, aceite de aguacate, aceite de canola, aceite de ricino, aceite
de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de uva, aceite de avellana, aceite de cáñamo,
aceite de linaza, 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 soja, aceite de girasol, aceite de nuez, aceite de germen de trigo o una combinación
30 de los mismos.
7. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 6, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable
comprende un alcohol farmacéuticamente aceptable.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el alcohol farmacéuticamente aceptable comprende
35 etanol, n-butanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, sec-butanol, terc-butanol, n-propanol, isopropanol, 1,2 propandiol, o
una combinación de los mismos.
9. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 8, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable
comprende un polímero de polietilenglicol (PEG) farmacéuticamente aceptable.
- 40 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que el polietilenglicol farmacéuticamente aceptable (PEG)
es inferior a aproximadamente 2.000 g/mol.
11. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de una
45 inflamación crónica.
12. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 11, en la que la inflamación crónica está asociada con
una lesión de tejido u órgano.
13. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 11 o 12, en la que la inflamación crónica está asociada
50 con una enfermedad inflamatoria mediada por Th1.
14. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en la que la inflamación crónica
se asocia con inflamación neurogénica crónica.
- 55 15. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 11, en la que la inflamación crónica está asociada con
Enfermedad de Alzheimer.

FIG. 1

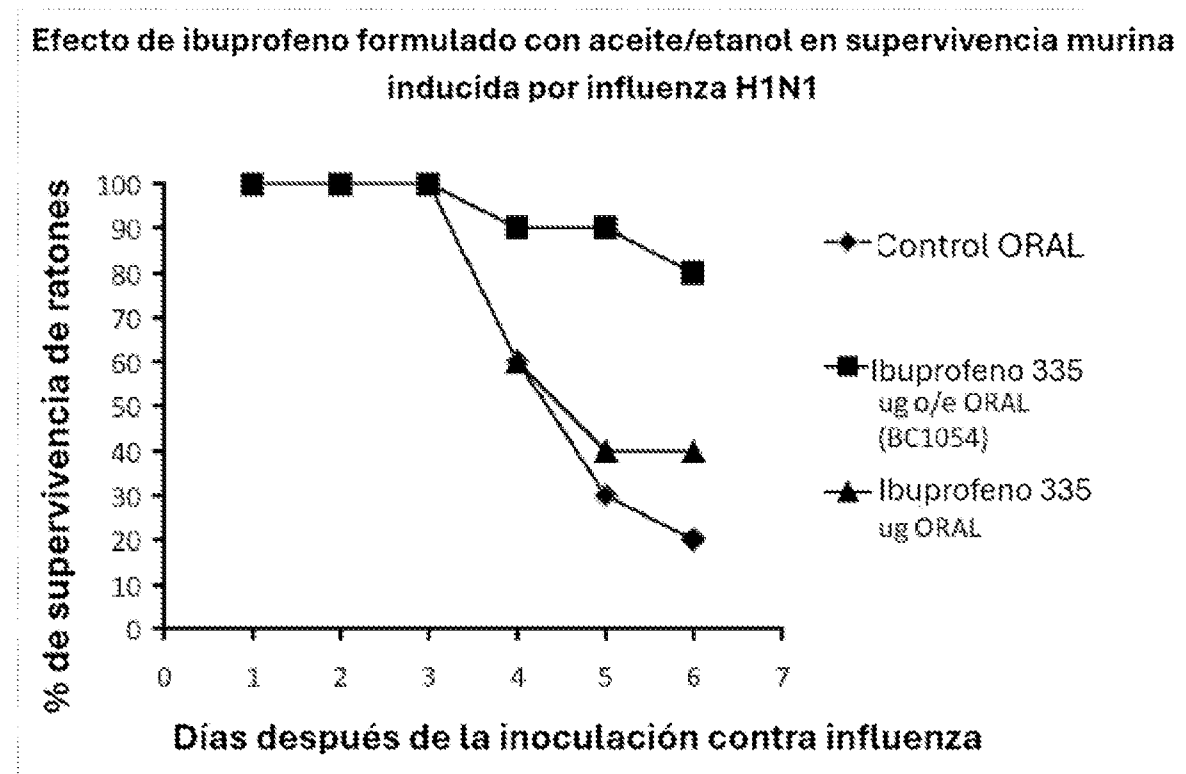


FIG. 2A

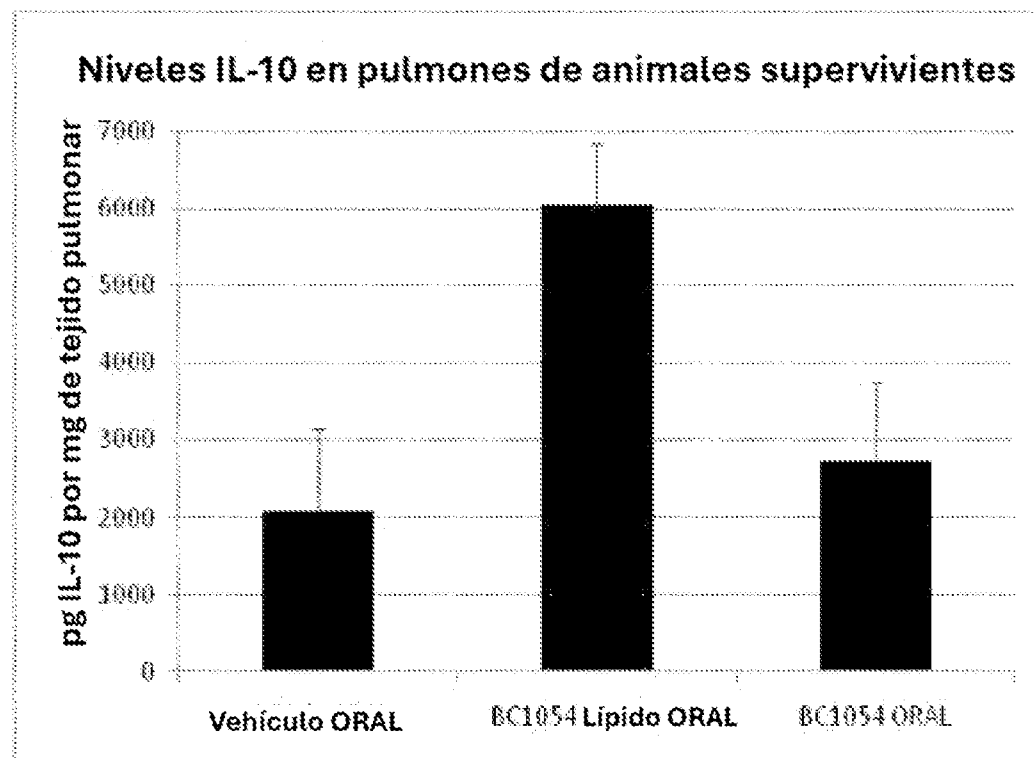


FIG. 2B

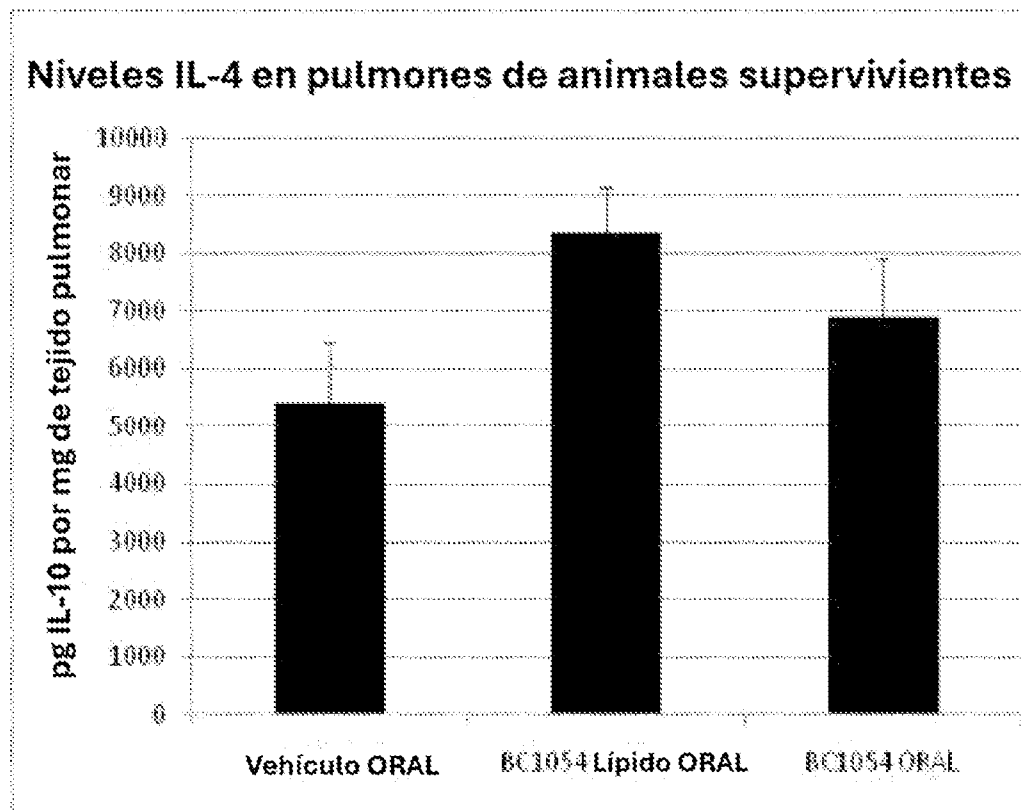


FIG. 3A

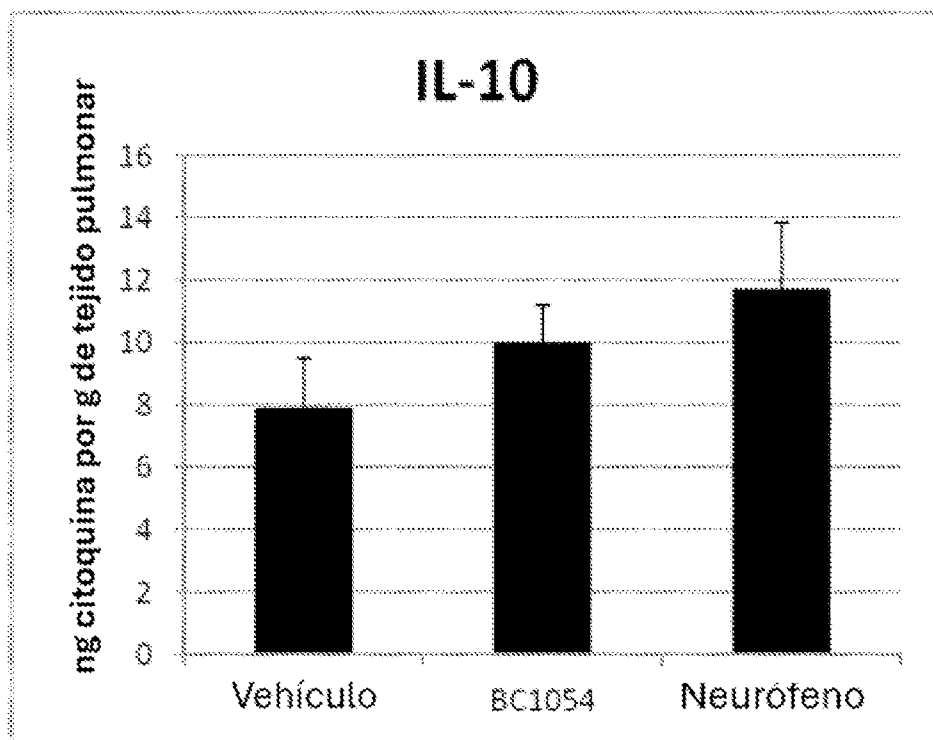


FIG. 3B

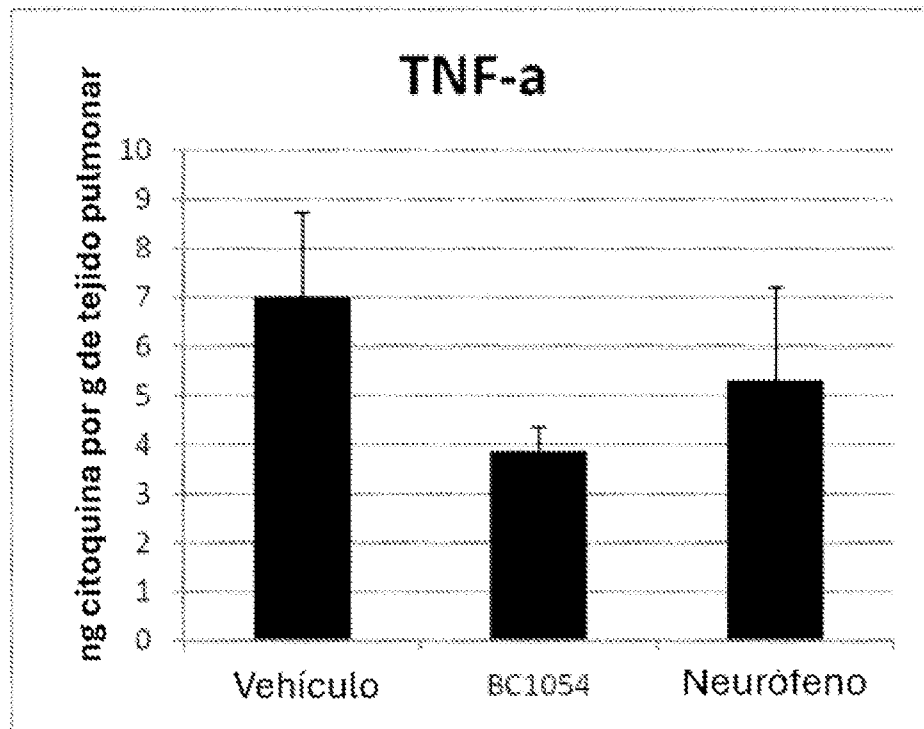


FIG. 3C

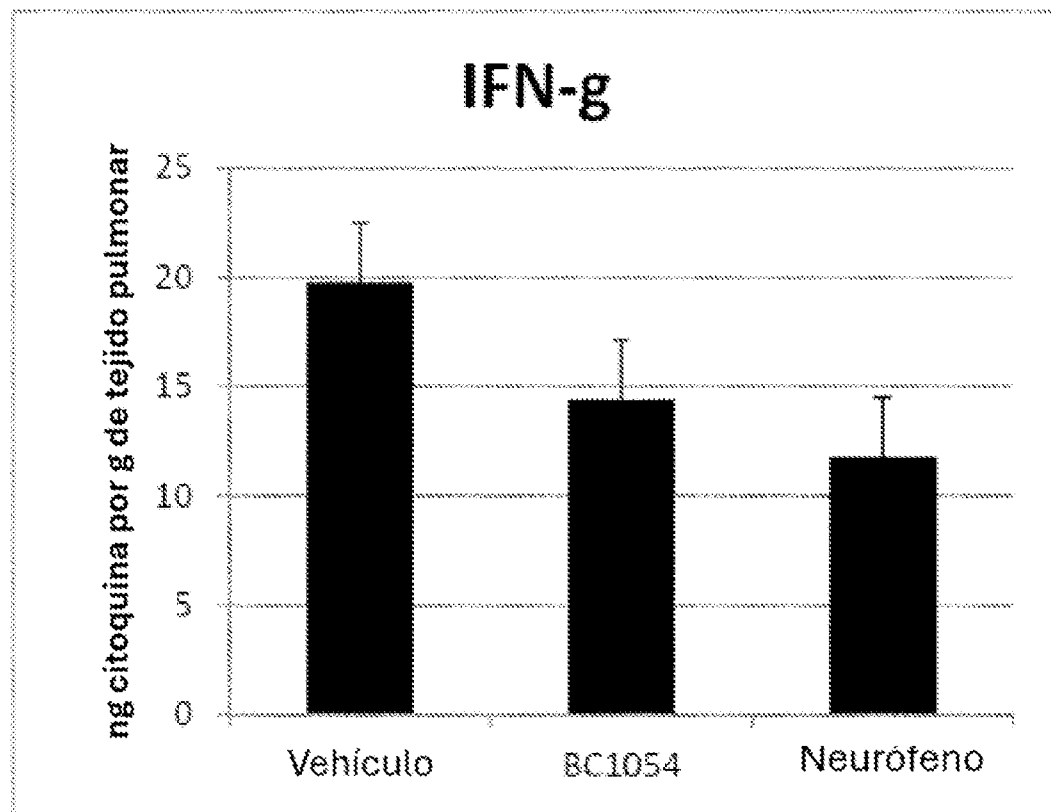


FIG. 4

