



Sitio Web: www.cardenasvega.com
Email: info@cardenasvega.com
Tels.: (57-1) 3875624 - (57-1) 6774161
Dirección: Calle 161 A No. 21 - 70
N.I.T. 900.688.400-0
Bogotá D.C. - Colombia

Señores
Superintendencia de Industria y Comercio
Delegatura para la Propiedad Industrial
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-059253-00002-0000

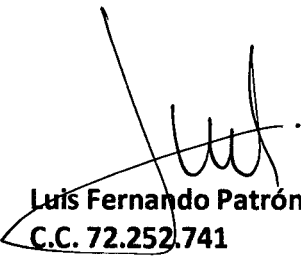
Fecha: 2014-06-05 13:36:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 57

Actuación	RESPUESTA REQUERIMIENTO (OFICIO 4368 DE 2014)
Expediente	14 59253
Trámite	PATENTES DE INVENCION
Título	APROXIMACIÓN METABÓLICA SELECTIVA PARA AUMENTAR BIODISPONIBILIDAD ORAL DE FENILEFRINA Y OTROS BIOACTIVOS FENÓLICOS
Solicitante	VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY

Luis Fernando Patrón Fuentes, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad solicitante, por medio del presente documento, me permito dar respuesta al requerimiento efectuado a través del Oficio 4368 de 2014, aportando los siguientes documentos:

- Copia simple del poder general otorgado por la sociedad solicitante.
- Copia simple de la cesión de derechos de los inventores.
- Documentos contentivos del resumen, la solicitud de patente y la publicación internacional, debidamente traducidos al español.
- Dibujos.

Cordialmente,


Luis Fernando Patrón Fuentes
C.C. 72.252.741



POWER OF ATTORNEY / PODER GENERAL

Be it known that, **IVELINA METCHEVA,**

legally representing and acting on behalf of **VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY,**

a corporation addressed in **800 LEIGH STREET, SUITE 113, RICHMOND, VA 23219,**

does hereby grant **GENERAL POWER OF ATTORNEY** to:

LUIS FERNANDO PATRÓN FUENTES
ÁNGELA LILIANA CÁRDENAS VEGA

Lawyers in practice, of legal age, residing in Bogota D.C., Republic of Colombia, so that they may act in his own name and representation in order to carry out all the necessary steps and processes before the judicial, administrative or police authorities of the Republic of Colombia or any other countries if it could be necessary, as well as before third persons or parties in order to:

- 1) Obtain the registration and/or protection of the Intellectual Property Rights in general terms and in specific aspects such as Trademarks, industrial designs, utility models, patents, Plants Varieties, Denomination of Origin, Commercial Names and Ensigns, Copyrights, Domain Names, including all the steps, procedures and actions necessary for their defense, protection and conservancy, including the capability of granting licenses and to assign registrations.
- 2) Obtain the licenses or health registration or whatever necessary for the normal development of activities as well as the commercialization of its products or services.
- 3) Our proxies also are specifically authorized to carry out in our name, all the payments related with government expenses, rates, banking commissions, bearings, notarial expenses and in general all the other expenses that are required for the effects of the exact fulfillment of this mandate.

In carrying out the present mandate the proxy will be able to receive, withdraw, compromise, conciliate, substitute, resume, and in general, carry out all kinds of actions which would lead to the obtention of the pursued matter.

El compareciente _____

actuando en calidad de representante legal de _____

sociedad domiciliada en _____

otorgo **PODER GENERAL** a:

LUIS FERNANDO PATRÓN FUENTES
ÁNGELA LILIANA CÁRDENAS VEGA

Abogados en ejercicio, mayores de edad, vecinos de Bogotá D.C., República de Colombia, para que en su nombre y representación adelanten ante las autoridades judiciales, administrativas o de policía de la República de Colombia y de los demás países que así le indique así como ante terceras personas, todos los trámites, acciones judiciales o extrajudiciales o gestiones según sea el caso encaminadas a:

- 1) Obtener el registro y/o protección de los Derechos de Propiedad Intelectual en terminos generales y específicamente en materias tales como Marcas, Diseños Industriales, Modelos de Utilidad, Patentes, Variedades Vegetales, Denominaciones de Origen, Nombres y Enseñas Comerciales, Derechos de Autor, Nombres de Dominio, comprendiendo todos los trámites, gestiones y acciones que se hagan necesarios para su conservación y defensa, incluyendo la facultad de conceder licencias y efectuar cesiones.
- 2) Obtener permisos, registros Sanitarios o de cualquier otra índole, necesarios para el normal desarrollo de su actividad ordinaria, así como para la comercialización de sus productos o servicios.
- 3) Nuestros apoderados igualmente quedan expresamente facultados para efectuar por cuenta nuestra el pago a terceros de tasas, pagos de servicios prestados por terceros en Colombia como en el exterior, comisiones bancarias, portes, gastos notariales y en general todos los demás gastos que se requieran para los efectos del cabal cumplimiento de este mandato.

En desarrollo del presente mandato los apoderados podrán recibir, desistir, transigir, conciliar, sustituir, reasumir y en general realizar todo tipo de actos que contribuyan a la obtención del objeto perseguido.

Executed on April 14, 2014

Executed by: [Signature]
Ivelina Metcheva Ph.D. MBA
Director, VCU Innovation Gateway

Firmado en _____

Firma: _____

ATTORNEY DOCKET: 02940725US

ASSIGNMENT OF APPLICATION FOR UNITED STATES PATENT

WHEREAS:

NAME AND ADDRESS
OF ASSIGNOR

Phillip M. GERK of Richmond, Virginia;
William H. BARR of Richmond, Virginia;
AND Joseph K. RITTER of Richmond, Virginia;

(Hereinafter referred to as ASSIGNOR), have invented and own a certain invention entitled:

TITLE OF INVENTION

**SELECTIVE METABOLIC APPROACH TO
INCREASING ORAL BIOAVAILABILITY OF
PHENYLEPHRINE AND OTHER PHENOLIC
BIOACTIVITIES**

(hereinafter referred to as INVENTION) for which application for Letters Patent of the United States was filed March 19, 2014, and was accorded Serial No. 14/345,689, and is based on PCT US2012/057588 filed September 27, 2012, and;

WHEREAS:

FULL NAME AND ADDRESS
OF ASSIGNEE

VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY
800 East Leigh Street, Suite 3000
Richmond, Virginia 23219

(hereinafter referred to as ASSIGNEE), is desirous of acquiring the entire interest in, to and under said invention and in, to and under Letters Patent or similar legal protection to be obtained therefore in the United States and in any and all foreign countries.

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN: Be it known that good and valuable consideration from ASSIGNEE to ASSIGNOR, the receipt of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE the full and exclusive right, title and interest to said invention and all Letters Patent of the United States and any country foreign thereto to be obtained therefor on said application or any continuation, division, renewal, substitute or reissue thereof for the full term or terms for which the same may be granted.

ATTORNEY DOCKET: 02940725US

encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment and sale;

ASSIGNOR further covenants that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said application, said invention and said Letters Patent as may be known and accessible to ASSIGNOR and will testify as to the same in any interference or litigation related thereto and will promptly execute and deliver to

ASSIGNEE or its legal representative any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain and enforce said application, said invention and said Letters Patent which may be necessary or desirable to carry out the purposes hereof.

ASSIGNOR further agree to sign and execute all necessary and lawful future documents, including applications for foreign patents, for filing divisions, continuations and continuations-in-part of said application for patent and or for obtaining any reissue or reissues of any Letters Patent which may be granted for the aforesaid INVENTION as the ASSIGNEE or its designee(s) may from time to time require and prepare at its own expense.

ASSIGNOR hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any United States Letters Patent which may issue on said INVENTION to said ASSIGNEE, as assignee of the whole right, title and interest thereto.

DATE OF SIGNING

IN WITNESS WHEREOF, I We have hereunto set hand and seal this 30 day of April, 2014.

Phillip M. GERK
Phillip M. GERK

State of Virginia, County of Richmond

Before me personally appeared said Phillip M. GERK, and acknowledged the foregoing instrument to be his free act and deed this

30 day of April, 2014

Clara A. Sine
(Notary Public)

CLARA ANN SINE
NOTARY PUBLIC
Commonwealth of Virginia
Reg. #252903
My Commission Expires: 1-31-17

5

ATTORNEY DOCKET: 02940725US

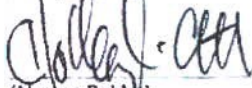
DATE OF SIGNING

IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this 4 day of 4, 2014.


William H. BARR

State of Virginia, County of Middlesex

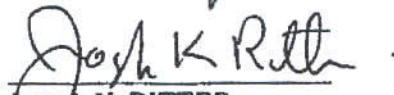
Before me personally appeared said William H. BARR, and acknowledged the foregoing instrument to be his free act and deed this 4 day of April, 2014.


(Notary Public)



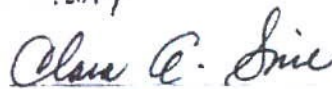
DATE OF SIGNING

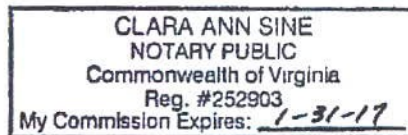
IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this 3rd day of April, 2014.


Joseph K. RITTER

State of Virginia, County of Richmond

Before me personally appeared said Joseph K. RITTER, and acknowledged the foregoing instrument to be his free act and deed this 3rd day of April, 2014.

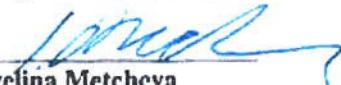

(Notary Public)



ATTORNEY DOCKET: 02940725US

ACCEPTANCE

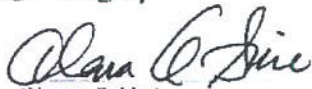
As the representative of the assignee, **VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY**, I, the undersigned, accept this assignment of invention.


Dr. Ivelina Metcheva
Director, Office of Technology Transfer
Virginia Commonwealth University

State of Virginia County of Richmond

Before me personally appeared said **Dr. Ivelina Metcheva**, and acknowledged the foregoing instrument to be her free act and deed this

3rd day of April, 2014


 (Notary Public)

CLARA ANN SINE NOTARY PUBLIC Commonwealth of Virginia Reg. #252903 My Commission Expires: <u>1-31-17</u>
--

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO EN COOPERACION DE PATENTES (TCP)

(19) ORGANIZACION MUNDIAL DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
OFICINA INTERNACIONAL

WIPO/OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional:

4 de Abril de 2013 (04.04.2013)

(10) No. de Publicación Internacional:

WO 2013/049365 A2

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patente⁷: No clasificada (21) No. de Solicitud Internacional: PCT/IB2012/057588 (22) Fecha de Presentación Internacional: 27 de septiembre de 2012 (27.09.2012) (25) Idioma de presentación: Inglés (26) Idioma de publicación: Inglés (30) Datos de Prioridad: 61/539,530 27 de septiembre de 2011 (27.09.2011) US 61/544,396 7 de octubre de 2011 (07.10.2011) US (71) Solicitante: VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY. [US/US]; 800 Leigh Street, Suite 113, Richmond, VA 23219 (US) (72) Inventores: GERK, Phillip, M.; Virginia Commonwealth University, 800 E. Leigh Street, Suite 113, Richmond, VA 23219 (US). BARR, William, H.; Virginia Commonwealth University, 800 E. Leigh Street, Suite 113, Richmond, VA 23219 (US). RITTER, Joseph K.; Virginia Commonwealth University, 800 E. Leigh Street, Suite 113, Richmond, VA 23219 (US). (74) Representante: WHITHAM, Michael, E. et al; Whitham, Curtis, Christofferson & Cook, P.C., 11491 Sunset Hills Road, suite 340, Reston, VA 20190 (US)	(81) Países Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. (84) Países Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publicada - Sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicada cuando se pida dicho reporte (Regla 48,2(g)).										
(54) Título: ENFOQUE METABÓLICO SELECTIVO PARA AUMENTAR LA BIODISPONIBILIDAD ORAL DE LA FENILEFRINA Y OTROS BIOACTIVOS METABÓLICOS Figure 2C. Inhibition of Raspberry Ketone Metabolism. <table border="1"> <caption>Data for Figure 2C: Inhibition of Raspberry Ketone Metabolism</caption> <thead> <tr> <th>Condition</th> <th>Rasketone metabolized (as % of solution without cells)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Comb A</td> <td>~55*</td> </tr> <tr> <td>Comb B</td> <td>~25*</td> </tr> <tr> <td>Resveratrol</td> <td>~40*</td> </tr> </tbody> </table> (57) Extracto: El metabolismo presistémico en el intestino de bioactivos tales como fenilefrina se evita mediante la administración a un sujeto (humano o animal) del bioactivo (por ejemplo, fenilefrina) en combinación con uno o más inhibidores de sulfatación (por ejemplo, enzimas sulfotransferasa, aka SULTs). Esto también se puede mejorar mediante la coadministración de inhibidores de oxidasas de monoamina, aka MAOs, y transferasas de difosfato de glucoronisil uridina, aka UGTs. Preferentemente los inhibidores son compuestos GRAS. El uno o más compuestos inhibidores, inhiben las enzimas responsables del rápido metabolismo presistémico, de esta manera permitiendo que los bioactivos (por ejemplo, fenilefrina) sean más fácilmente absorbidos intactos dentro del sistema circulatorio.		Condition	Rasketone metabolized (as % of solution without cells)	Control	100	Comb A	~55*	Comb B	~25*	Resveratrol	~40*
Condition	Rasketone metabolized (as % of solution without cells)										
Control	100										
Comb A	~55*										
Comb B	~25*										
Resveratrol	~40*										

RESUMEN DE LA INVENCION

El metabolismo presistémico en el intestino de bioactivos tales como fenilefrina se evita mediante la
5 administración a un sujeto (humano o animal) del bioactivo (por ejemplo, fenilefrina) en combinación con uno o más inhibidores de sulfatación (por ejemplo, enzimas sulfotransferasa, aka SULTs). Esto también se puede mejorar mediante la coadministración de inhibidores de oxidasas de
10 monoamina, aka MAOs, y transferasas de difosfato de glucoronisil uridina, aka UGTs. Preferentemente los inhibidores son compuestos GRAS. El uno o más compuestos inhibidores, inhiben las enzimas responsables del rápido metabolismo presistémico, de esta manera permitiendo que los
15 bioactivos (por ejemplo, fenilefrina) sean más fácilmente absorbidos intactos dentro del sistema circulatorio.

ENFOQUE METABÓLICO SELECTIVO PARA AUMENTAR LA
BIODISPONIBILIDAD ORAL DE LA FENILEFRINA Y
OTROS BIOACTIVOS METABÓLICOS

5 Porciones de esta invención se hicieron usando
fondos de lo National Institutes of Health (NIH/NCMHD No.
Concesión IP60-MD002256) y el Gobierno de Estados Unidos tiene
ciertos derechos en esta invención.

10 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona generalmente con el aumento de la biodisponibilidad de compuestos bioactivos, los cuales se administran o se toman de forma oral, y más particularmente, a usar compuestos los cuales son generalmente reconocidos como seguros (GRAS, por sus siglas en inglés), particularmente ciertos compuestos fenólicos, para prevenir o disminuir el metabolismo presistemático o sistemático o la separación de compuestos bioactivos.

20 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El aumentar la biodisponibilidad de compuestos proporcionados a un sujeto para tratar varias enfermedades, ha sido un tema de intensas investigaciones por un número de años. Aun más, ha habido un número de acercamientos que han

25 empleado composiciones que incluyen un medicamento en

combinación con sustancias que son compuestos Generalmente Reconocidos Como Seguros (GRAS).

La patente de Estados Unidos US 5,972,382 de Majeed et al. describe composiciones y métodos para mejorar la absorción gastrointestinal y la utilización sistemática de nutrientes y complementos nutricionales, combinándolos con piperina, un derivado alcaloide de pimienta negra. Majeed no describe la liberación de medicamentos per se, y la piperina no es un compuesto GRAS.

La patente de Estados Unidos US 7,576,124 de Harris, describe compuestos inhibitorios de furocoumarina de "primer paso" que son supuestamente seguros y efectivos. Las furocoumarinas son sustancias derivadas de cítricos preparadas a partir de, por ejemplo, uvas. Harris no identifica cuales compuestos del metabolismo presistémico se inhiben, pero se hace referencia a la familia de enzimas citocromo P450. Las furocoumarinas no se describen como GRAS.

La patente de Estados Unidos US 7,125,564 de Chen et al. describe problemas asociados con la degradación de primer paso de compuestos de tratamiento bioactivo, y enseña a usar los complejos solubles en agua con glicirricina, la cual es de los compuestos principales de sabor dulce de la raíz de regaliz. La glicirricina se describe como GRAS. Chen no indica que la glicirricina puede inhibir el metabolismo de primer paso; en lugar de esto, Chen describe tener las

composiciones administradas parenteralmente para prevenir el efecto de primer paso.

La patente de Estados Unidos US 7,070,814 de Qazi et al. describe posiciones que son supuestamente
5 facilitadoras de biomejoramiento/biodisponibilidad. Estas composiciones incluyen un extracto y/o al menos una fracción bioactiva de la planta *Cuminum cymunum* (es decir, la planta de la cual la especie *cumin* se deriva). Este extracto se combina con medicamentos, nutrientes, vitaminas,
10 nutracéuticos, productos/medicamentos herbales, micro nutrientes, y antioxidantes, junto con excipientes/aditivos farmacéuticamente aceptables. De manera similar a la patente Majeed, Qazi describe opcionalmente incluir piperina (o extracto/fracción de *piper nigrum* o *piper longum*) para
15 supuestamente incrementar el efecto benéfico del extracto. Qazi está particularmente enfocado en el problema del metabolismo presistémico de medicamentos y sugiere que las composiciones descritas en la patente pueden funcionar inhibiendo o reduciendo la velocidad de biotransformación de
20 los medicamentos en el hígado o intestinos. Qazi no identifica el extracto como incluyendo compuestos GRAS.

La patente de Estados Unidos US 6,180,666 de Wachter, et al. describe coadministrar oralmente, un compuesto de interés con un éster de ácido gálico tal como octil
25 galato, propil galato, lauril galato, y metil galato. El

ácido gálico es un ácido trihidroxibenzóico, un tipo de ácido fenólico orgánico en plantas tales como nueces de agalla, zumaque, hamamelis de Virginia, hojas de te y corteza de roble. El éster de ácido gálico está supuestamente presente con el fin de inhibir la biotransformación de medicamentos que se lleva a cabo, por ejemplo, por citocromos P450. Los ésteres están descritos como compuestos GRAS.

La patente de Estados Unidos US 6,121,234 de Benet et al, describe un método para supuestamente incrementar la biodisponibilidad y reducir la inter- e intra- variabilidad individual de un compuesto farmacéutico hidrofóbico administrado oralmente. En Benet, el compuesto farmacéutico es coadministrado oralmente con un aceite esencial o un componente de aceite esencial. Benet sugiere que el rol del aceite esencial puede ser el de inhibir la biotransformación del medicamento en el intestino. Los aceites esenciales se describen como compuestos GRAS.

La solicitud de patente de Estados Unidos US 2003/0215462 de Wacher et al. describe el uso de inhibidores glucoronosiltransferasa-UDP (UGT) para incrementar la biodisponibilidad de medicamentos administrados oralmente. Wacher sugiere que la formulación puede usarse con 2-metoxiestradiol, raloxifeno, irinotecán, SN-38, estradiol, labetalol, dilevalol, zidovudina (AZT) y morfina. Los inhibidores UDP son generalmente productos naturales e

incluyen galato epicatequina, octil galato, propil galato, quercetina, ácido tánico, goma benzoina, capsaicina, dihidrocapsaicina, eugenol, galocatequina galato, geraniol, mentol, acetato de mentilo, naringenina, aceite de todas las especies de mora, N-vanililnonanamida, aceite de clavo de olor, aceite de menta, y silimarina. Wachter no lista al resveratrol y la fenilefrina como medicamentos de ejemplo, ni se han identificado como útiles, en Wachter, a las siguientes sustancias GRAS propil parabeno, vainillina, vitamina C y curcumina. El objetivo de la tecnología de Wachter parece ser la identificación de combinaciones específicas de medicamentos e inhibidores que trabajan bien juntos. Wachter nota que "... un compuesto que inhibe la glucuronidación de un sustrato no necesariamente previene la glucorunidación de todos los sustratos UGT...".

La solicitud de patente de Estados Unidos 2006/0040875 y 2009/0093467 de Oliver et al, describe inhibidores UGT2B que pueden aumentar la biodisponibilidad de medicamentos. Específicamente inhibidores mencionados son productos naturales, tales como capilarisina, isorhamnetina, β -naftoflavona, α -naftoflavona, hesperetina, terpineol, (+)-limonene, β -mirceno, swertiamarina, eriodictiol, cineole, apigenina, baicalina, ácido ursólico, isovitexina, alcohol láurico, uerarina, trans-cinamaldehido, 3-fenilpropil acetato, isoliquiritigenina, paeoniflorina, ácido gálico,

genisteína, glicirricina, ácido protocatecuico, miristato de etilo, y umbeliferona. Medicamentos sugeridos para los cuales la biodisponibilidad puede aumentarse pueden incluir morfina, naloxona, nalorfina, oximorfona, hidromorfona, dihidromorfina, codeína, naltrexona, naltrindola, nalbufina, y buprenorfina. El enfoque de Oliver está en la liberación de analgésicos.

La solicitud de patente de Estados Unidos US 2010/0087493 de Kivosaari et al describe un método para aumentar la biodisponibilidad de un agente farmacológicamente activo que tiene N-glucuronidación directa por isoenzima UGT2B10 de glucuronosiltransferasa UDP mediante la administración de un modulador UGT2B10, por ejemplo, un inhibidor de UGT2B10 (preferentemente selectivamente para UGT2B10 sobre UGT1A4). Los medicamentos para los cuales la biodisponibilidad puede ser aumentada se describen como teniendo un átomo de nitrógeno nucleofílico, incluyendo alquilaminas primarias, secundarias y terciarias, sulfonamidas y compuestos heterocíclicos aromáticos o alifáticos que tienen uno o más átomos de nitrógeno como heteroátomos. La nicotina está definida como un ejemplo. Los inhibidores no se describen en detalle, y sólo la Levomedetomidina se proporciona como un ejemplo.

La solicitud WO/2011/026112 describe métodos para aumentar la biodisponibilidad de un agente farmacéuticamente

activo usando inhibidores específicos de UGT que glucuronida el agente farmacéuticamente activo. Sin embargo, en WO/2011/026112, los inhibidores se describen como comprendiendo un residuo de N-acil fenilaminoalcohol y una
5 porción de uridina conectada a un separador. De esta manera, el uso de compuestos GRAS no está descrita en WO/2011/026112.

La solicitud WO2010015636 20100211 describe derivados de beta carbolino para inhibir a los UGTs y por lo tanto aumentar la biodisponibilidad de los medicamentos tales
10 como antibióticos. Sin embargo, el uso de compuestos GRAS para este propósito no está descrito.

Antes de la presente invención, ha habido poco trabajo sobre las estrategias para aumentar la biodisponibilidad oral de la fenilefrina, y no ha habido
15 acercamientos que tengan como objetivo a las enzimas que tengan como objetivo el metabolismo de fenilefrina y el cual evite a las enzimas que puedan resultar en toxicidad y efectos secundarios.

20

OBJETO DE LA INVENCIÓN

Los compuestos fenólicos son comúnmente sustratos para procesos de metabolismo vigoroso en el cuerpo de un sujeto, o son sustratos para transportadores de eflujo, o pueden funcionar como sustratos para ambos procesos. Estos
25 compuestos fenólicos tienen con frecuencia, separación

presistémica y/o sistémica rápida, o distribución insuficiente de tejido. Como resultado, los procesos metabólicos y de transporte seguido limitan la utilidad médica de varios compuestos fenólicos como agentes farmacológicos. Una modalidad de la invención usa uno o más compuestos para inhibir a las enzimas responsables del metabolismo presistémico rápido, y por lo tanto permite a los medicamentos ser absorbidos intactos, en el cuerpo. Preferentemente, los compuestos son "generalmente reconocidos como seguros" ("GRAS", por sus siglas en inglés) por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) o son dietéticas por naturaleza. Los compuestos de ejemplo pueden ser vitaminas y nutrientes tales como el ácido ascórbico y niacina, los agentes saborizantes fenólicos tales como vainillina y eugenol, antioxidantes tales como propilgalato y propilparabeno, y polifenoles dietéticos tales como quercetina, y combinaciones de los mismos. Los compuestos, y combinaciones de compuestos, y particularmente compuestos fenólicos útiles en la práctica de la invención se describen abajo con mayor detalle.

Una barrera para lograr niveles sistémicos altos de un bioactivo (por ejemplo, un medicamento, nutraceutico, u otra entidad que cause un aumento o disminución de un activo de interés en una célula) en un recipiente, es que el cuerpo

(por ejemplo, el sistema digestivo o intestino) tiene un número de enzimas las cuales modifican moléculas rápidamente antes de su entrada en el sistema circulatorio. Este metabolismo presistémico (también conocido como el efecto de "primer paso"), convierte medicamentos a formas que son biológicamente menos activas, o hasta inactivas, y/o que tienen generalmente una biodisponibilidad baja. Ejemplos de tales enzimas incluyen sulfotransferasas (SULT's), glucuronosiltransferasas (UGT's), miembros de la familia de citocromo P450 (CYP), catecol-O-metiltransferasa (COMT), y oxidasas de monoamina (MAO's). Al administrar medicamentos o agentes de interés, junto con uno o más compuestos GRAS o compuestos fenólicos u otros compuestos descritos en la presente que también son inhibidores de estas enzimas metabólicas, se puede alcanzar la inhibición de estas enzima, y los medicamentos u otros agentes bioactivos que se proporcionan en el mismo, no están modificados (o están modificados en menor grado) y retienen su actividad al entrar al sistema circulatorio.

Adicionalmente, la toxicidad que puede estar asociada con dosis altas de un compuestos bioactivo, es reducido por 1) el uso de compuestos GRAS y 2) la administración de una combinación de compuestos GRAS diferentes, cada una de las cuales se usa en menores cantidades que si se administran solas. Una combinación puede

incluir compuestos de diferentes categorías GRAS, por ejemplo, vitaminas, agentes saborizantes fenólicos, antioxidantes, etc. Los ejemplos de medicamentos o bioactivos que pueden ser exitosos en la administración de esta manera incluyen fenilefrina, albuterol, 2-metoxiestradiol, y (los productos naturales) silibina, cetonas de frambuesa, pinosresinol, magnolol, α -mangostino, y resveratrol; sin embargo, se puede reconocer por aquellos expertos en la materia que la invención se puede llevar a cabo con un número de agentes bioactivos diferentes. El Stop Meth Act del 2006 resultó en la sustitución de fenilefrina por pseudoefedrina en muchos productos de alto volumen vendidos sin receta (OTC, por sus siglas en inglés). Desafortunadamente, muchos pacientes han estado insatisfechos con los productos de fenilefrina, y esto es comúnmente debido a la baja biodisponibilidad oral. Una modalidad de la invención se relaciona con una estrategia para mejorar la absorción de fenilefrina usando un enfoque seguro y selectivo para inhibir el metabolismo de la fenilefrina. Ya que la habilidad para la pseudoefedrina para el uso no prescrito ha sido limitado, muchos productos para el resfriado/gripe han sido sustituidos por fenilefrina. Sin embargo, la fenilefrina tiene una biodisponibilidad oral baja (<38%) y una absorción errática. (Hengstmann y Gronzy, 1982; Kanfer et al., 1993; Stockis et al., 1995) La fenilefrina es extensivamente presistémicamente

metabolizada por tres rutas metabólicas principales: sulfatación (mayormente en el intestino), deaminación oxidativa, y glucuronidación, y de estas, la sulfación es la ruta principal. (Hengstmann y Goronzy, 1982). Debida a esta
5 baja biodisponibilidad, una modalidad de esta invención emplea una estrategia para aumentar la biodisponibilidad, y de esta manera la eficacia clínica, de una producto oral de fenilefrina.

Las isoformas de una enzima específica,
10 responsables de la metabolización de fenilefrina en humanos no ha sido claramente establecida, a pesar de décadas de utilidad clínica. Sin embargo, uno puede inferir su ruta metabólica a partir de datos disponibles. Primero, el metabolito principal de la fenilefrina (PE) seguida de una
15 dosis oral es la fenilefrina-3-O-sulfato (PE-3S), pero cuando el medicamento se administra de forma intravenosa es principalmente oxidativamente deaminada. (Hengstmann y Goronzy, 1982). Como resultado, se infiere que las sulfotransferasas (SULTs) en la pared intestinal son
20 principalmente responsables de la sulfación de fenilefrina. Como una monoamina fenólica, la PE tiene similitudes estructurales con compuestos tales como dopamina, serotonina, y terbutalina que son sustratos buenos para la isoforma SULT 1A3 (SULT1A3). (Pacifici and Coughtrie, 2005). Aun mas, otros
25 datos muestra que la proteína SULT1A3 es mayormente expresada

y tiene una actividad enzimática más alta en el intestino delgado, comparado con el hígado, en donde es muy baja o ausente. (Pacifici and Coughtrie, 2005; Riches et al., 2009) Además de catecolaminas, SULT1A3 también conjuga muchas monoaminas incluyendo serotonina y los antagonistas β -adrenérgicos tales como salbutamol (albuterol) y terbutalina. (Pacifici and Coughtrie, 2005) De hecho, SULT1A3 se ha propuesto como el factor causante en la muy baja biodisponibilidad oral ($14 \pm 2\%$) de terbutalina. (Pearson and Wienkers, 2009).

En una modalidad de la invención, uno o mas compuestos inhibidores (por ejemplo, inhibidores SULT, UGT, CYP, COMT y/o MAO) se combinan con un bioactivo (por ejemplo, fenilefrina). En la administración oral de la combinación a un sujeto (por ejemplo, humano o animal) el uno o más compuestos inhibidores, inhiben la enzima responsable para el metabolismo presistémico rápido, de esta manera, permitiendo que el medicamento se absorba intacto. Los compuestos inhibidores son preferentemente elegidos de una lista de la FDA de compuestos GRAS, o la lista de aditivo alimenticios de la FDA (EAFUS), u otros compuestos dietéticos incluyendo complementos dietéticos. Combinaciones de compuestos inhibidores pueden usarse para sinergizar los efectos inhibidores mientras minimizan la toxicidad de cada compuesto usado. Las combinaciones de los compuestos de categorías

similares o diferentes (incluyendo pero no estando limitados a vitaminas y nutrientes tales como ácido ascórbico y niacina; agentes saborizantes fenólicos tales como vainillina y eugenol; antioxidantes tales como propilgalato y propilparabeno; y fenoles dietéticos tales como quercetina) pueden usarse.

En una modalidad de ejemplo de la invención, se le proporciona a un sujeto (humano o animal) con una dosis oral de un bioactivo en combinación con uno o más inhibidores enzimáticos (sulfotransferasas (SULTs), glucuronosiltransferasas (UGTs), miembros de la familia citocromo P450 (CYP), catecol-o-metiltransferasas (COMTs), y oxidasas monoaminas (MAOs)). Bioactivos de ejemplo pueden incluir fenilefina, albuterol, 2-metoxiestradio, silbina, cetona de frambuesa, pinoresinol, magnolol, α -mangostin, resveratrol, raloxifeno, estradiol, etinil estradiol, tertbutalina, etilefrina, sinefrina, octopamina, pterostilbeno, mangiferina, puerarina, ácido salvianólico A, tirosol, honokiol, marsupina, irigenina, ácido caféico de fenetil éster (CAPE), nimbidiol, dobutamina, prenalterol, ritodrina, nadolol, labetalol, isoproterenol, L-dopa, metildopa, salsolinol, hordenina, ácido rosmarínico, ácido elágico, emodina, y amentofavona. En algunas modalidades los uno o más bioactivos están presentes en una dosis en el rango de 0.1 mg a 200 mg, y dichos uno o más inhibidores enzimáticos están

presentes en una dosis en el rango de 0.25 mg a 225 mg.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un dibujo esquemático de un
5 procedimiento de síntesis.

Las figuras 2A-F son gráficas que muestran los
resultados de prueba de varios compuestos incubados con
células LS180 como se describen arriba, en la ausencia o
presencia de combinaciones de tratamiento inhibidor A o B
10 (ver Ejemplo 4).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El SULT1A3 es una isoforma principal altamente
expresada en el intestino, pero pobremente expresada (o
15 indetectable) en el hígado. (Riches et al., 2009) Aun más, la
actividad de SULTs gastrointestinales de humanos ha sido
caracterizada, y la actividad de sulfatación de la dopamina
(la cual incluye SULT1A3 y 1A1) fue mucho más alta en el
intestino delgado que en el estómago o el colon; y fue tres
20 veces más alta que el hígado (Chen et al., 2003). Estos datos
han sido considerados e integrados en los modelos
farmacocinéticos, los cuales afirman que la sulfatación
intestinal (particularmente mediada por SULT1A3) es el
determinante principal del metabolismo presistémico de
25 terbutalina y salbutamol (albuterol). (Mizuma et al., 2005;

Mizuma, 2008).

Adicionalmente, el SULT1A1 se expresa en ambos, el intestino delgado y el hígado, aunque su expresión y actividad sean mayores en el hígado, y exhibe una mayor selectividad de sustrato general hacia fenoles. (Pacifici and Coughtri, 2005) Aun más, SULT1B1 es la isoforma mayormente expresada en el intestino humano, y es capaz de sulfatar hormonas tiroideas así como otros sustratos SULT prototípicos incluyendo 1-naftol y p-nitrofenol; más allá de esto, su selectividad de sustrato está pobremente entendida. (Riches et al., 2009) El SULT2A1 también es expresado en el intestino delgado y sulfata fenoles. (Riches et al., 2009) Otros SULTs se expresan en niveles bajos en el intestino y/o no acepta fenoles/monoaminas como sustratos. (Pacifici and Coughtrie, 2005; Riches et al., 2009).

De los datos discutidos arriba, los inventores de la presente invención infieren que los SULTs (incluyendo las isoformas 1A1, 1B1, 2A1, y especialmente 1A3) juegan un papel importante en el metabolismo presistémico de fenilefrina del intestino, y puede jugar un papel importante en el metabolismo presistémico intestinal de un número de otros bioactivos. El enfoque metabólico para aumentar la biodisponibilidad de la fenilefrina (u otro bioactivo) descrito en la presente, opera bajo la premisa que la actividad intestinal SULT es el determinante principal del

metabolismo presistémico de la fenilefrina, y que al inhibir el SULT intestinal resulta en un incremento significativo de la biodisponibilidad oral de la fenilefrina (u otros bioactivos, por ejemplo, 2-metoxiestrodiol, resveratrol, etc.). Para aumentar la biodisponibilidad de un bioactivo, una cantidad suficiente de uno o más inhibidores SULT debe ser combinado con el bioactivo (por ejemplo, PE), de tal manera que cuando la combinación se toma oralmente, una gran cantidad del PE permanece intacto para la absorción dentro del sistema circulatorio si los inhibidores SULT no estuvieran incluidos.

Una dosis oral de PE es sustancialmente glucuronidada para formar fenilefrina-3-O-glucurónido (PE 3G). (Hengtmann and Goronzy, 1982) Tal y como con otras rutas metabólicas, no es conocido cual isoforma de la glucuronosiltransferasa uridina difosfato (UGT) es mayormente responsable de la glucuronidación de PE en el intestino o en el hígado. Sin embargo, UGT1A1, 1A6 y 1A9 glucuronidan fenoles, serotonina, y propofol (respectivamente), (Court, 2005) su actividad hacia la fenilefrina puede ser inferida. La inhibición de UGTs intestinales y/o hepáticas puede ser útil para mejorar la biodisponibilidad oral de la fenilefrina, y este enfoque también puede ser efectivo con otros bioactivos. En algunas aplicaciones, el combinar uno o más inhibidores de SULTs con uno o más inhibidores de UGTs

puede ser ventajoso para incrementar la biodisponibilidad de bioactivos. Para incrementar la biodisponibilidad de un bioactivo, una cantidad suficiente de uno o más inhibidores SULT y uno o más inhibidores UGT deben ser combinados con el bioactivo (por ejemplo, PE), de manera que cuando la combinación es tomada oralmente, una cantidad mayor de PE permanece intacto para la absorción dentro del sistema circulatorio, que si los inhibidores SULT y/o UGT no estuvieran incluidos.

Adicionalmente, las isoformas de oxidasa monoamina A y B (MAO-A y MAO-B) están implicadas en la deaminación oxidativa de fenilefrina (Kanfer et al, 1993) Como resultado, la fenilefrina está contraindicada en pacientes que toman inhibidores oxidasa monoamina, incluyendo selegilina, paragilina y clorgilina para varias condiciones psiquiátricas y neurológicas. (Lexi-Comp En línea) No es conocido si MAO-A o MAO-B juegan un papel más importante en el metabolismo de la fenilefrina. Sin embargo, con la dosificación de PE intravenosa, el metabolismo de PE ocurre principalmente a través de deaminación oxidativa para formar ácido 3-hidroximandélico (3HMA), (Hengstmann y Goronzy, 1982) sugiriendo el papel del hígado en esta ruta. Como resultado, la inhibición de las enzimas MAO en el intestino por si solas puede no mejorar significativamente la biodisponibilidad oral de la fenilefrina (u otros bioactivos). Aun más, la

inhibición de MAO en el intestino y el hígado debe de ser evitado para minimizar la posibilidad de efectos secundarios de las aminos dietéticas y biogénicas en el sistema nervioso. De tal manera, en una modalidad de la estrategia inventiva presentada en la presente, evita los compuestos con inhibición de MAO. Sin embargo, en algunas aplicaciones, la combinación de uno o más inhibidores de SULTs con uno o más inhibidores de MAOs puede ser ventajoso para aumentar la biodisponibilidad de los bioactivos. Para aumentar la biodisponibilidad de un bioactivo, una cantidad suficiente de uno o más inhibidores SULT y uno o más inhibidores MAO deberán combinarse con el bioactivo (por ejemplo, PE), de tal manera que cuando la combinación se toma oralmente, una cantidad mayor de PE permanece intacto para absorción en el sistema circulatorio si los inhibidores SULT y/o los inhibidores MAO no estuvieran incluidos.

Al interpretar los datos publicados por Hengstmann, el balance de masa de la radioactividad total excretada en urina siguiendo una dosis oral, fue de 92% de lo que fue recuperado, siguiendo una dosis intravenosa, de tal manera que la fenilefrina sería entonces considerada como un compuesto de "alta permeabilidad". (Hengstmann y Goronzy, 1982; Amidon et al., 1995) Combinando esto con su alta solubilidad acuosa, la fenilefrina se clasificaría como un compuesto de clase 1 del Sistema de Clasificación

Biofarmacéutico (BCS) (Amidon et al. 1995) Como un compuesto de clase 1 BCS, la disposición de PE se espera principalmente a ser debido al metabolismo, y los cambios en la formulación no afectan la disolución y no se espera que cambien la biodisponibilidad. (Amidon et al., 1995; Wu y Benet, 2005) De esta manera, para mejorar la biodisponibilidad oral del PE, un enfoque con objetivo en el metabolismo será muy útil.

Como resultado, una premisa del enfoque inventivo para mejorar la biodisponibilidad del PE (u otros bioactivos) descrita en la presente, es escapar el metabolismo presistémico intestinal. Un aspecto de la estrategia inhibe selectivamente las enzimas en el intestino que metaboliza al PE, sin afectar la actividad en el hígado. De tal manera, la biodisponibilidad oral del PE será incrementada, mientras que las interacciones adversas del medicamento o la toxicidad sistémica, serían evitados.

Los inhibidores preferidos tendrían una solubilidad similar comparada con el PE, y no exhibirían toxicidades suyas. Aun mas, no inhibiría el metabolismo sistémico de los neurotransmisores (dopamina, norepinefrina, serotonina) de tal manera que se puedan evitar los efectos secundarios en el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular. Los compuestos en la lista de la FDA "generalmente reconocidos como seguros" (GRAS), así como ciertos aditivos de alimentos ("todo lo agregado a la comida en los Estados Unidos", EAFUS)

y complementos dietéticos (DS), serían comúnmente seguros, y facilitarían la aprobación regulatoria.

Los inhibidores que pueden usarse en la práctica de la invención tienen un rango amplio. Las Tablas 1 y 2 muestran resultados con un número de compuestos diferentes que pueden funcionar como inhibidores de enzimas SULT, MAO, CYP, COMT o UGT, o los cuales se pueden usar para incrementar la biodisponibilidad de la fenilefrina bioactiva de ejemplo. La Tabla 1 muestra el efecto de las combinaciones de compuestos fenólicos para inhibir el metabolismo de PE como se indica por el decremento en la desaparición de PE, y la Tabla 2 muestra el mismo efecto como se indica por la pérdida de la formación de sulfato de PE. En las Tablas 1 y 2, se usaron células intestinales humanas LS180 para explorar la inhibición del metabolismo PE. Para el experimento que produce los resultados de la Tabla 1, la concentración de PE fue 50 μM ; la concentración de la vitamina C (en donde esté presente) fue de 1mM; la concentración total de otros inhibidores fue de 100 μM . Las células se incubaron a 37°C por 14 a 17.5 horas, como indicado. El modelo LS180 proporciona un método sin costo para imitar el intestino humano, con respecto al metabolismo PE. A diferencia de modelos de animales o enzimas recombinantes, el sistema tiene las ventajas de ser de origen humano (de esta manera evitando diferencias en especies) e incluyendo algunas consideraciones

de la habilidad de los inhibidores para cruzar las membranas celulares y alcanzar las enzimas. Para los experimentos de LS180, las células LS180 se plantaron en una concentración de 1.9×10^5 células/ml en 12 placas de pocillo. Las células son incubadas con 0.5 ml DMEM conteniendo 1% de aminoácido no esencial (pH 7.4) con fenilefrina (50 μ M)/inhibidor (100 μ M) (excepto ácido ascórbico: 1000 mM) por 14 horas a 17.5 horas a 37°C con 5% de CO₂. Después de la incubación, el medio es removido y almacenado a -80°C hasta el análisis. Las reacciones metabólicas son satisfechas colocando las 12 placas de pocillo en hielo y secando rápidamente cada pocillo. La extracción celular de los metabolitos se lleva a cabo con una solución de ácido acético 1 ml 2% en metanol. Las células son raspadas y recolectadas en tubos centrífugos. La suspensión se mezcla por 2 a 3 minutos y centrifugada a 18,000 rcf por 5 min. Los sobrenadantes (800 μ l) se recolectan. Después del raspado, cada pocillo se lava dos veces, como se mencionó anteriormente. La solución de lavado se recolectó con el sobrenadante y se secó bajo una presión reducida. El residuo se re-suspendió en 35 μ l de agua y se analizó por HPLC. Todas las muestras se analizaron para PE por HPLC con una columna de fenilo (150 x 3.2 mm, 5 μ m, 55°C) con una velocidad de flujo de 0.75 ml (20% metanol y 80% (ácido acético 1% acuoso)) y detectado por fluorescencia (excitación 270 nm, emisión 305 nm). Los datos se procesaron

con ANOVA unidireccional seguido de la post prueba Dunnett;

*indica $p < 0.05$.

TABLA 1

5 **Tabla 1: Grado de Desaparición de PE (50 μ M) con Compuestos Dietéticos Fenólicos**

	Compuesto	Grado de Desaparición de PE (como % de control)	SD	Tiempo de Incubación (hr)
10	propilparabeno	53.80%	75.30%	14
	propilparabeno + ácido ascórbico	56.40%	77.90%	14
	vainillina	90.20%	42.30%	14
	propil galato	114.30%	48.50%	14
	*curcumina	24.50%	24.20%	17
15	*eugenol + propilparabeno + vainillina + ácido ascórbico	31.10%	18.80%	17
	* propilparabeno + vainillina	37.00%	19.40%	17
	*eugenol + propilparabeno	42.60%	14.50%	17
	*zingerona	52.40%	25.20%	17
	metilparabeno	75.90%	24.30%	17
	etilvainillina	76.50%	19.10%	17
	*resveratrol	14.20%	48.50%	17.5
	quercetina	48.70%	16.00%	17.5
	*eugenol + vainillina	57.50%	35.70%	17.5
	naringina	75.70%	14.40%	17.5
20	eugenol	133.00%	52.70%	17.5
	*curcumina + resveratrol	0.00%	-	18.5
	*curcumina + pterostilbeno + resveratrol + zingerona	0.00%	-	18.5
	*pteorstilbeno + zingerona	36.50%	12.20%	18.5
	*guaiacol	51.30%	13.90%	18.5
	*pteorstilbeno + singerona	41.80%	7.40%	19
	*prerostilbeno	70.60%	7.20%	19
	*isoeugenol	73.90%	7.50%	19

25

TABLA 2

Tabla 1: Inhibición de la Formación de Sulfato de PE con Compuestos Dietéticos Fenólicos

5	Compuesto	Grado de Desaparición de PE (como % de control)	SD	Tiempo de Incubación (hr)
	*guaiacol	33.00%	7.34%	18.5
	*curcumina + resveratrol	0.10%	-	18.5
	*pterostilbeno + zingerona	28.30%	4.49%	18.5
	*curcumina + pterostilbeno + resveratrol + zingerona	0.70%	-	18.5

10

Estos resultados en las Tablas 1 y 2 demuestran el grado en el cual las combinaciones de ejemplo de los inhibidores, inhiben el metabolismo de la fenilefrina (PE) en el modelo de cultivo celular intestinal LS180. Es de notar que algunos tratamientos de combinación fueron más efectivos que tratamientos de agente únicos. Mientras que la vainillina y el eugenol no inhibieron el metabolismo de PE solo, en combinación o con otros agentes los inhibieron significativamente y sinérgicamente. La curcumina y el resveratrol fueron mas efectivos en combinación(es).

20

En relación con los datos arriba mencionados, la Figura 1 ilustra una ruta de síntesis de ejemplo para el 3-O-sulfato de fenilefrina. El 3-O-sulfato de fenilefrina se disolvió en 2 equivalentes molares de anhídrido trifluoroacético y se incubó a temperatura ambiente por 15

25

minutos para proteger hidroxilo de alquilo y la amina secundaria. El producto se purificó por medio de cromatografía de sílice gel. Después se disolvió en piridina con 3 a 4 equivalentes molares de un complejo piridina-trióxido de sulfuro con calentamiento y agitación. La piridina se evaporó, seguida de la hidrólisis en bicarbonato de potasio acuoso a temperatura ambiente durante la noche, y se purificó con cromatografía HILIC-amida. El LC-MS/MS (ESI-) reveló una transición de masa $246 > 166$ indicando la pérdida de SO_3 del fenol. La síntesis permite la detección del producto metabólico principal de la actividad de la enzima SULT en la fenilefrina, como se muestra en la Tabla 2.

Adicionalmente a los compuestos y combinaciones de compuestos indicados que tienen una capacidad inhibitoria, y por lo tanto, la capacidad de aumentar la biodisponibilidad de PE (así como otros bioactivos), otros compuestos que pueden emplearse para aumentar la biodisponibilidad de bioactivos oralmente proporcionados, pueden seleccionarse de metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, (-)-Homoeriodictiol; 2,6-dimetoxipenol; 2-isopropilfenol; 2-metoxi-4-metilfenol; 2-metoxi-4-propilfenol; 4-(1,1-dimeetiletil)fenol; 4-alilfenol; 4-etilguaiacol; 4-etilfenol; alcohol anisil; hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, carvacrol; carveolo; dimeetoxibenceno; divainillina, aceites esenciales +

extractos (por ejemplo, clavo, canela, nuez moscada, romero, cítricos, vainilla, jengibre, guayaco, turmérico, semilla de uva, pimienta negra, etc.); etil p-anisaato; eugenil acetato; eugenil formato; isoeugenol (acetato, formato, o benzoato);

5 L-tirosina; metil anisato, metilfenil éter; metilfenil sufuro; O-(etoximetil)fenol; O-cresol; O-propilfenol; rsorcinol, salicilatos (amil, bencil, butil, etil, metil, etc.); timol; trans-anetole, acetal propilenglicol vainillina; acetato de vainillina, alcohol de vainillina;

10 vainillina etil éter; vainillina acetona, veratraldelhido; y xilenoles (2,6-; 2,5-; 3,4-). Otros compuestos herbales/naturales que no están en la lista GRAS/EAFUS que pueden usarse para incrementar la biodisponibilidad de los bioactivos orales provistos incluyen hesperetina;

15 eriodictionona; 5,3'-Dihidroxi-7,4'-dimetoxiflavanona; isorhamnetol; tamarixetina; siringetina; 3',7-Dimetilquercetina; y análogos de quercetina metilada y/o dehidroxilada.

Otros flavonoides que pueden usarse incluyen pero

20 no están limitados a flavonoles (tales como catechina, galocatechina, epicatechina, catechina galato, galocatechina galato, epigalocatechina, epicatechina galato, epigalocatechina galato, leucoantocianidina, y proantocianidinas), flavonas (tales como luteolina,

25 apigenina, tangeretina), flavonoles (tales como quercetina,

kaempferol, miricetina, fisetina, isorhamnetina, pachipodol, rhamnazina), flavanones (tales como hesperetina, hesperidina, eriodictiol, homoeriodictiol), flavanonoles (tales como taxifolina, dihidroquercetina, dihidrokaempferol),
5 antocianidinas (tales como antocianidina, cianidina, delfidina, malvidina, pelargonidia, peonidina, petunidina), isoflavonas (tales como genisteina, daidzeina, gliciteina), isoflavanos (tales como equol, lonchocarpane, laxiflorane), y neoflavonoides (tales como dalbergina, nivetina,
10 coutareagenina, dalbergichromena). También se pueden usar glicósidos de flavanoles, flavonoles, flavones, flavanones, flavanonoles, antocianidinas, isoflavones, isoflavanes, y neoflavonoides.

Los flavonolignanos (tales como silibina,
15 silibinina A, silibina B, silidianina, silicristina, isosilicristina, isosilibina A, isosilibina B, silibinina, silicristina, silidianina, dehidroxilibina, deoxisilicristina, deoxisilidianina, silandrina, silibinomina, silihermina y neosilihermina, siliamandina, hidnocarpina, escutelaprostina
20 A, B, C, D, E y F; hydnowightina, plstatina, salcolina A y salcolina B, rodiolino) y sus glicósidos también se pueden usar en la práctica de la invención. Los lignanos (pinoresinol, esteganacina, enterodiol, enterolactona, lariciresinol, secoisolariciresinol, matairesinol,
25 hidroximatairesinol, siringaresinol y seamina) y sus

glicósidos se incluirán. Xantonas (alfa-mangostino, beta-mangostino, gama-mangostino, garcinona, garcinona A, garcinona C, garcinona D, mangostanol, gartania) y sus glicósidos se pueden usar en la práctica de la invención.

5 Compuestos fenólicos naturales misceláneos también se pueden incluir tales como hidroximetoxi-coumarinas, hidroxichalconas, biocanina A, prunetina, cavalactonas (11-hidroxiyangonina; 11-metoxi-12-hidroxidehidrocavaina; 5-hidroxicavaina), ácido elágico, ácido rosmarínico, emodina y
10 amentoflavonas.

Aun más, compuestos inhibidores apropiados para su uso en la práctica de la invención se pueden identificar fácilmente usando ensayos de actividad enzimática. Ensayos de ejemplo se muestran a continuación:

15 SULTs: Isoformas SULT recombinantes selectivas (incluyendo 1A1, 1A3, 1B1, 2A1) están disponibles comercialmente a partir de una variedad de fuentes incluyendo Xenotech. Deberán de usarse sustratos de control apropiados; por ejemplo, 4-metilumbeliferona para SULT1A1 y 1B1; 1-naftol
20 para SULT1A3; estradiol para SULT2A1. (Pacifici y Coughtrie, 2005) Se deberán de realizar ensayos de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Cypex/Xenotech LLC). Brevemente, los sustratos se deberán de incubar a 37°C en presencia o ausencia de 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato
25 (PAPS; 20 µM) en 50 mM de amortiguador de fosfato potasio (pH

7.4) conteniendo 5 mM de cloruro de magnesio y 10 mM ditiotreitól. La concentración inicial de sustrato deberá de ser 2 μ M, con una concentración de proteína de 2.5 μ g/ml, incubando por 5 a 60 minutos. Se deberán de detener las reacciones con acetonitrilo, y analizadas por fase reversa HPLC para determinar la desaparición del sustrato de control (y/o la formación de los metabolitos), y PE (u otro bioactivo) y/o sus metabolitos deberán ser analizados.

UGTs: Isoformas UGT recombinantes seleccionadas (incluyendo 1A1, 1A6, 1A9) están comercialmente disponibles a partir de una variedad de fuentes incluyendo BD Biosciences. Los sustratos de control apropiados deberán de usarse; por ejemplo, estradiol, 1-naftol, y propofol deberán de usarse como sustratos de control para UGT1A1, 1A6 y 1A9, respectivamente. (Court, 2005) Se deberán de realizar determinaciones en amortiguador Tris-HCl (50 mM; pH 7.5) conteniendo cloruro de magnesio 8mM, alamecicina 25 μ g/ml, incubado a 37°C en la presencia o ausencia de 2mM uridina 5'-difosfo-ácido glucurónico (UDPGA). La concentración inicial del sustrato deberá de ser 1 μ M, con una concentración de proteína de 200 μ g/ml, incubando por 5 a 60 minutos.

MAOs: Las isoformas MAO recombinantes (A y B) están comercialmente disponibles a partir de una variedad de fuentes incluyendo BD Biosciences. Los sustratos de control apropiados deberán de usarse; por ejemplo, kinuramina es un

sustrato de ambas isoformas, formando un producto fluorescente por deaminación oxidativa. (Herraiz y Chaparro, 2006) Se deberán de realizar determinaciones en 100 mM de amortiguador fosfato potasio (pH 7.4), incubado a 37°C. Las
5 concentraciones de sustrato iniciales deberán de ser 1 μ M, con una concentración de proteína de 50 μ g/ml, incubando por 5 a 60 minutos.

Mientras que los datos son particularmente convincentes en términos de mostrar que ciertos compuestos
10 inhibidores o combinaciones de compuestos pueden prevenir el metabolismo de fenilefina, la invención puede ser practicada con una variedad de otros bioactivos incluyendo los siguientes: albuterol, raloxifeno, estradiol, estradiol etinilo, terbutalina, etilefrina, sinefrina, octopamina,
15 resveratrol, pterostilbeno, magnolol, mangiferina, puerarina, resveratrol, ácido salvianólico A, rascetona (a.k.a. "cetona de frambuesa"), tirosol, honokiol, marsupsina, irigenina, éster fenetilo de ácido caféico (cafeato de feniletil; "CAPE"), y nimbidiol.

20 Clínicamente, los inhibidores utilizados en la práctica de la invención son preferentemente aceptables para instituciones regulatorias (tales como la FDA) y sin efectos secundarios. Por ejemplo, la dosis diaria aceptable de eugenol, etil vainillina, y vainillina es 2.5, 3.0 y 10
25 mg/kg/día, respectivamente (Fenaroli, 2010). Como otro

ejemplo, el pterostilbeno está aprobado por la FDA como un compuesto GRAS en dosis de 30 mg/kg/día. La quercetina es una sustancia GRAS la cual es también comercializada como un complemento dietético en dosis que alcanzan los 500 mg/día, mientras que el resveratrol y la curcumina como complementos dietéticos se usan en dosis de 250 mg o 500 mg/día, respectivamente. El propilparabeno está aprobado por la FDA como un aditivo alimenticio antioxidante/conservador en cantidades de 0.1% p/p contenido de grasa en la comida, por lo que dosis individuales en exceso de 10 mg se espera que sean permisibles. Las dosis de cada inhibidor se espera que sean tales que cuando se disuelvan en una concentración de fluido GI (~250 ml) estarán entre 10-3000 μM : dosis mínima = 2.5 μmol (0.25 a 0.75 mg); dosis máxima = 750 μmol (75 a 225 mg), asumiendo pesos moleculares aproximado de inhibidores en el rango de 100 a 300 Daltones. Los ingredientes bioactivos serán dosificados en el rango de 0.5 a 200 mg, dependiendo del compuesto y la aplicación terapéutica.

Muchos compuestos fenólicos naturales tienen una biodisponibilidad muy baja, por lo que seguido fallan en resultar en beneficios clínicos. La presente tecnología permitirá que las actividades biológicas de muchos compuestos fenólicos naturales, se realicen inhibiendo su metabolismo presistémico, mejorando por lo tanto, su biodisponibilidad oral. Los ejemplos de utilidades clínicas incluirán diabetes

(especialmente diabetes y diabetes tipo 2), enfermedades del corazón (incluyendo hiperlipidemia), enfermedades del hígado (incluyendo cholestasis y hepatoprotección), obesidad, síndrome metabólico, varios tipos de cáncer, enfermedades 5 inflamatorias (incluyendo artritis), y actividades anti-edad (antioxidantes).

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Inhibición *In Vitro* de Sulfatación de Fenilefrina 10 (PE) por Compuestos Dietéticos Fenólicos.

Antecedentes. Este estudio *in vitro* busca investigar la factibilidad de inhibir la sulfatación presistémica del PE.

Métodos. Los compuestos fenólicos se seleccionaron de la lista "GRAS" de la FDA, de aditivos alimenticios aprobados, o 15 complementos dietéticos. Las células LS180 se usaron como un modelo para probar el efecto de estos compuestos fenólicos en la sulfatación presistémica del PE. Las células se incubaron en 0.5 ml de medio con PE (50 μ M) $\pm$ inhibidor (100 μ M) por la noche. Se recolectó amortiguador extracelular y se extrajeron 20 células con metanol. El PE se determinó con HPLC de fase reversa con detección de fluorescencia. La formación de sulfato de PE se analizó por LC-MS/MS. Los resultados (n=3 por grupo) se analizaron por ANOVA unidireccional con la post prueba de Dunnett ($p < 0.05$; Prism 5).

25 **Resultados.** El grado de desaparición de PE (control =

503±127 pmol/hr) fue significativamente decreciente ($p<0.05$) a lo siguiente (media±SD, como % de control); curcumina 24±24% guaiacol 51±14%, isoeugenol 74±8%, pterostilbeno 71±7%, resveratrol 14±48%, zingerona 52±25%, y las combinaciones de eugenol+propilparabeno 43±15%, vainillina+propilparabeno 37±19%, eugenol+propilparabeno+vainillina+ácido ascórbico 31±19%, eugenol+vainillina 58±36%, y pterostilbeno+zingerona 37±12%. Las combinaciones de curcumina+resveratrol y curcumina+pterostilbeno+resveratrol+zingerona casi inhibieron completamente la desaparición de PE. Correspondientemente, la formación de sulfato-PE se inhibió por guaiacol a 33±7% (control = 100%; 6650±260 $\mu\text{V}\cdot\text{s}$) y por pterostilbeno+zingerona a 28±4%. Las combinaciones de curcumina+resveratrol y curcumina+pterostilbeno+resveratrol+zingerona inhibieron $\geq 99\%$ de la formación de sulfato-PE. Sin embargo, cuando el propil galato, vainillina, o eugenol se usaron solos, no tuvieron ningún efecto significativo en la desaparición de PE, sugiriendo una sinergia cuando la vainillina o eugenol se usaron con otros compuestos.

Conclusión. Diversos compuestos y combinaciones, incluyendo el resveratrol, inhibieron la sulfatación presistémica del PE y pueden mejorar su biodisponibilidad oral.

Ejemplo 2.

El resveratrol (RES; 25 μ M) se incubó con células LS180 por 4 horas (como se describió en el Ejemplo 1) en la ausencia o presencia de los inhibidores (100 μ M) listados abajo. Los compuestos marcados con un asterisco indican una inhibición significativa del metabolismo de resveratrol (desaparición) comparado con controles en la ausencia de los inhibidores. El metilparabeno y el etil vainillina mostraron el grado más grande de inhibición del metabolismo de resveratrol, mientras que el ácido cinámico, la piperina, eugenol, vainillina, propilgalato, y propilparabeno también mostraron una inhibición significativa.

Tabla 3: Grado de Desaparición de Resveratrol con Compuestos Dietéticos Fenólicos.

Compuesto	Grado de Desaparición de RES (como % de control)	SD	Tiempo de Incubación (hr)
*metilparabeno	0.4%	n/a	4
*etilvainillina	8.1%	377.0%	4
*ácido cinámico	16.3%	63.8%	4
*piperina	26.4%	67.6%	4
*eugenol	38.3%	25.8%	4
*vainillina	44.8%	16.6%	4
*propil galato	51.2%	14.5%	4
*propilparabeno	57.8%	20.1%	4
*ácido sinápico	86.1%	11.7%	4
zingerona	83.7%	40.9%	4
ácido caféico	91.1%	9.3%	4
ácido ferúlico	100.2%	37.9%	4
ácido vainillínico	102.9%	37.4%	4

Ejemplo 3.

El 2-metoxiestradiol (2-ME; 10 μ M) se incubó con células LS180 por 4 horas (como se describió arriba) en la ausencia o presencia de los inhibidores (100 μ M) listados arriba. Los compuestos marcados con un asterisco indican una inhibición significativa del metabolismo de 2-metoxiestradiol (desaparición) comparado con los controles en la ausencia de los inhibidores. Se observó una inhibición significativa del metabolismo 2ME con eugenol, vainillina, propil galato, y propilparabeno.

Tabla 4: Grado de Desaparición de 2-Metoxiestradiol con Compuestos Dietéticos Fenólicos.

Compuesto	Grado de Desaparición de 2-ME (como % de control)	SD	Tiempo de Incubación (hr)
*eugenol	21.2%	54.8%	1
*eugenol	33.9%	26.9%	1
*vainillina	39.45	21.4%	1
*propil galato	42.8%	24.7%	1
*propil galato	50.4%	14.1%	1
*vainillina	51.2%	14.5%	1
*propilparabeno	51.7%	20.6%	1
*propilparabeno	57.7%	13.7%	1
cinamaldehído	87.6%	13.1%	1
cinamaldehído	93.9%	9.0%	1
*ácido sinápico	88.1%	10.4%	1
ácido caféico	93.3%	10.0%	1
ácido vainillínico	99.1%	7.9%	1
ácido gálico	101.5%	10.8%	1
ácido ferúlico	101.7%	10.2%	1

Ejemplo 4.

Los compuestos se incubaron con células LS180 como se describió arriba, en la ausencia o presencia de combinaciones A o B o resveratrol de tratamiento de
5 inhibidor. La combinación A comprende quercetina 50 μM , etil vainillina 25 μM , isoeugenol 25 μM , y propilparabeno 25 μM ; la combinación B comprende 25 μM de cada uno de resveratrol, curcumina, zingerona, y pterostilbeno; y el tercer tratamiento es resveratrol 100 μM . Los compuestos, sus
10 concentraciones, y tiempos de incubación fueron 4-metilumbeliferrona (1 μM ; 1.5 hrs.; Figura 2A), 1-naftol (1 μM , 0.5 hrs; Figura 2B), cetonas de frambuesa (2.5 μM , 15 hrs.; Figura 2C), pinoresinol (1 μM , 1.5 hrs.; Figura 2D), magnolol (1 μM , 1.5 hrs.; Figura 2E), y α -mangostino (1 μM ,
15 1.5 hrs.; Figura 2F). Para el control de cualquier efecto de los inhibidores en la estabilidad de los compuestos, se incubaron soluciones carentes de células LS180, bajo las mismas condiciones y se usaron para corregir para las concentraciones esperadas de los compuestos en la ausencia
20 del metabolismo. Los ejemplos se analizaron por HPLC de fase reversa con detección ultravioleta y/o fluorescencia, los resultados se compararon por medio de ANOVA unidireccional con post prueba de Dunnett. Las figuras 2A-2F muestran que las células LS180 pudieron metabolizar >50% de los
25 compuestos, en ausencia de algún tratamiento de inhibidor

(controles). Los datos muestran que la combinación A fue el tratamiento más efectivo para inhibir el metabolismo de 4-metilumbeliferona, 1-naftol, pinoresinol, magnolol, y α -mangostino, mientras que la combinación B fue la más efectiva para inhibir el metabolismo de la cetona de frambuesa.

Los compuestos tales como cetona de frambuesa, pinoresinol, magnolol, y α -mangostino tienen actividades biológicas preclínicas que pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades tales como hiperlipidemia, diabetes, obesidad, cáncer, e inflamación. Sin embargo, estos compuestos también tienen una biodisponibilidad oral muy baja debido al metabolismo presistémico, el cual enmascara su utilidad clínica. Nuestros datos muestran que las combinaciones de inhibidor descritas en la presente, pueden decrecer el metabolismo intestinal de compuestos fenólicos seleccionados. Estos compuestos naturales fenólicos, cuando se utilizan con nuestras combinaciones inhibidoras para mejorar su biodisponibilidad oral, pueden usarse más efectivamente para alcanzar un beneficio clínico.

Ejemplo 5.

La silibina (20 μ M) y la sal hemisulfatada de albuterol (20 μ M) se incubaron por 15 horas con células LS180 como se describió en el Ejemplo 4, en la presencia o ausencia de la

combinación A. El metabolismo de albuterol fue significativamente inhibido por la combinación A ($p < 0.05$). La aparición de un metabolito desconocido de silibina fue significativamente inhibido por la combinación A ($p < 0.05$).

5

Referencias:

- Amidon GL, Lennernas H, Shah VP y Crison JR (1995) A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* **12**:413-420.
- Burdock GA (2005) Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients. 6th Edition, CRC Pres, New York.
- Chen G, Zhang D, Jing N, Yin S, Falany CN y Radominska-Pandya A (2003) Human gastrointestinal sulfotransferases: identification and distribution. *Toxicol Appl Pharmacol* **187**: 186-197.
- Court MH (2005) Isoform-selective probe substrates for in vitro studies of human UDP-glucuronosyltransferases. *Methods Enzymol* **400**:104-116.
- Hengstmann JH y Goronzy J (1982) Pharmacokinetics of 3H-phenylephrine in man. *Eur J Clin Pharmacol* **21**:335-341.
- Herraiz T y Chaparro C (2006) Human monoamine oxidase enzyme inhibition by coffee and beta-carbolines norharman and Harman isolated from coffee. *Life Sci* **78**: 795-802.
- Kanfer I, Dowse R y Vuma V (1993) Pharmacokinetics of oral

decongestants. *Pharmacotherapy* **13**: 116S-128; discusión 143S-146S.

Mizuma T (2008) Assessment of presystemic and systemic intestinal availability of orally administered drugs using in vitro and in vivo data in humans: intestinal sulfation metabolism impacts presystemic availability much more than systemic availability of salbutamol, SULT1A3 substrate. *J Pharm Sci* **97**:5471-5476.

Mizuma T, Kawashima K, Sakai S, Sakaguchi S y Hayashi M (2005) Differentiation of organ availability by sequential and simultaneous analyses: intestinal conjugative metabolism impacts on intestinal availability in humans. *J Pharm Sci* **94**:571-575.

Pacifici GM y Coughtrie MW (2005) *Human Cytosolic Sulfotransferases*. CRC Press: Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL.

Pearson PG y Wienkers LC (2009) *Handbook of Drug Metabolism*. Informa Healthcare, New York.

Riches Z, Stanley EL, Bloomer JC y Coughtrie MWH (2009) Quantitative Evaluation of the Expression and Activity of Five Major Sulfotransferases (SULTs) in Human Tissues: The SULT "Pie". *Drug Metab Dispos* **37**: 2255-2261

Stockis A, Deroubaix X, Jeanbaptiste B, Lins R, Allemon AM y Laufen H (1995) Relative bioavailability of carbinoxamine and phenylephrine from a retard capsule after single and repeated

dose administration in health subjects. *Arzneimittelforschung*
45: 1009-1012.

Wu CY y Benet LZ (2005) Predicting drug disposition via
application of BCS: transport/absorption/elimination
5 interplay and development of a biopharmaceutics drug
disposition classification system. *Pharm Res* **22**:11-23.

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un método para proporcionar oralmente un bioactivo a un sujeto en necesidad del mismo, para mejorar la biodisponibilidad de dicho bioactivo, que comprende la etapa de proporcionar oralmente a un sujeto dicho reactivo en combinación con uno o más inhibidores de uno o más sulfotransferasa (SULTs).

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende proporcionar a dicho sujeto con uno o más inhibidores de oxidasas de monoamina (MAOs).

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende proporcionar a dicho sujeto con uno o más inhibidores de transferasas de difosfato de glucoronisilo uridina (UGTs).

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el bioactivo es fenilefrina.

5. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el bioactivo es fenilefrina.

6. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el bioactivo es fenilefrina.

7. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho uno o más inhibidores de SULTs, inhiben a SULT 1A3.

8. Un método para proporcionar oralmente fenilefrina a un sujeto en necesidad de la misma, lo cual mejora la biodisponibilidad de fenilefrina, que comprende la etapa de proporcionar, para administración oral, la fenilefrina a dicho sujeto en combinación con uno o más fenoles o chatecoles alquilados.

9. El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque dichos fenoles o chatecoles alquilados se seleccionan de guaiacol, isoeugenol, eugenol, zingerona, vainillina, etil vainillina, curcumina, y piperina.

10. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque dicha etapa de proporcionar incluye la administración oral de uno o más compuestos fenólicos que no son chatecoles alquilados.

11. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque dichos uno o más compuestos fenólicos incluyen trans-resveratrol, trans-pterostilbeno, propil parabeno, metil parabeno, quercetina, y éster feniléter de ácido caféico.

12. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque la etapa de proporcionar incluye la administración oral de vitamina C.

13. Una forma de dosis oral de fenilefrina, caracterizada porque comprende fenilefrina y una o más de

curcumina, reserveratrol, y éster feniletil de ácido caféico.

14. Una forma de dosis oral de fenilefrina, caracterizada porque comprende fenilefrina, propil parabeno y uno o más de vainillina y eugenol.

5 15. Una forma de dosis oral de fenilefrina, caracterizada porque comprende fenilefrina, y uno o más de quercetina, etil vainillina, isoeugenol, propil parabeno, guaiacol, pterostilbeno, y zingerona.

16. Una forma de dosis oral de fenilefrina, 10 caracterizada porque comprende fenilefrina, y uno o más de eugenol, propil parabeno, vainillina y ácido ascórbico.

17. Una forma de dosis oral de fenilefrina, caracterizada porque comprende fenilefrina, y una combinación de curcumina, pterostilbeno, resveratrol, y zingerona.

15 18. Una forma de dosis oral de fenilefrina, caracterizada porque comprende fenilefrina, pterostilbeno y zingerona.

19. Un método para proporcionar oralmente un bioactivo a un sujeto en necesidad del mismo para mejorar la 20 biodisponibilidad de dicho bioactivo, caracterizado porque comprende la etapa de proporcionar oralmente a dicho sujeto, dicho bioactivo en combinación con uno o más inhibidores seleccionados del grupo que comprende sulfotransferasas (SULTs), glucouronosiltransferasas (UGTs), miembros de la 25 familia citocromo P450 (CYP), catecol-O-metiltransferasas

(COMTs), y oxidasas de monoamina (MAOs).

20. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque los bioactivos se seleccionan del grupo que consiste de fenilefrina, albuterol, 2-
5 metoxiestraadiol, silibina, cetona de frambuesa, pinosresinol, magnolol, α -mangostino, resveratrol, raloxifenasa, estradiol, etinil estradiol, terbutalina, etilefrina, sinefrina, octopamina, pterostilbeno, magniferina, puerarina, ácido salvianólico A, tirosol, honokiol, marsupsin, irigenina,
10 éster fenetil de ácido caféico (CAPE), nimbidiol, curcumina, pterostilbeno, resveratrol, y zingerona, y combinaciones de los mismos.

21. Una composición de dosis oral, caracterizada porque comprende:

15 uno o más bioactivos seleccionados del grupo que consiste de fenilefrina, pinosresinol, magnolol, rascetona, α -mangostino, silibino, albuterol, resveratrol, 2-metoxiestradiol; y

20 uno o más inhibidores enzimáticos seleccionados del grupo que consiste de quercetina, vainillina, etil vainillina, eugenol, isoeugenol, metilparabeno, propilparabeno, propil galato, naringina, ácido ascórbico, pterostilbeno, resveratrol, zingerona, guaiacol, piperina, curcumina, y éster feniletil de ácido caféico (CAPE).

25 22. Una composición de dosis oral caracterizada

porque los inhibidores enzimáticos incluyen una combinación de quercetina, etil vainillina, isoeugenol, y propilparabeno.

23. Una composición de dosis oral caracterizada porque los inhibidores enzimáticos incluyen una combinación
5 de resveratrol, curcumina, zingerona y pterostilbeno.

24. Una composición de dosis oral de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque uno o más bioactivos están presentes en una dosis en el rango de 0.1 mg a 200 mg, y dicho uno o más inhibidores enzimáticos están
10 presentes en una dosis en el rango de 0.25 mg a 225 mg.

15

20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

El metabolismo presistémico en el intestino de bioactivos tales como fenilefrina se evita mediante la
5 administración a un sujeto (humano o animal) del bioactivo (por ejemplo, fenilefrina) en combinación con uno o más inhibidores de sulfatación (por ejemplo, enzimas sulfotransferasa, aka SULTs). Esto también se puede mejorar mediante la coadministración de inhibidores de oxidasas de
10 monoamina, aka MAOs, y transferasas de difosfato de glucoronisil uridina, aka UGTs. Preferentemente los inhibidores son compuestos GRAS. El uno o más compuestos inhibidores, inhiben las enzimas responsables del rápido metabolismo presistémico, de esta manera permitiendo que los
15 bioactivos (por ejemplo, fenilefrina) sean más fácilmente absorbidos intactos dentro del sistema circulatorio.

Síntesis de Fenilefrina 3-O-Sulfato

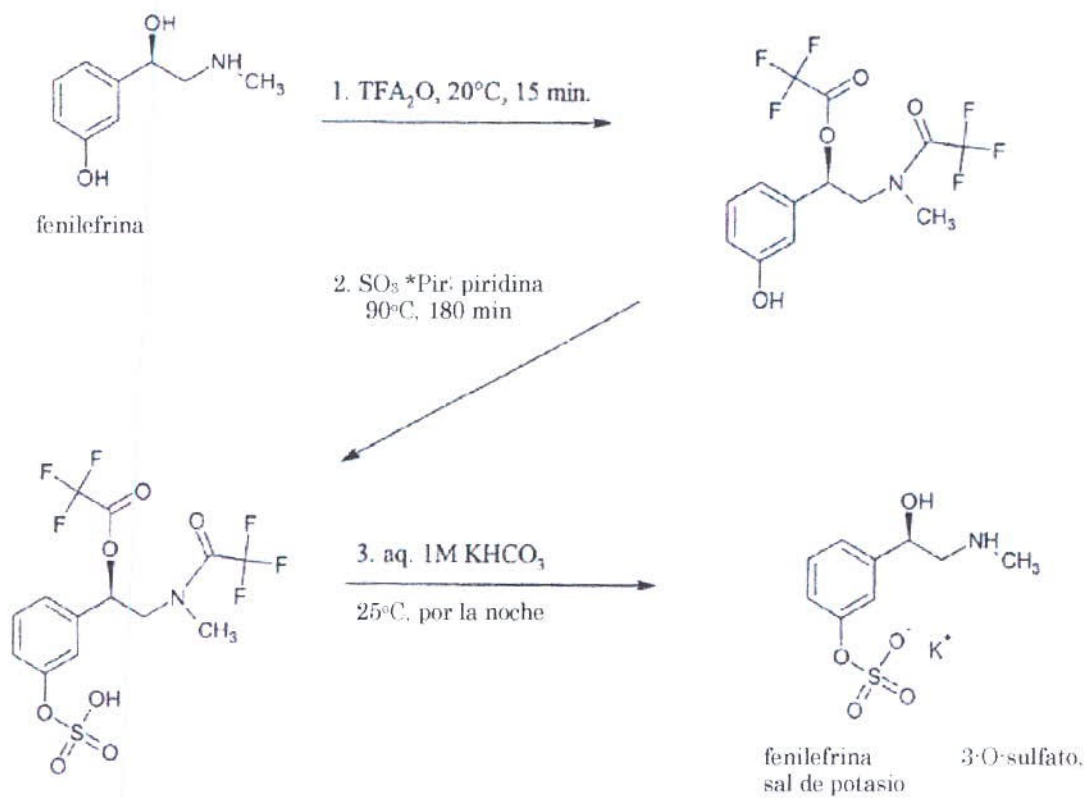


Figura 1

Figura 2A. Inhibición del Metabolismo de 4-Metilumbeliferona

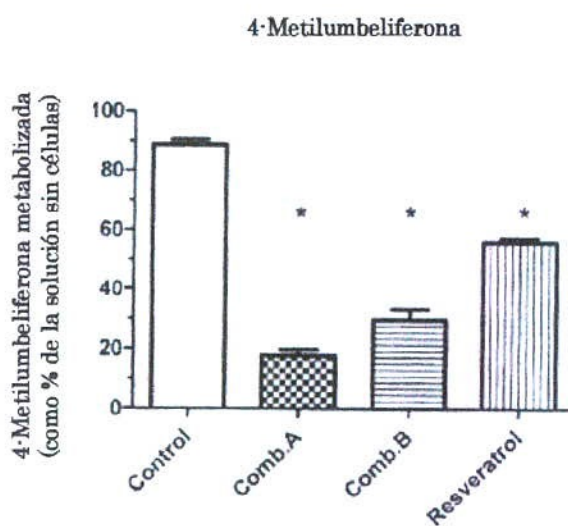
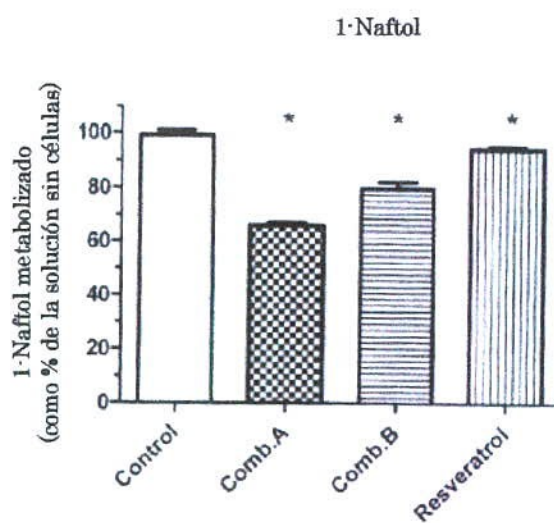


Figura 2B. Inhibición del Metabolismo de 1-Naftol



3/4

Figura 2C. Inhibición del Metabolismo de Cetona de Frambuesa

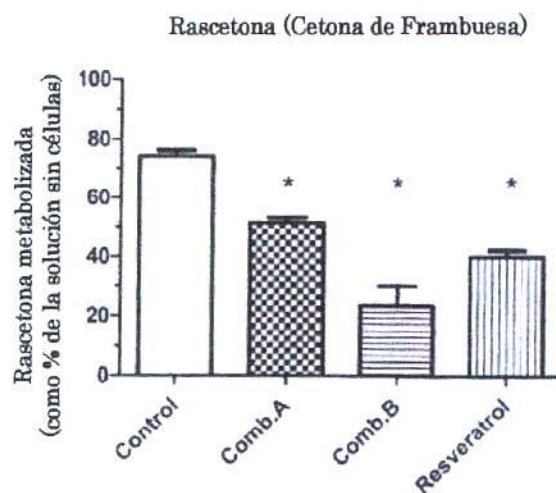


Figura 2D. Inhibición del Metabolismo de Pinoresinol

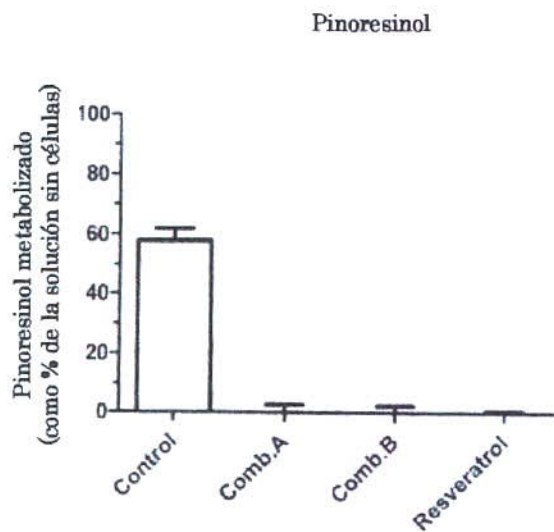
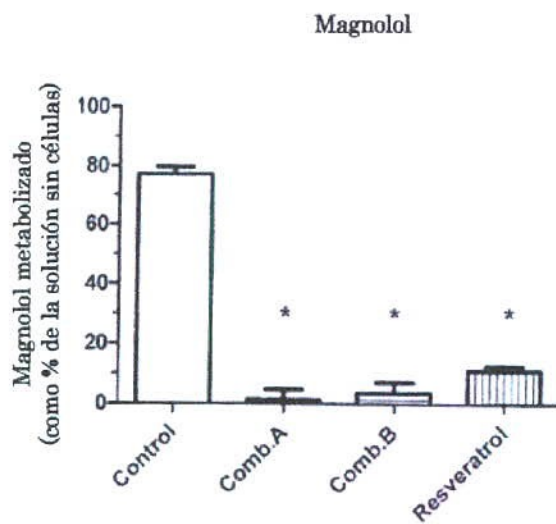


Figura 2E. Inhibición del Metabolismo de Magnolol

Figura 2F. Inhibición del Metabolismo de α -Mangostino