

COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN QUINONA Y/O QUINOL Y MÉTODOS DE PREPARACIONES Y USO DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5

La presente solicitud reivindica prioridad con respecto a la solicitud provisional estadounidense n.º 62/915,649, presentada el 16 de octubre de 2019, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

10 CAMPO

Las modalidades que se describen en la presente: se dirigen a composiciones de quinonas y/o quinoles, tales como, de modo no taxativo, ubiquinona y/o ubiquinol, vitamina E quinona y/o vitamina E quinol, vitamina K quinona y/o vitamina K quinol y pirroloquinolina quinona y/o
15 pirroloquinolina quinol, y métodos de preparaciones y uso de los mismos. Las modalidades que se describen en la presente también se dirigen a composiciones de formas reducidas de curcuminóide y métodos de preparaciones y uso de los mismos.

ANTECEDENTES

20

“Quinona” y “quinol” se refieren a benzo-dicetona y benzo-diol, respectivamente. La coenzima Q es una forma de quinona y se denomina CoQ10, Co-enzima 10, Coenzima Q10, ubidecarenona y ubiquinona, todos adoptan la sustancia química 2-[(2E,6E,10E,14E,18E,22E,26E,30E,34E)-3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-decametil-tetraconta-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decaenil]-5,6-
25 dimetoxi-3-metilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona. Ubiquinol es el estado reducido de ubiquinona que es el estado oxidado de ubiquinol. La ubiquinona, también conocida como Coenzima Q10 (CAS 303-98-0; C₅₉H₉₀O₄; MW~863) es un polvo amarillo anaranjado con un punto de fusión (“PF”) entre 48-52°C y el ubiquinol (CAS 992-78-9; C₅₉H₉₂O₄; peso molecular: 865) es un polvo amarillo crema con un PF entre 45-47 °C. El “deca” o “10” se refiere a las diez unidades de
30 isoprenilo repetitivas en la cola de hidrocarburos insaturada (cadena lateral) de ambos isómeros. La ubiquinona y el ubiquinol son análogos químicamente unidos a excepción de sus especies de oxidación-reducción. En adelante, el ubiquinol será designado “CoQnol” y la ubiquinona será

designada “CoQone”, y cuando no sea necesaria la especiación (y los dos pueden significar “CoQone” y “CoQnol”), será designado “CoQ”.

La CoQ10 fue descubierta por Frederick Crane en 1957 en la Universidad de Wisconsin, Madison (Crane, 1957). El Dr. Crane primero nombró este compuesto “CoenzimaQ-275” dado que este reestableció una actividad enzimática mitocondrial (de ahí coenzima), tenía un resto de quinona (de ahí Q) y se absorbía a 275nm (de ahí 275). Él volvió a nombrar este compuesto “CoenzimaQ10” cuando descubrió que su cadena lateral tenía 10 unidades de isopreno (de ahí 10) (Passwater, 2007). Hoy en día CoQ10 tiene numerosas funciones predominantes que, entre otras cosas, garantizaron el premio Nobel de 1978 a Peter Mitchell por su descubrimiento mecanicista de la síntesis de ATP que involucró el par redox CoQnol-CoQone (Mitchell, 1978). Varios de los beneficios de la CoQ10 han sido publicados en dos libros fáciles de leer (Barry, 2010 y Lund, 2014) y un resumen en línea (Semeco, 2017 y sus referencias). Cada una de las referencias citadas se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

CoQ10 no es una verdadera enzima, pero actúa como un cofactor para asistir en la función catalítica de una proteína enzimática. En la célula (a nivel intracelular en la mitocondria) CoQnol es parte de la cadena de transporte de electrones lo que permite la respiración celular aeróbica para producir ATP: la energía liberada de la energía de mamífero. En los seres humanos, dicha respiración aeróbica constituye el 95 % de la producción de energía, particularmente importante en órganos oscuros (corazón, hígado, riñón, páncreas, músculos, tiroides, etc.) donde la demanda de energía es mayor. Debido a su presencia, CoQ10 es “predominante” en varios tejidos y células. CoQnol es necesaria para todos los seres humanos dado que alrededor del 90 % de la CoQ que se halla en la sangre es CoQnol. También es verdad que el par redox CoQone-CoQnol se usa indistintamente en el cuerpo humano. Sin embargo, existen necesidades específicas particularmente adecuadas para un individuo o un animal que necesita el estado reducido CoQnol. Por ejemplo, esto aplica para individuos mayores y personas con: a) conversión CoQone-a-CoQnol deficiente; b) deficiencia en la producción de la enzima dependiente de la proteína NAD[P]H que provoca esta reducción; c) deficiencia en la biosíntesis de CoQ10; d) demanda tisular aumentada debido a la consecuencia de la enfermedad; e) enfermedades relacionadas con la mitocondria; f) biosíntesis de CoQ deficiente debido a medicamentos (por ejemplo, estatinas). Los métodos actualmente disponibles para preparar CoQnol a partir de CoQone son limitados. Por lo tanto, existe una necesidad para nuevos métodos para preparar

dichos compuestos. Las modalidades proporcionadas en la presente satisfacen estas necesidades, así como otras.

COMPENDIO DE LAS MODALIDADES

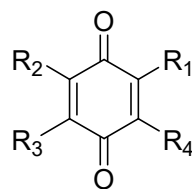
5

En algunas modalidades, se proporcionan las composiciones de quinonas y/o quinoles. La composición comprende quinona y/o quinol, que pueden tener, por ejemplo, una fórmula como se describe en la presente. En algunas modalidades, los métodos de preparación de las composiciones y quinoles se proporcionan como se describe en la presente. En algunas modalidades, las formulaciones de la composición se proporcionan como se describe en la presente. En algunas modalidades, se proporcionan los métodos para tratar, mejorar, prevenir o reverter las afecciones de la salud o médicas que se describen en la presente.

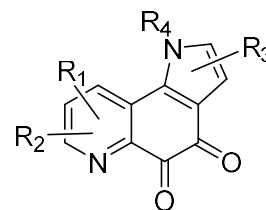
En algunas modalidades, la composición es una composición que comprende:

15

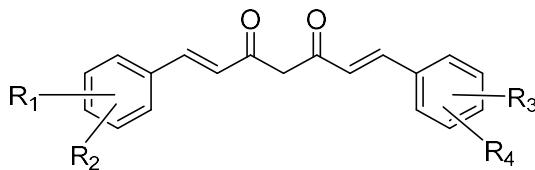
el Compuesto A que tiene la fórmula de



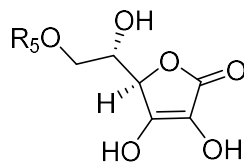
Fórmula I,



Fórmula VII, o



Fórmula VIII;



el Compuesto B que tiene la fórmula de

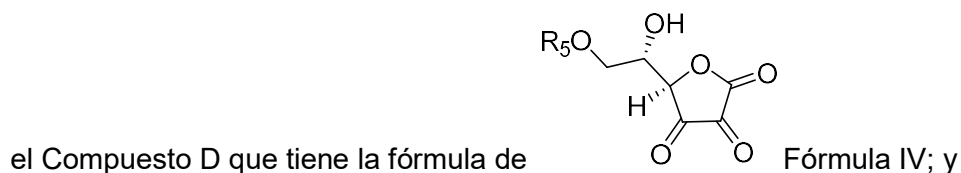
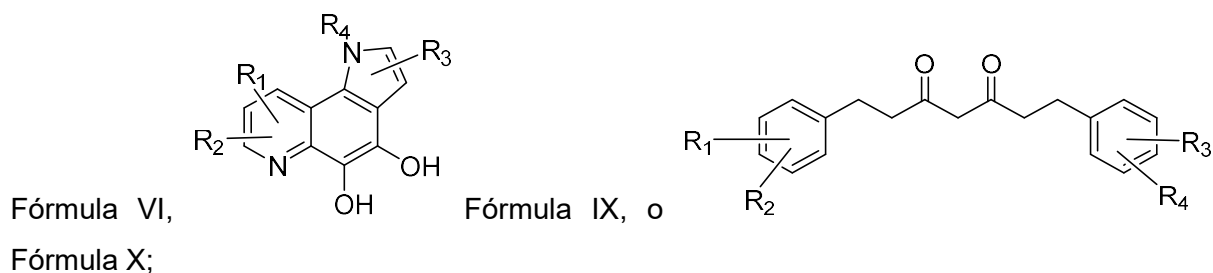
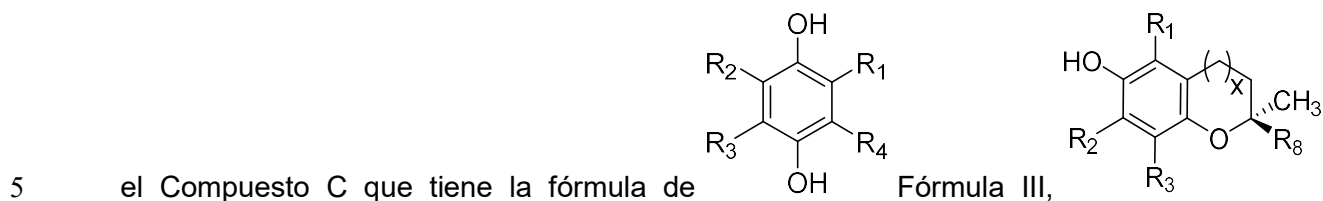
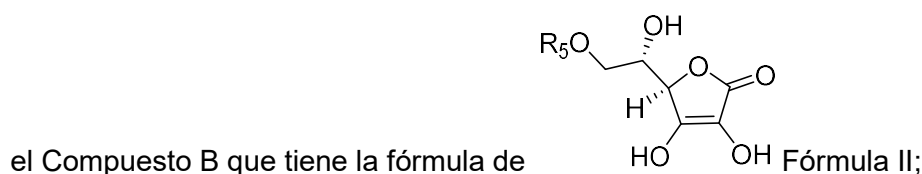
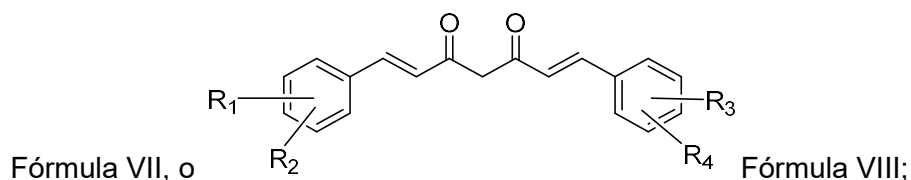
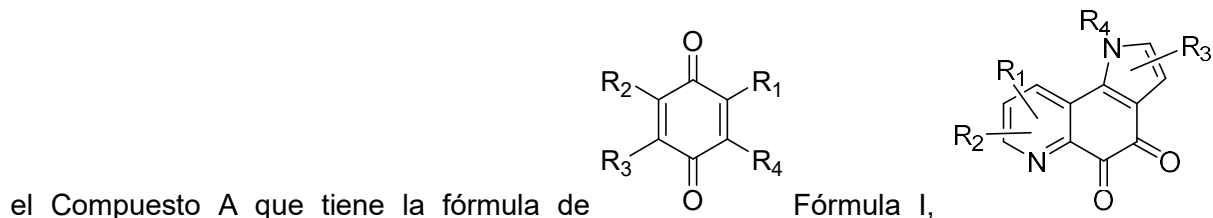
Fórmula II; y

opcionalmente un disolvente no tóxico, en donde el disolvente puede estar libre de etanol o no es etanol,

20

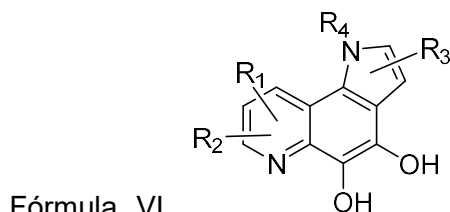
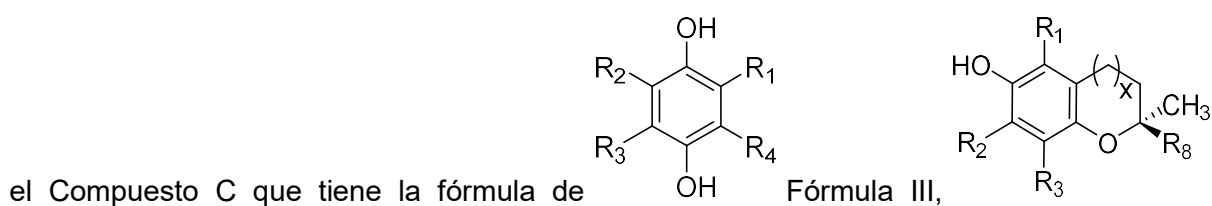
en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₈ son como se proporcionan en la presente y, por ejemplo, pueden seleccionarse de grupos respectivos de restos químicos que se describen en la presente. También se proporcionan procesos para preparar estas composiciones y compuestos que se describen en la presente.

En algunas modalidades, la composición es una composición que comprende:



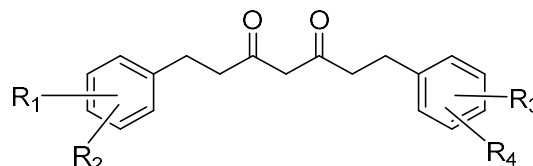
10 opcionalmente un disolvente, en donde el disolvente está libre de etanol o no es etanol;
 en donde x, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₈ son como se proporcionan en la presente y, por ejemplo, pueden seleccionarse de grupos respectivos de restos químicos que se describen en la presente. También se proporcionan procesos para preparar estas composiciones y compuestos que se describen en la presente.

15 En algunas modalidades, la composición es una composición que comprende:

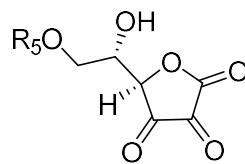


Fórmula X;

Fórmula IX, o



el Compuesto D que tiene la fórmula de



Fórmula IV; y

opcionalmente un disolvente no tóxico, en donde el disolvente está libre de etanol o no es etanol,

en donde x, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₈ son como se proporcionan en la presente y, por ejemplo, pueden seleccionarse de grupos respectivos de restos químicos que se describen en la presente. También se proporcionan procesos para preparar composiciones y compuestos que se describen en la presente.

En algunas modalidades, las composiciones pueden presentarse en cualquier forma tales como las formas adecuadas para uso oral o administración oral también se proporcionan en la presente. En algunas modalidades, la forma es un gel blando, una cápsula, cápsula con relleno líquido de 2 piezas, una barra, confituras, chocolate, un polvo, una suspensión oral, un comprimido, una píldora, una cáscara dura, una trufa, un ganache, un ganache de trufa, un chicle o una forma masticable. En algunas modalidades, los métodos para producir las composiciones comprenden además formar la composición en un gel blando, una cápsula, cápsula con relleno líquido de 2 piezas, una barra, confituras, chocolate, un polvo, una suspensión oral, un comprimido, una píldora, una cáscara dura, una trufa, un ganache, un ganache de trufa, un chicle o una forma masticable.

En algunas modalidades, también se proporcionan los métodos para tratar, mejorar, prevenir o revertir la salud o las afecciones médicas que comprenden administrar a un sujeto las

composiciones que se describen en la presente. En algunas modalidades, también se proporcionan en la presente las composiciones que se describen en la presente para uso en el tratamiento, mejora, prevención o retroceso de las afecciones de la salud o médicas. En algunas modalidades, también se proporcionan usos de las composiciones que se describen en la presente en la fabricación de una formulación para el tratamiento, mejora, prevención o regresión de las afecciones médicas o de la salud que se describen en la presente. En algunas modalidades, la afección es una eliminación de CoQ10 inducida por estatinas, función cardíaca, mineralización ósea, crecimiento de osteofitos articulares, un cálculo biliar o renal, calcificación arterial, miopatía inducida por estatinas, demencia inducida por fármacos anticoagulantes, miogénesis, sarcopenia, caquexia inducida por cáncer, fibromialgia, síntesis metabólica general de proteínas, CoQ10 o vitamina K2, función mitocondrial o reproducción, regeneración neurológica, baja energía, fatiga, falta de energía, hígado graso no alcohólico y similares. En algunas modalidades, también se proporcionan métodos o usos de las composiciones que se describen en la presente para mejorar la biodisponibilidad y bioaccesibilidad de los compuestos en las composiciones y aumentar la absorción de una composición dermatológica en la superficie endotelial o interna de la piel.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1: espectro de absorción de UV de CoQone y CoQnol de Grammel y Ghosh (Journal of Bacteriology, American Society for Microbiology, Julio 2008, 2008).

Figura 2: utilidad de GG en la síntesis de proteínas sistémica de Marcuzzi et ál. y Campia, et ál. (International journal of molecular sciences. 2016;17(3):365; British journal of pharmacology. 2009, 158(7):1777-86).

Figura 3: tasa de conversión de CoQnol durante un período de alrededor de 20 días en una relación CoQ:AP:GG fija de alrededor de 4:2:4

Figura 4: tasa de conversión de CoQnol durante un período de alrededor de 10 días con una adición gradual de AP en una relación fija de CoQ (ambos CoQnol y CoQone) respecto a GG.

Figura 5: tasa de pérdida de CoQ durante un período de 10 días a alrededor de 50-55°C en una relación inicial fija de CoQ:AP:GG de alrededor de 1:1:1

Figura 6: tasa de conversión de CoQnol durante un período de alrededor 21 días en la mezcla de CoQone y AP solo a temperaturas elevadas.

- 5 Figura 7: Comparación de las tasas de conversión de CoQnol en dos gases inertes diferentes: nitrógeno y argón.

DESCRIPCIÓN DE MODALIDADES

- 10 Se proporcionan en la presente métodos para preparar quinol a partir de quinona, tales como, de modo no taxativo, ubiquinol a partir de ubiquinona, vitamina E quinol a partir de vitamina E quinona, vitamina K quinol a partir de vitamina K, menaquinoles a partir de menaquinonas y pirroloquinolina quinol a partir de pirroloquinolina quinona. También se proporcionan en la presente métodos para preparar quinol a partir de quinona, que puede utilizarse, por ejemplo,
15 para preparar formas reducidas de curcuminoide.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece las modalidades divulgadas.

20

Tal como se usa en la presente, los términos “un” o “una” significan “al menos uno” o “uno o más” a menos que el contexto claramente especifique de otro modo.

- 25 Tal como se usa en la presente, el término “alrededor de” significa que el valor numérico es aproximado y pequeñas variaciones no afectarían significativamente la práctica de las modalidades descritas. Cuando se usa una limitación numérica, a menos que el contexto indique de otro modo, “alrededor de” significa que el valor numérico puede variar $\pm 10\%$ y permanecer dentro del alcance de las modalidades descritas.

- 30 Tal como se usa en la presente, el término “absorción” significa que CoQone y CoQnol tienen un espectro de absorción de UV característico que alcanza un máximo a 275nm y 290nm, respectivamente (Grammel y Ghosh, 2008). Véase la Figura 1.

Tal como se usa en la presente, el término “acceso” significa un estado donde dos disolventes o soluciones son homogéneas (totalmente miscibles) de forma tal que su contacto físico facilite la producción de una reacción redox.

- 5 Tal como se usa en la presente, el término “acilamino” significa un grupo amino sustituido por un grupo acilo (por ejemplo, -O-C(=O)-H o alquilo -O-C(=O)-). Un ejemplo de un acilamino es -NHC(=O)H o -NHC(=O)CH_3 . El término “acilamino inferior” se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo acilo inferior (por ejemplo, -O-C(=O)-H o $\text{-O-C(=O)-alquilo C}_{1-6}$). Un ejemplo de un acilamino inferior es -NHC(=O)H o -NHC(=O)CH_3 .

10

Tal como se usa en la presente, el término “alquenilo” significa un grupo alquilo recto o ramificado que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y 2-20 átomos de carbono, que incluyen, de modo no taxativo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares. En algunas modalidades, la cadena alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono de longitud, de 2 a 8 átomos de carbono de longitud, de 2 a 6 átomos de carbono de longitud, o de 2 a 4 átomos de carbono de longitud.

15

Los términos “alcoxi”, “feniloxi”, “benzoxi” y “pirimidiniloxi” se refieren a un grupo alquilo, grupo fenilo, grupo bencilo o grupo pirimidinilo, respectivamente, cada uno opcionalmente sustituido, que se une a través de un átomo de oxígeno. Por ejemplo, el término “alcoxi” significa un grupo -O-alquilo recto o ramificado de 1 a 20 átomos de carbono, que incluye, de modo no taxativo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, t-butoxi, y similares. En algunas modalidades, la cadena alcoxi tiene de 1 a 10 átomos de carbono de longitud, de 1 a 8 átomos de carbono de longitud, de 1 a 6 átomos de carbono de longitud, de 1 a 4 átomos de carbono de longitud, de 2 a 10 átomos de carbono de longitud, de 2 a 8 átomos de carbono de longitud, de 2 a 6 átomos de carbono de longitud, o de 2 a 4 átomos de carbono de longitud.

20

25

Tal como se usa en la presente, el término “alquilo” significa un grupo hidrocarburo saturado que tiene cadena recta o ramificada. Un grupo alquilo puede contener de 1 a 20, de 2 a 20, de 1 a 10, de 2 a 10, de 1 a 8, de 2 a 8, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 4, de 2 a 4, de 1 a 3, o 2 o 3 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, de modo no taxativo, metilo (Me), etilo (Et), propilo (p.ej., n-propilo e isopropilo), butilo (p. ej., n-butilo, t-butilo, isobutilo), pentilo (p.ej., n-pentilo, isopentilo, neopentilo), hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo,

30

nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2-metil-1-pentilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, y similares.

5

Tal como se usa en la presente, el término “alilamino” significa un grupo amino sustituido por un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un ejemplo de un alquilamino es $\text{-NHCH}_2\text{CH}_3$.

10

Tal como se usa en la presente, el término “alquilenilo” o “alquilenilo” significa un grupo de enlace de alquilo divalente. Un ejemplo de un alquilenilo (o alquilenilo) es metileno o metilenilo ($\text{-CH}_2\text{-}$).

Tal como se usa en la presente, el término “alquiltio” significa un grupo -S-alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un ejemplo de un grupo alquiltio es $\text{-SCH}_2\text{CH}_3$.

15

Tal como se usa en la presente, el término “alquinilo” significa un grupo alquilo recto o ramificado que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono y 2-20 átomos de carbono, que incluyen, de modo no taxativo, acetileno, 1-propileno, 2-propileno, y similares. En algunas modalidades, la cadena alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono de longitud, de 2 a 8 átomos de carbono de longitud, de 2 a 6 átomos de carbono de longitud, o de 2 a 4 átomos de carbono de longitud.

20

Tal como se usa en la presente, el término “amidino” significa -C(=NH)NH_2 .

Tal como se utiliza en la presente, el término “amino” se refiere a -NH_2 .

25

Tal como se usa en la presente, el término “aminoalcoxi” significa un grupo alcoxi sustituido por un grupo amino. Un ejemplo de un aminoalcoxi es $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Tal como se usa en la presente, el término “aminoalquilo” significa un grupo alquilo sustituido por un grupo amino. Un ejemplo de un aminoalquilo es $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

30

Tal como se usa en la presente, el término “aminosulfonilo” significa $\text{-S(=O)}_2\text{NH}_2$.

Tal como se usa en la presente, el término “aminoalquiltio” significa un grupo alquiltio sustituido por un grupo amino. Un ejemplo de un aminoalquiltio es $\text{-SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

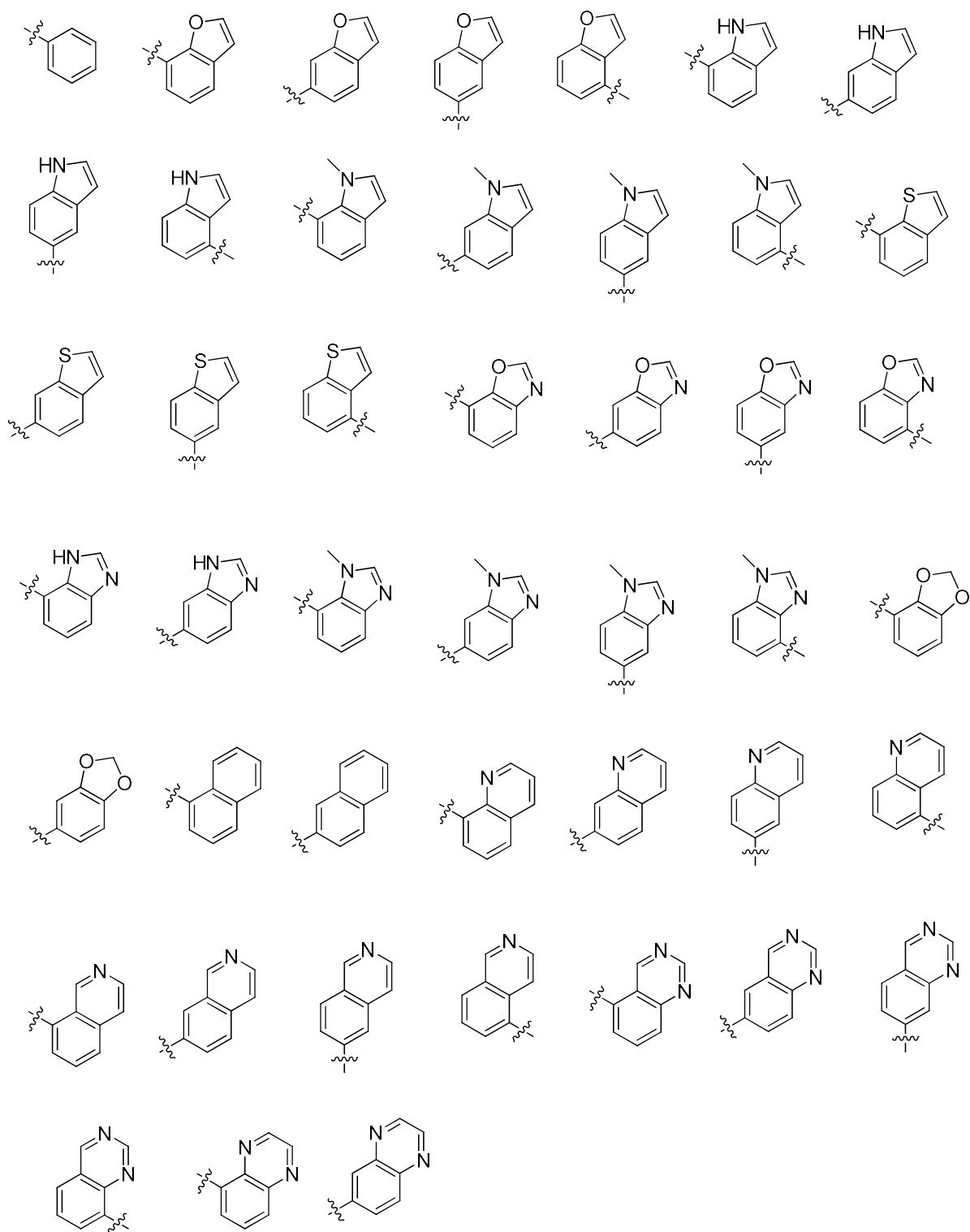
Tal como se usa en la presente, el término “anfifílico” significa una estructura tridimensional que tiene regiones hidrofóbicas e hidrofílicas separadas. Un compuesto anfifílico tiene de forma adecuada la presencia de elementos tanto hidrofóbicos como hidrofílicos.

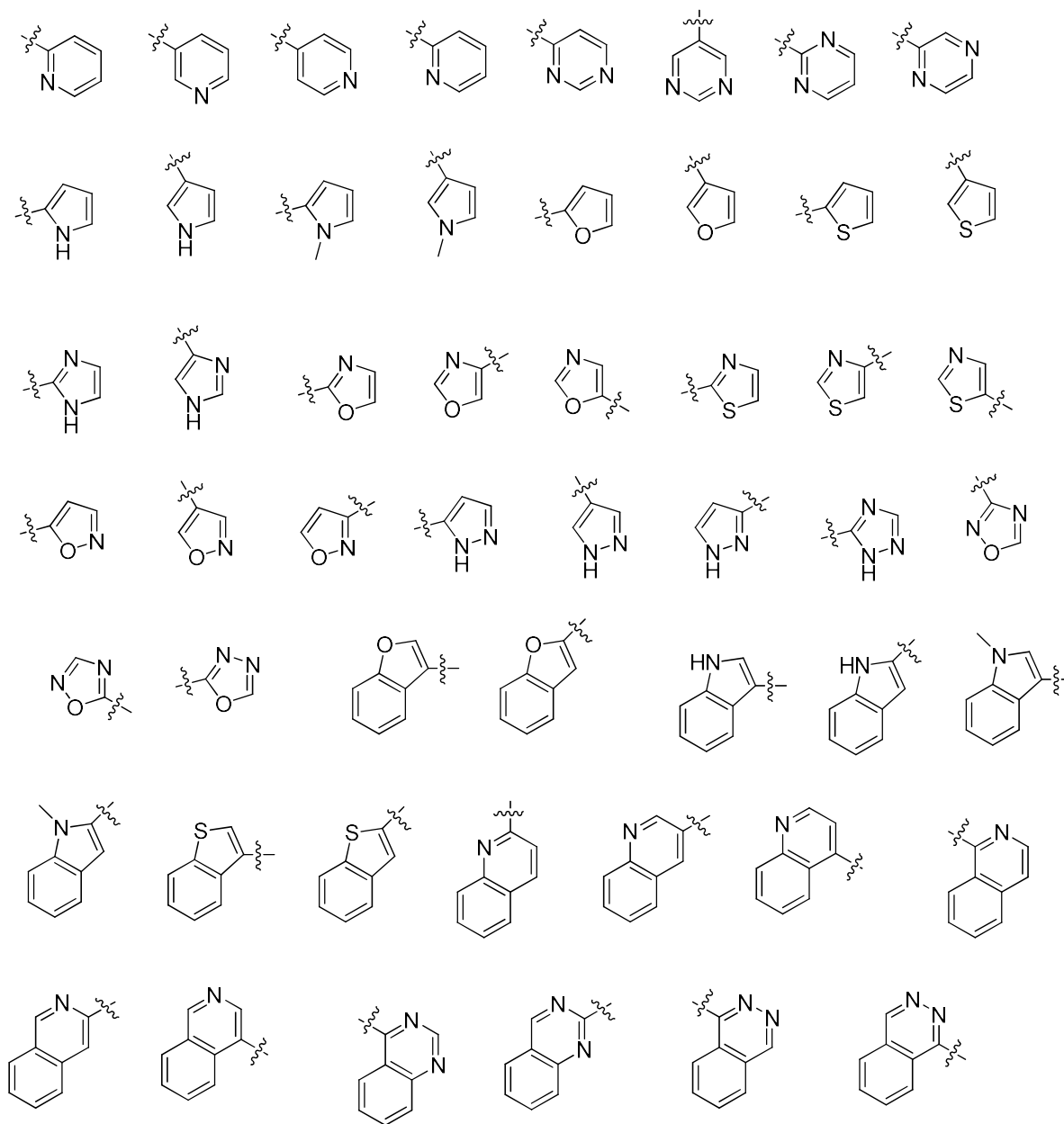
5

Tal como se usa en la presente, el término “animal” incluye, de modo no taxativo, vertebrados humanos y no humanos tales como animales salvajes, domésticos y de granja.

10 Tal como se usa en la presente, el término “AP” significa una versión soluble lipídica de la vitamina C conocida como palmitato de vitamina C o palmitato de ascorbilo (AP), un éster de ácido ascórbico (vitamina C) y ácido palmítico (C16:0). Se conocen otros ácidos estéricos no limitativos de la vitamina C, por ejemplo, acetato, linoleato, estearato, oleato que son integradores como el AP.

15 Tal como se usa en la presente, el término “arilo” significa hidrocarburos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). En algunas modalidades, los grupos arilo tienen de 6 a 20 átomos de carbono o de 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos arilo incluyen, de modo no taxativo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, y similares. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, de modo
20 no taxativo:





Tal como se usa en la presente, el término “arilalquilo” significa un alquilo C₁₋₆ sustituido por arilo.

- 5 Tal como se usa en la presente, el término “arilamino” significa un grupo amino sustituido por un grupo arilo. Un ejemplo de un arilamino es -NH(fenilo).

Tal como se usa en la presente, el término “arileno” significa un grupo de enlace arilo, es decir, un grupo arilo que enlaza un grupo a otro grupo en una molécula.

Tal como se usa en la presente, el término “binario” significa una mezcla de dos componentes, ya sea CoQone más AP, menaquinona(s) más AP o tococromanonas (tocoferonas y/o tocotrienonas) más AP.

5

Tal como se usa en la presente, “bioaccesibilidad” significa la fracción de la cantidad total de una sustancia que se encuentra potencialmente disponible para absorción. Por ejemplo, en la nutrición y alimentación, la bioaccesibilidad se refiere a la cantidad de un compuesto que se libera de su matriz en el tracto gastrointestinal, estando disponible para absorción (p. ej., ingresa al torrente sanguíneo).

10

Tal como se usa en la presente, el término “biodisponibilidad” significa la relación de un fármaco u otra sustancia que ingresa a la circulación cuando se introduce en el organismo y así es capaz de tener un efecto activo. En farmacología, la biodisponibilidad se refiere a la fracción de una dosis administrada de fármaco inalterado que llega a la circulación sistémica, una de las principales propiedades farmacocinéticas de los fármacos.

15

Tal como se usa en la presente, el término “carbamoilo” significa $-C(=O)-NH_2$.

20 Tal como se usa en la presente, el término “carbociclo” significa un anillo cíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente átomos O, S o N como parte del anillo. Ejemplos de carbociclos incluyen, de modo no taxativo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopenta-1,3-dieno, fenilo y cualquiera de los heterociclos mencionados anteriormente.

25 Tal como se usa en la presente, el término “portador” significa un diluyente, adyuvante o excipiente con el cual se administra un compuesto. Los portadores farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, que incluyen los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los portadores farmacéuticos también pueden ser solución salina, goma acacia, gelatina, pasta
30 de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Asimismo, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

Tal como se usa en la presente, el término “compuesto” significa todos los estereoisómeros, tautómeros e isótopos de los compuestos descritos en la presente.

5 Tal como se usa en la presente, el término “CoQ10” significa una referencia genérica a CoQone (ubiquinona) y/o CoQnol (ubiquinol) y a su sistema redox inseparable.

Tal como se usa en la presente, el término “curcuminoide” o “CC” significa un diarilheptanoide lineal, con moléculas tales como curcumina o derivados de la curcumina.

10 Tal como se usa en la presente, los términos “que comprende(n)” (y cualquier forma de que comprende(n), tal como “comprenden”, “comprende”, y “comprendido”), “que tiene(n)” (y cualquier forma de que tiene(n), tal como “tienen” y “tiene”), “que incluye(n)” (y cualquier forma de que incluye(n), tal como “incluyen” e “incluye”), o “que contiene(n)” (y cualquier forma de que contiene(n), tal como “contiene” y “contienen”), son inclusivos o abiertos y no excluyen elementos o pasos de métodos adicionales y no recitados.

15

Tal como se usa en la presente, el término “hacer contacto” significa acercar dos compuestos lo suficiente como para transferir uno o más hidrógenos de un compuesto al otro.

Tal como se usa en la presente, el término “ciano” significa -CN.

20

Tal como se usa en la presente, el término “cicloalquilo” significa hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo ciclizado, alquenilo y alquinilo que contienen hasta 20 átomos de carbono que forman anillos. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o policíclicos tales como sistemas de anillos fusionados, sistemas de anillos puenteados y sistemas de anillos espiro. En algunas modalidades, los sistemas de anillos policíclicos incluyen 2, 3, o 4 anillos fusionados. Un grupo cicloalquilo puede contener de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 3 a 6, de 4 a 6, de 3 a 5, o 5 o 6 átomos de carbono que forman anillos. Los átomos de carbono que forman anillos de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, 25 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. En la definición de cicloalquilo también se incluyen restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (que tienen un enlace en común) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, benzo o tienil 30

derivados de pentano, penteno, hexano y similares (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo o 1H-inden-2(3H)-ona-1-ilo).

5 Tal como se usa en la presente, el término “cicloalquilalquilo” significa un alquilo C₁₋₆ sustituido por cicloalquilo.

Tal como se usa en la presente, el término “dialquilamino” significa un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo que tienen cada uno de 1 a 6 átomos de carbono.

10 Tal como se utiliza en la presente, el término “diazamino” significa -N(NH₂)₂.

Tal como se usa en la presente, el término “diterpenoides” significa 20 moléculas de carbono que tienen 4 unidades de isopreno.

15 Tal como se usa en la presente, el término “temperatura elevada” significa que las reacciones fueron llevadas a cabo en temperaturas desde temperaturas ambiente (temperatura ambiente (TA)=24+/-4) C a un máximo de (100+/-10) C.

20 Tal como se usa en la presente, el término “funciones endógenas o beneficios de GG” se refiere al poder del diterpenoide GG para llevar a cabo la biosíntesis de nutrientes biológicos y el realmacenamiento de CoQ10, menaquinonas, proteínas y testosterona, que proporcionan funciones de crecimiento en mamíferos esenciales y normales.

25 Tal como se usa en la presente, el término “excipientes” significa rellenos químicos que son exógenos y son principalmente de origen sintético.

30 Tal como se usa en la presente, el término “facialmente anfifílico” o “anfifilicidad facial” significa compuestos con cadenas laterales polares (hidrofílicos) y no polares (hidrofóbicos) que adoptan conformación(es) que provocan la segregación de cadenas laterales polares y no polares a caras opuestas o regiones separadas de la estructura o molécula.

Tal como se utiliza en la presente, el término “GG” significa geranilgeraniol, un alcohol diterpeno.

Tal como se usa en la presente, el término “glicéridos” significa moléculas derivadas de ácidos grasos, p, ej., monoglicéridos (MG), diglicéridos (DG), triglicéridos (TG), fosfolípidos, lecitinas y compuestos con uno o más aditivos de ácidos grasos.

- 5 Tal como se usa en la presente, el término “guanidino” significa -NH(=NH)NH_2 .

Tal como se usa en la presente, el término “halo” significa grupos halógeno que incluyen, de modo no taxativo, fluoro, cloro, bromo y yodo.

- 10 Tal como se usa en la presente, el término “haloalcoxi” significa un grupo -O-haloalquilo . Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF_3 .

Tal como se usa en la presente, el término “haloalquilo” significa un grupo alquilo C_{1-6} que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, de modo no taxativo, CF_3 , C_2F_5 , CH_2F , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , CH_2CF_3 y similares.

15

Tal como se usa en la presente, el término “heteroarilo” significa un heterociclo aromático que tiene hasta 20 átomos que forman anillos (por ejemplo, C) y que tienen al menos un miembro de anillo heteroátomo (átomo que forma anillos) tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene al menos uno o más átomos que forman anillos

- 20 heteroátomos, cada uno de los cuales es, independientemente, azufre, oxígeno o nitrógeno. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene de 3 a 20 átomos que forman anillos, de 3 a 10 átomos que forman anillos, de 3 a 6 átomos que forman anillos, o de 3 a 5 átomos que forman anillos. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo contiene de 2 a 14 átomos de carbono, de 2 a 7 átomos de carbono o 5 o 6 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo

- 25 tiene de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, o 1 o 2 heteroátomos. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados).

Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, de modo no taxativo, grupos piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo (tal como indol-3-ilo), pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, indolinilo, piranilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiantrenilo, pirazolilo, indolizinilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, 3H-indolilo, 4H-quinolizinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, fenantridinilo, acridinilo,

30

perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furanilo, fenoxazinilo, y similares. Grupos heteroarilo adecuados incluyen 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 5-amino-1,2,4-triazol, imidazol, oxazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 3-amino-1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, piridina y 2-aminopiridina.

5

Tal como se usa en la presente, el término “heteroarilalquilo” significa un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por un grupo heteroarilo.

10

Tal como se usa en la presente, el término “heteroarilamino” significa un grupo amino sustituido por un grupo heteroarilo. Un ejemplo de un heteroarilamino es -NH-(2-piridilo).

Tal como se usa en la presente, el término “heteroarileno” significa un grupo de enlace heteroarilo, es decir, un grupo heteroarilo que enlaza un grupo a otro grupo en una molécula.

15

Tal como se usa en la presente, el término “heterociclo” o “anillo heterocíclico” significa un sistema de anillos mono o bicíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico heterocíclico de 7 a 10 miembros cualquier anillo de los cuales puede estar saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos que se eligen de N, O y S, y en donde los heteroátomos N y S pueden oxidarse opcionalmente, y el heteroátomo N puede cuaternizarse opcionalmente, y

20

que incluyen cualquier grupo bicíclico donde cualquiera de los anteriores anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona a un anillo benceno. Son particularmente útiles los anillos que contienen un oxígeno o azufre, uno a tres átomos de nitrógeno o un oxígeno o azufre combinado con uno o dos átomos de nitrógeno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en la creación de una estructura estable. Ejemplos

25

de grupos heterocíclicos incluyen, de modo no taxativo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo,

30

benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo y oxadiazolilo. Morfolino es igual que morfolinilo.

Tal como se usa en la presente, el término “heterocicloalquilo” significa heterociclos no aromáticos que tiene hasta 20 átomos que forman anillos que incluyen grupos alquilo, alqueno y alquino ciclizados, donde uno o más de los átomos de carbono que forman anillos se reemplaza por un heteroátomo tal como un átomo de O, N o S. Los grupos heterocicloalquilo pueden ser mono o

5 policíclicos (por ejemplo, sistemas fusionados, puenteados o espiro). En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono o de 3 a 20 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a 14 átomos que forman anillos, de 3 a 7 átomos que forman anillos, o de 5 a 6 átomos que forman anillos. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, o

10 1 o 2 heteroátomos. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene entre 0 y 3 enlaces dobles. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 enlaces triples. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo,

15 isotiazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, pirrolidin-2-ona-3-ilo, y similares. Asimismo, los átomos de carbono que forman anillos y heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido. En otro ejemplo, un átomo S que forma anillos puede estar sustituido por 1 o 2 oxo (formar un S(O) o S(O)₂). Por ejemplo, un átomo C que forma anillos puede estar sustituido por oxo (formar carbonilo). También

20 se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (que tienen un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático que incluye, de modo no taxativo, derivados de piridinilo, tiofenilo, ftalimidilo, naftalimidilo y benzo de heterociclos tales como grupos indoleno, isoindoleno, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-5-ilo, 5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona-5-ilo, isoindolin-1-ona-3-ilo y 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-

25 ona-3-ilo. Los átomos de carbono que forman anillos y heteroátomos del grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido.

Tal como se usa en la presente, el término “heterocicloalquilalquilo” significa un alquilo C₁₋₆ sustituido por heterocicloalquilo.

30

Tal como se usa en la presente, el término “hidroxi” o “hidroxilo” significa un grupo -OH.

Tal como se usa en la presente, el término “hidroxialquilo” o “hidroxilalquilo” significa un grupo alquilo sustituido por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de un hidroxialquilo incluyen, de modo no taxativo,

-CH₂OH y -CH₂CH₂OH.

5

Tal como se usa en la presente, el término “individuo” o “paciente”, utilizados indistintamente, significa cualquier animal o mascota, que incluye mamíferos, tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates, tales como seres humanos.

10

Tal como se usa en la presente, el término “que lo necesita” significa que se identificó que el animal o mamífero tenía la necesidad del método o tratamiento particular. En algunas modalidades, la identificación puede ser por cualquier medio de diagnóstico. En cualquiera de los métodos y tratamientos descritos en la presente, el animal o mamífero puede necesitarlos. En algunas modalidades, el animal o mamífero está en un entorno o estará viajando hacia un entorno donde una enfermedad, trastorno o afección particular es prevalente. En algunas modalidades, el sujeto que ha sido identificado como que lo necesita, es un sujeto que está siendo tratado con una estatina.

15

20 Tal como se usa en la presente, el término “inerte” o ambiente inerte” significa que un ambiente de reacción donde hay ausencia de aire, oxígeno o de otro modo en una condición no aeróbica o anaeróbica.

25 Tal como se usa en la presente, el término “gelificable *in situ*” significa abarcar no solo líquidos de baja viscosidad que forme geles tras el contacto con el ojo o con líquido lagrimal en el exterior del ojo, sino también líquidos más viscosos tales como geles semilíquidos y tixotrópicos que presentan una viscosidad sustancialmente aumentada o el gel se endurece tras la administración en el ojo.

30 Como se usa en el presente documento, el término “número entero de X a Y” significa cualquier número entero que incluya los extremos. Por ejemplo, el término “número entero de X a Y” significa 1, 2, 3, 4 o 5.

Tal como se usa en la presente, el término “isopreno” o “2-metil-1,3-butadieno” significa un compuesto orgánico común con la fórmula $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$. CoQone y CoQnol tienen 10 unidades de isopreno en cada una de sus cadenas laterales, de ahí la designación común de CoQ10. El alcohol sesquiterpeno (“T3”) y GG tienen 3 y 4 unidades de isopreno en sus cadenas laterales, respectivamente. Por ejemplo, entre las series de menaquinona, MK4 y MK7 tienen 4 y 7 unidades de isopreno, respectivamente.

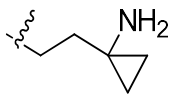
Tal como se usa en la presente, la expresión “nutrientes de quinona lipídica” significa nutrientes lipídicos en el estado oxidado (ubiquinonas, menaquinonas y tocoferonas de vitamina E y tocotrienonas).

Tal como se usa en la presente, la expresión “nutrientes de quinol lipídico” significa nutrientes lipídicos en el estado reducido (ubiquinoles, menaquinoles y tocoferoles de vitamina E y tocotrienoles).

Tal como se usa en la presente, el término “mamífero” se refiere a un roedor (es decir, un ratón, una rata o un cobayo), un mono, un gato, un perro, una vaca, un caballo, un cerdo o un ser humano. En algunas modalidades, el mamífero es un humano.

Tal como se usa en la presente, el término “menaquinonas” o “vitamina K_2 ” significa una serie de productos de quinona MK2 a MK13, que son todos parte de la vitamina K_2 . Por ejemplo, “MK4one” significa vitamina MK4 y “MK4nol” significa la forma reducida de la vitamina MK4; “MK7one” significa la vitamina MK7 y “MK7nol” significa la forma reducida de la vitamina MK7.

Tal como se usa en la presente, el término “N-alquilo” se refiere a una cadena alquilo que se sustituye con un grupo amina. Los ejemplos no limitativos incluyen, de modo no taxativo,



y similares. La cadena de alquilo puede ser lineal, ramificada, cíclica o combinaciones de las mismas. En algunas modalidades, el alquilo comprende 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, o 1-2 carbonos.

Tal como se usa en la presente, el término “monoterpenoides” significa 10 moléculas de carbono que tienen 2 unidades de isopreno.

Tal como se usa en la presente, el término “n miembros” donde n es un entero típicamente describe la cantidad de átomos que forman un anillo en un resto donde la cantidad de átomos que forman un anillo es n. Por ejemplo, piridina es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y tiofeno es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros.

5

Tal como se usa en la presente, la expresión “gases nobles”, “gas inerte” o “neutro, no oxigenado” significa una cantidad de gases inertes con densidades crecientes (helio, neón, argón, kriptón, xenón) para los que argón, kriptón y xenón son más pesados que el aire. Nitrógeno, un gas casi inerte, se incluye en esta lista.

10

Tal como se usa en la presente, la expresión “oftálmicamente aceptable” significa que no tiene efecto perjudicial persistente en el ojo tratado o su funcionamiento o en la salud general del sujeto que está siendo tratado. Sin embargo, se reconocerá que los efectos temporales tales como irritación leve o una sensación de picazón son comunes con la administración oftálmica tópica de fármacos y la existencia de dichos efectos temporales no es coherente con la composición, formulación o ingrediente (p. ej., excipiente) en cuestión siendo “oftálmicamente aceptable” como se define en la presente.

15

Como se usa en la presente, la expresión “opcionalmente sustituido” se refiere a que la sustitución es opcional y, por lo tanto, incluye átomos y restos tanto insustituídos como sustituidos. Un átomo o resto “sustituido” indica que cualquier hidrógeno en el átomo o resto designado puede remplazarse por una selección de los grupos sustituyentes indicados, siempre que la valencia normal del átomo o resto designado no se exceda, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Por ejemplo, si un grupo metilo está opcionalmente sustituido, entonces 3 átomos de hidrógeno en el átomo de carbono pueden remplazarse por grupos sustituyentes.

20

25

Tal como se usa en la presente, la expresión “farmacéuticamente aceptable” significa que esos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico razonable, son adecuados para usar en contacto con tejidos de humanos y animales. En algunas modalidades, “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida en general para usar en animales, y más particularmente en humanos.

30

En algunas modalidades, la sal de un compuesto que se describe en la presente es una sal farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en la presente, la expresión “sale(s) farmacéuticamente aceptable(s)” incluye, de modo no taxativo, sales de grupos ácidos o básicos. Los compuestos que son básicos por naturaleza son capaces de formar una amplia variedad de sales con varios ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son los que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables que incluyen, de modo no taxativo, sales sulfúricas, tiosulfúricas, cítricas, maleicas, acéticas, oxálicas, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, bisulfito, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, borato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, bicarbonato, malonato, mesilato, esilato, napsidisilato, tosilato, besilato, ortofosfato, trifluoroacetato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos que incluyen un resto amino pueden formar sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos que son ácidos por naturaleza son capaces de formar sales básicas con varios cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen, de modo no taxativo, sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, amonio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro. Las modalidades de la presente también incluyen sales de amonio cuaternario de los compuestos descritos en la presente, donde los compuestos tienen uno o más restos de amina terciaria.

Tal como se usa en la presente, el término “fenilo” significa $-C_6H_5$. Un grupo fenilo puede estar insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes adecuados.

Tal como se usa en la presente, el término “filoquinona” significa una serie de productos de quinona de cadena lateral saturados, que son todos parte de la vitamina K1.

Tal como se usa en la presente, la expresión “funciones físicas o beneficios de GG” significa que el poder del diterpenoide GG para solubilizar y disolver reactivos, reduce el PF de los reactivos para proporcionar contacto molecular estrecho de oxidantes y reductores.

Tal como se usa en la presente, el término “polioles” significa solventes de polihidroxi, p. ej., glicerol, propilenglicol.

5 Tal como se usa en la presente, el término “profármaco” significa un derivado de un fármaco conocido que actúa directamente, tal derivado tiene características de administración y valor terapéutico potenciados en comparación con el fármaco, y se transforma en el fármaco activo mediante un proceso químico o enzimático.

10 Tal como se usa en la presente, el término “purificado” significa que cuando está aislado, el aislado contiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de un compuesto descrito en la presente en peso del aislado.

15 Tal como se usa en la presente, el término “PQQ” o “PQQone” significa pirroloquinolina quinona (PQQ), también denominada metoxatina. La forma reducida de PQQ es PQQnol.

20 Tal como se usa en la presente, la expresión “sales de amonio cuaternario” significa derivados de los compuestos descritos con uno o más restos de amina terciaria en donde al menos uno de los restos de amina terciaria en el compuesto original se modifica convirtiendo el resto de amina terciaria a un catión de amonio cuaternario mediante alquilación (y los cationes se equilibran con los aniones tales como, Cl^- , CH_3COO^- , y CF_3COO^-), por ejemplo, metilación o etilación.

25 Tal como se usa en la presente, el término “quinona” significa una clase de compuestos orgánicos que se derivan formalmente de compuestos aromáticos tales como benceno o naftaleno mediante conversión de un número par de grupos $-\text{CH}=\text{}$ en grupos $-\text{C}(=\text{O})-$ con cualquier reordenamiento necesario de enlaces dobles, lo que da como resultado una estructura diona cíclica totalmente conjugada. La clase incluye algunos compuestos heterocíclicos. Por ejemplo, quinona puede ser ubiquinona, vitamina E quinona, vitamina K quinona o pirroloquinolina quinona o una combinación de estos. “Vitamina K quinona” significa un miembro de la familia de las vitaminas, tales como, de modo no taxativo, vitamina K1, vitamina MK-4 o vitamina MK-7 o una combinación de estos.

30 “Vitamina E quinona” significa una forma oxidada de un miembro de la familia de la vitamina E, tales como, de modo no taxativo, una tocoferol quinona o una tocotrienol quinona o una combinación de estas.

Tal como se usa en la presente, el término “quinol” significa una clase de compuestos orgánicos que se derivan de “quinona” tales como una forma reducida de quinona como se describe en la presente. Por ejemplo, quinol puede ser ubiquinol, vitamina E quinol, vitamina K quinol o pirroloquinolina quinol o una combinación de estos. “Vitamina E quinol” significa un miembro de la familia de las vitaminas, tales como, de modo no taxativo, un tocoferol o un tocotrienol o una combinación de estos. “Vitamina K quinol” significa un quinol derivado de la reducción de un miembro de la familia de la vitamina K, tales como, de modo no taxativo, vitamina K1, vitamina MK-4 o vitamina MK-7 o una combinación de estos.

- 10 Tal como se usa en la presente, la expresión “oxidantes de quinona” significa di-cetonas que son parte de un sistema redox anillado que se prepara para ganar dos hidrógenos o electrones que incluyen mono-cetonas.

- 15 Tal como se usa en la presente, la expresión “reductores de quinol” significa di-alcoholes que son parte de un sistema redox anillado que se prepara para perder dos hidrógenos o electrones que incluyen mono-alcoholes.

Tal como se usa en la presente, el término “semicarbazona” significa $=NNHC(=O)NH_2$.

- 20 Tal como se usa en la presente, el término “solubilización y disolución”. Una sustancia o nutriente se considera verdaderamente disuelta cuando la solución se homogeneiza y es miscible.

- 25 Tal como se usa en la presente, la expresión “agente solubilizante” significa agentes que resultan en la formación de una solución micelar o una solución verdadera del fármaco.

Tal como se usa en la presente, el término “solución/suspensión” significa una composición líquida en donde una primera parte del agente activo está presente en la solución y una segunda parte del agente activo está presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz líquida.

- 30 Tal como se usa en la presente, la expresión “sustancialmente aislado” significa un compuesto que está al menos parcial o sustancialmente separado del entorno donde se formó o detectó.

Tal como se usa en la presente, la expresión “sustituyente adecuado” o “sustituyente” significa un grupo que no anula la utilidad sintética o farmacéutica de los compuestos descritos en la presente o los intermedios útiles para prepararlos. Ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, de modo no taxativo: alquiloC₁-C₆, alqueniloC₁-C₆, alquiniloC₁-C₆, ariloC₅-C₆, alcoxiC₁-C₆, heteroariloC₃-C₅, cicloalquiloC₃-C₆, ariloxiC₅-C₆, -CN, -OH, oxo, halo, haloalquilo, -NO₂, -CO₂H, -NH₂, -NH(alquiloC₁-C₈), -N(alquiloC₁-C₈)₂, -NH(ariloC₆), -N(ariloC₅-C₆)₂, -CHO, -CO(alquiloC₁-C₆), -CO(arilo(C₅-C₆)), -CO₂(alquilo(C₁-C₆)), y -CO₂(arilo(C₅-C₆)). Un experto en la técnica puede fácilmente elegir un sustituyente adecuado según la estabilidad y actividad farmacológica y sintética de los compuestos descritos en la presente.

- 10 Tal como se usa en la presente, el término “suspensión” significa CoQ10 parcialmente solubilizada en solvente(s) o mezclas donde la CoQ10 se dispersa, emulsifica y la solución es heterogénea y que además la solución no es miscible.

- 15 Tal como se usa en la presente, la expresión “tensioactivos y emulsionantes” significa químicos sintéticos (polisorbatos, ésteres complejos, éster-éteres) que ayudan a dispersar solutos en un disolvente.

- 20 Tal como se usa en la presente, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico. El efecto terapéutico depende del trastorno tratado o el efecto biológico deseado. Como tal, el efecto terapéutico puede ser una disminución de la gravedad de los síntomas asociados con el trastorno y/o inhibición (parcial o completa) de la evolución del trastorno, o mejora del tratamiento, curación, prevención o
- 25 eliminación de un trastorno o efectos secundarios. La cantidad necesaria para provocar la respuesta terapéutica puede determinarse según la edad, salud, tamaño y sexo del sujeto. Las cantidades óptimas pueden también determinarse según el monitoreo de la respuesta al tratamiento del sujeto.

- 30 Tal como se usa en la presente, el término “THC” significa tetrahidrocurcumina.

Tal como se usan en la presente, las expresiones “tratar”, “tratado” o “para el tratamiento” hacen referencia tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas, en los que el objetivo es

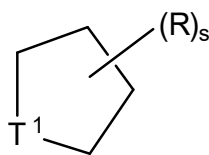
enlentecer (reducir) una afección, trastorno o enfermedad fisiológica no deseados, u obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Por ejemplo, los resultados clínicos deseados o favorables incluyen, de modo no taxativo, el alivio de los síntomas; la reducción del grado de la afección, trastorno o enfermedad; la estabilización (es decir, ausencia de empeoramiento) del estado de la afección, trastorno o enfermedad; el retraso de la aparición o enlentecimiento de la evolución de la afección, trastorno o enfermedad; la mejora del estado o remisión (ya sea parcial o total) de la afección, trastorno o enfermedad, ya sea detectable o no detectable; una mejora de al menos un parámetro físico mensurable, no necesariamente discernible por el paciente; o la mejora de la afección, trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye provocar una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios. El tratamiento también incluye la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento. Por lo tanto, “tratamiento de la protoporfiria eritropoyética” o “para tratar la protoporfiria eritropoyética” significa una actividad que alivia o mejora cualquiera de los fenómenos primarios o síntomas secundarios asociados con la protoporfiria eritropoyética u otra afección descrita en la presente.

Tal como se usa en la presente, el término “ureido” significa -NHC(=O)-NH_2 .

Tal como se usa en la presente, el término “Vitamina E” significa tococromanoles (una forma de alcoholes terpenoides) que incluye tocoferoles (con cadenas laterales saturadas) y tocotrienoles (con cadenas laterales de 3-isopreno insaturadas).

En varios lugares en la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos pueden describirse en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que las modalidades incluyan todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término “alquilo C_{1-6} ” describa individualmente metilo, etilo, propilo, alquilo C_4 , alquilo C_5 y alquilo C_6 .

Para compuestos donde una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser un resto diferente que se selecciona del grupo Markush que define la variable. Por ejemplo, cuando una estructura se describe como que tiene dos grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes restos que se seleccionan de los grupos Markush definidos para R. En otro ejemplo, cuando un sustituyente opcionalmente



múltiple se designa en la forma, por ejemplo, , se entiende que el sustituyente R puede ocurrir una cantidad s de veces en el anillo, y R puede ser un resto diferente en cada aparición. En el ejemplo anterior, donde la variable T^1 se define para que incluya hidrógenos, tal como cuando T^1 es CH_2 , NH , etc., cualquier H puede remplazarse por un sustituyente.

5

Se aprecia adicionalmente que determinadas características descritas en la presente, que son, con fines de claridad, descritas en el contexto de modalidades individuales, también pueden proporcionarse en combinación en una modalidad única. Por el contrario, varias características que, por brevedad, se describen en el contexto de una única modalidad, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

10

Se entiende que las presentes modalidades comprenden el uso, cuando corresponde, de estereoisómeros, diastereómeros y estereoisómeros ópticos de los compuestos, así como también mezclas de estos. Adicionalmente, se entiende que los estereoisómeros, diastereómeros y estereoisómeros ópticos de los compuestos, y mezclas de estos, están dentro del alcance de las modalidades. A modo de ejemplo no taxativo, la mezcla puede ser un racemato o la mezcla puede comprender proporciones diferentes de un estereoisómero particular respecto del resto. Adicionalmente, los compuestos pueden proporcionarse como estereoisómeros, diastereómeros y estereoisómeros ópticos sustancialmente puros (tales como epímeros).

15

20

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Se pretende que todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, estén incluidos dentro del alcance de las modalidades a menos que se especifique de otro modo. Los compuestos que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos de preparación de formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos en la técnica, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces $C=N$ y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos estos isómeros estables se proporcionan en la presente. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos están también incluidos en el alcance de las modalidades de la presente y pueden

25

30

aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Cuando un compuesto capaz de estereoisomerismo o isomerismo geométrico se designa en su estructura o nombre sin referencia a configuraciones específicas R/S o cis/trans, se pretende que todos tales isómeros estén contemplados.

5

En algunas modalidades, la composición comprende un compuesto o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, que es al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % o 100 % enantioméricamente puro, lo que significa que la relación de un enantiómero respecto al otro en la composición es al menos 90:1, al menos 95:1, al menos 10 98:1 o al menos 99:1 o está completamente en la forma de un enantiómero respecto al otro.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante numerosos métodos conocidos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, HPLC quiral, recristalización fraccionada usando ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico que forma sales 15 ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada incluyen, de modo no taxativo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico y los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización 20 fraccionada incluyen, de modo no taxativo, formas estereoisoméricamente puras de α -metilbencilamina (por ejemplo, las formas S y R, o formas diastereoisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares. La resolución de las mezclas racémicas también se puede realizar mediante elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, 25 dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la técnica puede determinar composiciones de un solvente de elución adecuadas.

Los compuestos también pueden incluir formas tautoméricas. Las formas tautoméricas surgen del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración 30 concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos con la misma fórmula empírica y carga total. Ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen, de modo no taxativo, pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactima, pares amida-ácido imídico, pares enamina-imina y formas

anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico que incluye, de modo no taxativo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante una sustitución apropiada.

5

Los compuestos también incluyen hidratos y solvatos, así como también formas anhidras y no solvatadas.

10

Los compuestos también pueden incluir todos los isótopos de átomos que ocurren en los intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos con el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

15

En algunas modalidades, los compuestos, o sus sales, están sustancialmente aislados. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos alrededor del 50 %, al menos alrededor del 60 %, al menos alrededor del 70 %, al menos alrededor del 80 %, al menos alrededor del 90 %, al menos alrededor del 95 %, al menos alrededor del 97 % o al menos alrededor del 99 % en peso del compuesto, o sales de estos. Los métodos para aislar los compuestos y sus sales son habituales en la técnica.

20

A pesar de que los compuestos descritos son adecuados, otros grupos funcionales pueden incorporarse al compuesto con expectativa de resultados similares. En particular, se anticipa que las tioamidas y tioésteres tienen propiedades muy similares. La distancia entre anillos aromáticos puede impactar el patrón geométrico del compuesto y esta distancia puede alterarse incorporando cadenas alifáticas de longitudes variadas, que pueden sustituirse opcionalmente o pueden comprender un aminoácido, un ácido dicarboxílico o una diamina. La distancia entre monómeros y su orientación relativa dentro de los compuestos puede también alterarse remplazando el enlace amida con un sustituto que tiene átomos adicionales. Por lo tanto, remplazar un grupo carbonilo con un dicarbonilo altera la distancia entre los monómeros y la propensión de unidad dicarbonilo a adoptar un anti arreglo de los dos restos carbonilo y alterar la periodicidad del compuesto. El anhídrido piromelítico representa aun otra alternativa a enlaces de amida simples que pueden alterar la conformación y propiedades físicas del compuesto.

25

30

Métodos modernos de química orgánica de fase sólida (E. Atherton y R. C. Sheppard, Solid Phase Peptide Synthesis A Practical Approach IRL Press Oxford 1989) ahora permiten la síntesis de compuestos homodispersos con pesos moleculares que alcanzan los 5.000 Daltons. Otros patrones de sustitución son igualmente eficaces.

5

Los compuestos también incluyen derivados denominados profármacos.

Los compuestos que contienen una función de amina pueden también formar N-óxidos. Una referencia en la presente a un compuesto que contiene una función de amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones de amina, uno o más de un átomo de nitrógeno puede oxidarse para formar un N-óxido. Ejemplos de N-óxidos incluyen N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxycarboxílico) (véase, Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, 4^a edición, Wiley Interscience).

Al reservar el derecho a condicionar o excluir cualquier miembro individual de dicho grupo, incluido cualquier subintervalo o combinación de subintervalos dentro del grupo, que puedan reivindicarse de acuerdo con un intervalo o de manera similar, es posible reivindicar menos que la totalidad de esta descripción por cualquier motivo. Además, al reservar el derecho de condicionar o excluir cualquier sustituyente, análogo, compuesto, ligando, estructura o grupo de estos individuales o cualquier miembro de un grupo reivindicado, se puede reivindicar menos de la totalidad de esta descripción por cualquier motivo. A lo largo de la presente descripción, se hace referencia a diversas patentes, solicitudes de patente y publicaciones. Las descripciones de estas patentes, solicitudes de patente y publicaciones en su totalidad se incorporan a la presente descripción mediante referencia con el fin de describir con mayor detalle el estado de la técnica tal como lo conocen los expertos en esta a partir de la fecha de esta descripción. La presente descripción prevalecerá en caso de que haya cualquier incongruencia entre las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas y la presente descripción.

A fines de conveniencia, se recopilan a continuación determinados términos empleados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente descripción tienen el mismo significado que les otorga comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción.

Se proporcionan las modalidades de las composiciones que comprenden diversos compuestos y sales de estos. Cuando una variable no se menciona específicamente, la variable puede ser cualquier opción que se describe en la presente, a menos que de otro modo se señale o se dicte por contexto.

En algunas modalidades, el compuesto es como se describe en las composiciones ilustrativas añadidas, reivindicaciones no limitativas o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas modalidades, una composición que comprende uno o más compuestos o sales de estos, tales como sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de estos, que se eligen de compuestos como se describe en la presente. Cualquiera de los compuestos proporcionados en la presente puede prepararse como sales o sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables y/o como parte de una composición farmacéutica como se describe en las patentes o publicaciones de solicitudes de patentes mencionadas en la presente.

Aunque los compuestos que se describen en la presente pueden mostrarse con estereoquímicas específicas alrededor de determinados átomos, tales como *cis* o *trans*, los compuestos también pueden producirse en la orientación opuesta o en una mezcla racémica. Tales isómeros o mezclas racémicas son abarcados por la presente descripción. Adicionalmente, aunque los compuestos se muestran de manera colectiva en una tabla, cualquier compuesto o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, puede elegirse de la tabla y utilizarse en las modalidades proporcionadas en la presente.

Las composiciones que se describen en la presente pueden producirse de acuerdo con los métodos descritos en las patentes o publicaciones de solicitudes de patente mencionadas en la presente.

Las composiciones descritas en la presente se pueden administrar en cualquier forma convencional por cualquier vía en la que sean activos. La administración puede ser sistémica, tópica u oral. Por ejemplo, la administración puede ser, entre otras, por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, oral, bucal, sublingual u

ocular, o intravaginalmente, por inhalación, por inyecciones de depósito o por implantes. El modo de administración puede depender de las afecciones o la enfermedad al que se desea tratar o dirigirse. La selección de la vía específica de la administración se puede seleccionar o ajustar por el médico de acuerdo con métodos que el médico sabe que obtienen la respuesta clínica deseada.

- En algunas modalidades, puede ser conveniente administrar composiciones que comprenden uno o más compuestos o sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de estos, localmente a un área que necesita tratamiento. Esto se puede lograr, por ejemplo, y no de modo taxativo, por infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, junto con un vendaje para heridas después de una cirugía, por inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o por medio de un implante, donde el implante es de material poroso, no poroso o gelatinoso incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas o fibras.
- Las composiciones que se describen en la presente se pueden administrar solos o en combinación (al mismo tiempo o en serie) con otros productos farmacéuticos. Ejemplos de otros productos farmacéuticos o medicamentos son conocidos por un experto en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, aquellos que se describen en la presente.
- Los medios y métodos para la administración se conocen en la técnica y un experto puede referirse a varias referencias farmacológicas por orientación (véase, por ejemplo, *Modern Pharmaceutics*, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); y *Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 6ª edición, MacMillan Publishing Co., Nueva York (1980)).
- La cantidad de composición a ser administrada es la cantidad que es terapéuticamente eficaz. La dosificación a ser administrada dependerá de las características del sujeto que se está tratando, por ejemplo, el animal particular tratado, edad, peso, salud, tipos de tratamiento consecutivos, si los hay, y frecuencia de tratamientos, y se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica (por ejemplo, el médico). La dosificación estándar de protamina se puede usar y ajustar (es decir, aumentar o disminuir) dependiendo de los factores descritos anteriormente. La selección del régimen de dosis específico se puede seleccionar o ajustar o titular por el médico de acuerdo con métodos que el médico sabe que obtienen la respuesta clínica deseada.

La cantidad de composiciones que se describen en la presente que será eficaz en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, afección o trastorno particular dependerá de la naturaleza y extensión de la enfermedad, afección o trastorno y se puede determinar por técnicas clínicas estándar. Además, se pueden emplear opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a

5 identificar intervalos de dosificación óptimos. La dosis exacta a ser utilizada en las composiciones también dependerá de la vía de administración y la gravedad del trastorno y se debería decidir de acuerdo con el criterio del practicante y las circunstancias de cada paciente. Sin embargo, un intervalo de dosificación adecuado para la administración oral es, generalmente, de alrededor de 0,001 miligramos a alrededor de 200 miligramos por kilogramo de peso corporal, de alrededor de

10 0,01 miligramos a alrededor de 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, de alrededor de 0,01 miligramos a alrededor de 70 miligramos por kilogramo de peso corporal, de alrededor de 0,1 miligramos a alrededor de 50 miligramos por kilogramo de peso corporal, de alrededor de 0,5 miligramos a alrededor de 20 miligramos por kilogramo de peso corporal o de alrededor de 1 miligramo a alrededor de 10 miligramos por kilogramo de peso corporal. En algunas modalidades,

15 la dosis oral es de alrededor de 5 miligramos por kilogramo de peso corporal.

En algunas modalidades, los intervalos de dosificación adecuados para administración intravenosa (i.v.) son de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 500 mg por kg de peso corporal, de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 100 mg por kg de peso corporal, de alrededor de 1 mg a

20 alrededor de 50 mg por kg de peso corporal o de alrededor de 10 mg a alrededor de 35 mg por kg de peso corporal. Los intervalos de dosificación adecuados para otros modos de administración se pueden calcular en función de las dosificaciones que anteceden como los saben los expertos en la técnica. Por ejemplo, las dosificaciones recomendadas para administración intranasal, transmucosa, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea,

25 epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica o administración por inhalación están en el intervalo de alrededor de 0,001 mg a alrededor de 200 mg por kg de peso corporal, de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 100 mg por kg de peso corporal, de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 50 mg por kg de peso corporal o de alrededor de 1 mg a alrededor de 20 mg por kg de peso corporal. Las dosis eficaces se pueden extrapolar de curvas de dosis/respuesta

30 derivadas de sistemas de pruebas de modelo animal o *in vitro*. En la técnica se conocen estos modelos y sistemas animales.

Las composiciones que se describen en la presente se pueden formular para la administración parenteral por inyección tal como inyección en bolo o infusión continua. Las composiciones se pueden administrar por infusión continua subcutáneamente durante un período de alrededor de 15 minutos a alrededor de 24 horas. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en
5 forma de dosificación unitaria, tal como en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante opcionalmente agregado. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En algunas modalidades, el inyectable está en forma de depósito o implante de corta actuación y
10 formas de sedimento inyectadas subcutáneamente o intramuscularmente. En algunas modalidades, la forma de dosificación parenteral está en forma de solución, suspensión, emulsión o polvo seco.

Para la administración oral, las composiciones que se describen en la presente se pueden
15 formular combinando los compuestos con portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Estos portadores permiten que los compuestos se formen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, líquidos, geles (p. ej., geles blandos), jarabes, caches, perlas, polvos, gránulos, suspensiones, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas y similares, para la ingesta oral por un paciente a ser tratado. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral
20 se pueden obtener mediante, por ejemplo, el agregado de un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, luego de la adición de auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o centros de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, de modo no taxativo, rellenos tales como azúcares, incluyendo, de modo no taxativo, lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; preparaciones de celulosa tales como,
25 de modo no taxativo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, tales como, de modo no taxativo, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de estos, tal como alginato de sodio.

30

Las composiciones administradas oralmente pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes endulzantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saborizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza; agentes colorantes y agentes

conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente sabrosa. Además, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden recubrir para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando así una acción sostenida por un período extendido. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto osmóticamente activo también son adecuadas para compuestos administrados oralmente. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándar tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Estos vehículos son adecuadamente de grado farmacéutico.

- 5
- 10 Se pueden proporcionar núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. A tales efectos, se pueden usar soluciones de azúcar concentrada, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, carbopol gel, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes o mezclas de solventes orgánicos adecuadas. Se pueden agregar tintes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para su identificación o para
- 15 caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden utilizar por vía oral incluyen, de modo no taxativo, cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas suaves selladas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con un relleno como lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores.

25

Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos o grageas formulados de manera convencional.

- 30 Para la administración por inhalación, las composiciones que se describen en la presente se pueden administrar en forma de una presentación en aerosol spray de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una

válvula para el suministro de una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse de forma que contengan una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

- 5 Las composiciones que se describen en la presente también se pueden formular en composiciones para vía rectal como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales como manteca de cacao u otros glicéridos. Las composiciones que se describen en la presente también se pueden formular en composiciones vaginales tales como cremas vaginales, supositorios, pesarios, anillos vaginales y dispositivos
10 intrauterinos.

En la administración transdérmica, las composiciones se pueden aplicar a un yeso o se pueden aplicar por sistemas transdérmicos, terapéuticos que se administran posteriormente al organismo. En algunas modalidades, las composiciones están presentes en cremas, soluciones, polvos,
15 emulsiones fluidas, suspensiones fluidas, semisólidos, ungüentos, pastas, geles, gelatinas y espumas o en parches que contienen cualquiera de estos.

Las composiciones que se describen en la presente también se pueden formular como una preparación de depósito. Estas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por
20 implante (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Las inyecciones de depósito se pueden administrar a intervalos de alrededor de 1 a alrededor de 6 meses o más. Por lo tanto, por ejemplo, las composiciones se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como
25 una sal moderadamente soluble.

En algunas modalidades, las composiciones pueden administrarse en un sistema de liberación controlada. En una modalidad, se puede usar una bomba (véase, Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng., 1987, 14, 201; Buchwald et ál., Surgery, 1980, 88, 507 Saudek et ál., N.
30 Engl. J. Med., 1989, 321, 574). En algunas modalidades, se pueden usar materiales poliméricos (véase, Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger et ál., J. Macromol. Sci. Rev.

Macromol. Chem., 1983, 23, 61; véase también Levy et ál., Science, 1985, 228, 190; During et ál., Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard et ál., J. Neurosurg., 1989, 71, 105). En aun otra modalidad, puede colocarse un sistema de liberación controlada próximo a la diana de las composiciones que se describen en la presente, tal como el hígado, haciendo necesaria solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, supra, tomo 2, pp. 115-138 (1984)). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlada discutidos en la evaluación por Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533).

También se conoce en la técnica que las composiciones pueden estar comprendidas en dichas formulaciones con diluyentes, rellenos, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, vehículos hidrofóbicos, vehículos solubles en agua, emulsionantes, amortiguadores, humectantes, hidratantes, solubilizantes, conservantes farmacéuticamente aceptables y similares. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes de fase sólida o gel adecuados. Ejemplos de dichos portadores o excipientes incluyen de modo no taxativo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles. En algunas modalidades, las composiciones que se describen en la presente se pueden usar con agentes que incluyen de modo no taxativo, analgésicos tópicos (por ejemplo, lidocaína), dispositivos de barrera (por ejemplo, GelClair), o enjuagues (por ejemplo, Caphosol).

En algunas modalidades, las composiciones que se describen en la presente se pueden administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase, Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533; Treat et ál., en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, Nueva York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; véase generalmente ibid.).

Las composiciones adecuadas incluyen, de modo no taxativo, composiciones no absorbidas orales. Las composiciones adecuadas también incluyen de modo no taxativo, solución salina, agua, soluciones de ciclodextrina y soluciones amortiguadas de pH 3-9.

Las composiciones que se describen en la presente, o sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden formular con numerosos excipientes que incluyen de modo no taxativo, agua purificada, propilenglicol, PEG 400, glicerina, DMA, etanol, alcohol bencílico, ácido cítrico/citrato de sodio (pH3), ácido cítrico/citrato de sodio (pH5),

tris(hidroximetil)amino metano HCl (pH7,0), 0,9 % de solución salina, y 1,2 % de solución salina, y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el excipiente se elige de propilenglicol, agua purificada y glicerina.

- 5 En algunas modalidades, la formulación se puede liofilizar en un sólido y reconstituir con, por ejemplo, agua antes de su uso.

Cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, a un animal para uso veterinario o a un humano para uso clínico) las composiciones se pueden administrar de forma aislada.

10

Cuando se administran a un humano, las composiciones pueden ser estériles. El agua es un portador adecuado cuando el compuesto de Fórmula I-VII se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y la dextrosa acuosa y soluciones de glicerol también pueden utilizarse como portadores líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Portadores farmacéuticos
15 adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada deshidratada, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La presente composición, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes amortiguadores del pH.

20

Las composiciones descritas en la presente pueden tomar la forma de una solución, suspensión, emulsión, comprimido, pastilla, sedimento, cápsula, cápsula que contiene un líquido, polvo, formulación de liberación sostenida, supositorio, aerosol, spray, o cualquier otra forma adecuada para su uso. Ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables se describen en Remington's
25 Pharmaceutical Sciences, A.R. Gennaro (Editor) Mack Publishing Co.

30

En algunas modalidades, las composiciones se formulan de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para la administración a seres humanos. Típicamente, las composiciones son soluciones en amortiguador acuoso isotónico estéril. Cuando
sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente de solubilización. Las composiciones para administración intravenosa pueden incluir opcionalmente una anestesia local tal como lidocaína para calmar el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los ingredientes se proporcionan ya sea separados o mezclados juntos en una forma de dosificación unitaria, por

ejemplo, como un polvo liofilizado seco o concentrado sin agua en un recipiente sellado herméticamente como una ampolla o sachet que indica la cantidad de agente activo. Cuando el compuesto se administra por infusión, se puede dosificar, por ejemplo, con un frasco de infusión que contiene agua de grado farmacéutico estéril o solución salina. Cuando el compuesto se administra por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina de modo que los ingredientes se pueden mezclar antes de la administración.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la composición se puede dividir en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, el paquete contiene cantidades específicas de las preparaciones, por ejemplo, comprimidos, cápsulas y polvos empaquetados en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una cápsula, sachet o comprimido en sí misma o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de estas formas empaquetadas.

En algunas modalidades, una composición tiene la forma de un líquido en donde el agente activo (es decir, uno de los polímeros u oligómeros facialmente anfifílicos descritos en la presente) está presente en solución, en suspensión, como una emulsión o como una solución/suspensión. En algunas modalidades, la composición líquida está en la forma de un gel. En otras modalidades, la composición líquida es acuosa. En otras modalidades, la composición está en la forma de un ungüento.

En algunas modalidades, la composición tiene la forma de un artículo sólido. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición oftálmica es un producto sólido que puede insertarse en una ubicación adecuada en el ojo, tal como entre el ojo y el párpado o en el saco conjuntival, donde libera el agente activo como se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 3,863,633, la patente estadounidense n.º 3,867,519, la patente estadounidense n.º 3,868,445, la patente estadounidense n.º 3,960,150, la patente estadounidense n.º 3,963,025, la patente estadounidense n.º 4,186,184, la patente estadounidense n.º 4,303,637, la patente estadounidense n.º 5,443,505; y la patente estadounidense n.º 5,869,079. La liberación de un artículo de este tipo se produce normalmente en la córnea, ya sea a través del fluido lagrimal que humedece la superficie de la córnea, o directamente a la córnea misma, con la que el artículo sólido está generalmente en contacto íntimo. Los artículos sólidos adecuados para la

implantación en el ojo de esta manera generalmente están compuestos principalmente de polímeros y pueden ser bioerosionables o no bioerosionables. Los polímeros bioerosionables que se pueden usar en la preparación de implantes oculares que llevan una o más de las composiciones incluyen, de modo no taxativo, poliésteres alifáticos tales como polímeros y copolímeros de poli(glicólido), poli(láctido), poli(épsilon-caprolactona), poli(hidroxibutirato) y poli(hidroxivalerato), poliaminoácidos, poliortoésteres, polianhídridos, policarbonatos alifáticos y poliéter lactonas. Los polímeros no bioerosionables adecuados incluyen elastómeros de silicona.

Las composiciones descritas en este documento pueden contener conservantes. Los conservantes adecuados incluyen de modo no taxativo, sustancias que contienen mercurio tales como sales fenilmercúricas (por ejemplo, acetato, borato y nitrato fenilmercúrico) y timerosal; dióxido de cloro estabilizado; composiciones de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio; imidazolidinil urea; parabenos tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno, y sales de estos; fenoxietanol; clorofenoxietanol; fenoxipropanol; clorobutanol; clorocresol; fenetil alcohol; EDTA disódico; y ácido sórbico y sales de estos.

Opcionalmente uno o más estabilizantes se pueden incluir en las composiciones para potenciar la estabilidad química cuando fuera necesario. Los estabilizantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, agentes quelantes o agentes formadores de complejos, tales como, por ejemplo, el agente formador de complejos de calcio ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Por ejemplo, se puede incluir una cantidad apropiada de EDTA o una sal de este, por ejemplo, la sal disódica, en la composición para formar complejos con excesos de iones de calcio y evitar la formación de gel durante el almacenamiento. EDTA o una sal de este se puede incluir de forma adecuada en una cantidad de alrededor de 0,01 % a alrededor de 0,5 %. En aquellas modalidades que contienen un conservante diferente de EDTA, el EDTA o una sal de este, más particularmente EDTA disódico, puede estar presente en una cantidad de alrededor de 0,025 % a alrededor de 0,1 % en peso.

Uno o más antioxidantes también se pueden incluir en las composiciones. Los antioxidantes adecuados incluyen de modo no taxativo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, acetilcisteína, policuaternio-1, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, fenetil alcohol, edetato disódico, ácido sórbico, u otros agentes

conocidos por los expertos en la técnica. Tales conservantes se emplean típicamente a un nivel de alrededor de 0,001 % a alrededor de 1,0 % en peso.

5 En algunas modalidades, las composiciones se solubilizan al menos en parte por un agente solubilizante aceptable. Determinados tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo, polisorbato 80, pueden ser útiles como agentes solubilizantes, como los glicoles oftálmicamente aceptables, poliglicoles, por ejemplo, polietilenglicol 400 (PEG-400), y éteres de glicol.

10 Agentes solubilizantes adecuados para composiciones en solución y solución/suspensión son ciclodextrinas. Ciclodextrinas adecuadas se pueden elegir de α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, alquilociclodextrinas (p. ej., metil- β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, dietil- β -ciclodextrina), hidroxialquilociclodextrinas (p. ej., hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina), carboxi-alquilociclodextrinas (p. ej., carboximetil- β -ciclodextrina), sulfoalquiléter ciclodextrinas (p. ej., sulfobutiléter- β -ciclodextrina), y similares. Aplicaciones oftálmicas de
15 ciclodextrinas se han revisado en Rajewski et ál., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1996, 85, 1155-1159.

En algunas modalidades, la composición opcionalmente contiene un agente de suspensión. Por ejemplo, en aquellas modalidades en que la composición es una suspensión acuosa o
20 solución/suspensión, la composición puede contener uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros útiles incluyen de modo no taxativo, polímeros solubles en agua como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros insolubles en agua tales como polímeros que contienen carboxilo reticulados.

25 Uno o más agentes de ajuste de pH y/o agentes amortiguadores aceptables se pueden incluir en las composiciones, que incluyen ácidos, tales como ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y amortiguadores tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y
30 amortiguadores se incluyen en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un rango aceptable.

Se pueden incluir una o más sales, solvatos o profármacos aceptables en las composiciones en una cantidad necesaria para llevar la osmolaridad de la composición a un intervalo aceptable. Dichas sales incluyen de modo no taxativo, las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito.

- 5 En algunas modalidades, las sales incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio. En algunas modalidades, la sal es cloruro de sodio.

- Opcionalmente, se pueden incluir uno o más tensioactivos aceptables, preferentemente tensioactivos no iónicos, o codisolventes en las composiciones para potenciar la solubilidad de los componentes de las composiciones o para impartir estabilidad física, o con otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, glicéridos de ácido graso de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno (60); y alquiléteres de polioxietileno y éteres de alquilfenilo, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40; polisorbato 20, 60 y 80; tensioactivos de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, 15 Pluronic® F-68, F84 y P-103); ciclodextrina; u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Típicamente, tales codisolventes o tensioactivos se emplean en las composiciones a un nivel de alrededor de 0,01 % a alrededor de 2 % en peso.

- En algunas modalidades, se proporcionan los paquetes o kits farmacéuticos que comprenden 20 uno o más recipientes rellenos con una o más composiciones descritas en la presente. Opcionalmente asociado con dicho/s recipiente/s puede haber un aviso en la forma prescrita por un organismo gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de los productos farmacéuticos o biológicos, dicho aviso refleja la aprobación por parte del organismo de la fabricación, uso o venta para administración a humanos para tratar una afección, enfermedad o 25 trastorno descrito en la presente. En algunas modalidades, el kit contiene más de un compuesto descrito en la presente. En algunas modalidades, el kit comprende un compuesto descrito en la presente en una sola forma de dosificación inyectable, tal como una sola dosis dentro de un dispositivo inyectable tal como una jeringa con una aguja.

- 30 En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al sujeto una o más composiciones que se describen en la presente o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables de la misma, o una composición farmacéutica de la misma. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que necesita dicho tratamiento. Tal como se describe

en la presente, en algunas modalidades, el sujeto es un mamífero, tal como, de modo no taxativo, un ser humano.

5 En algunas modalidades, también se proporcionan una o más composiciones que se describen anteriormente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables de la misma, para uso en la fabricación de un medicamento para

10 Cualquier medicamento que tenga utilidad en una aplicación descrita en el presente documento puede usarse en coterapia, coadministración o coformulación con una composición como se describe anteriormente. Por lo tanto, las composiciones que se describen en la presente pueden administrarse antes, de forma simultánea o luego de que dichos productos terapéuticos se administran a un sujeto.

15 El medicamento adicional se puede administrar en coterapia (incluida la coformulación) con uno o más de los compuestos descritos en este documento.

En algunas modalidades, se monitoriza la respuesta de la enfermedad o trastorno al tratamiento y el régimen de tratamiento se ajusta si es necesario en vista de dicha monitorización.

20 La frecuencia de administración es típicamente de tal modo que el intervalo de dosificación, por ejemplo, el período de tiempo entre una dosis y la próxima, durante horas de vigilia es de alrededor de 1 a alrededor de 24 horas, de alrededor de 2 a alrededor de 12 horas, de alrededor de 3 a alrededor de 8 horas o de alrededor de 4 a alrededor de 6 horas. En algunas modalidades, la dosis se administra 1, 2, 3 o 4 veces al día. Los expertos en la técnica entenderán que un
25 intervalo de dosificación apropiado depende en cierto grado del período de tiempo durante el cual la composición seleccionada es capaz de mantener una concentración del compuesto o compuestos en el sujeto y/o en el tejido objetivo (por ejemplo, por encima de la EC_{50} (la concentración mínima del compuesto que inhibe la actividad del transportador en un 90 %). Idealmente la concentración permanece por encima de la EC_{50} durante al menos 100 % del
30 intervalo de dosificación. Cuando esto no se alcanza, se desea que la concentración permanezca por encima de EC_{50} durante al menos alrededor de 60 % del intervalo de dosificación, o permanezca por encima de la EC_{50} durante al menos alrededor de 40% del intervalo de dosificación.

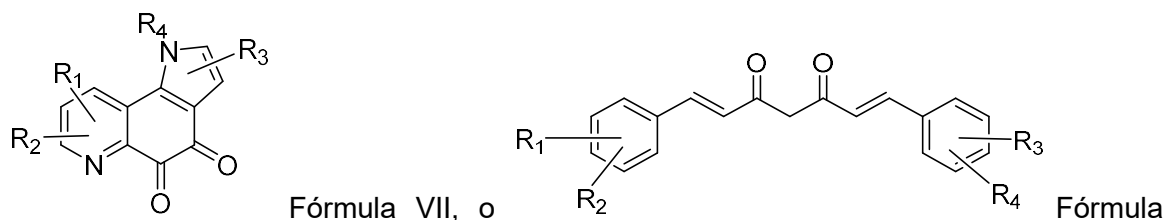
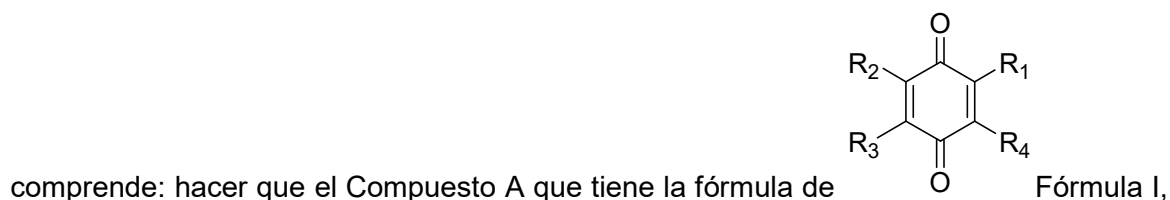
La presente descripción proporciona también las siguientes modalidades no taxativas:

- 5 Para que las modalidades descritas en la presente puedan entenderse de manera más eficaz, se proporcionan ejemplos más adelante. Debe entenderse que estos ejemplos tienen un fin meramente ilustrativo y no deben interpretarse como una limitación de las modalidades de forma alguna.

En algunas modalidades, se proporcionan las siguientes modalidades:

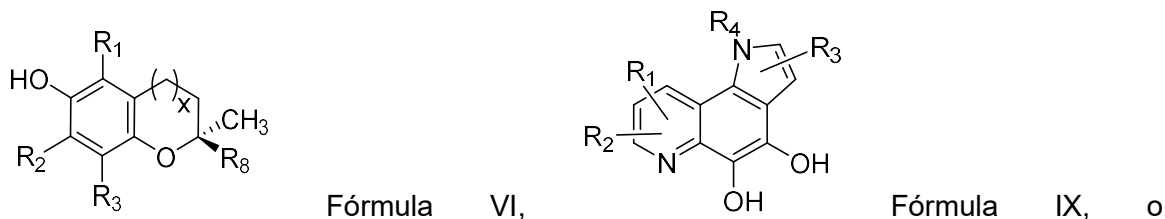
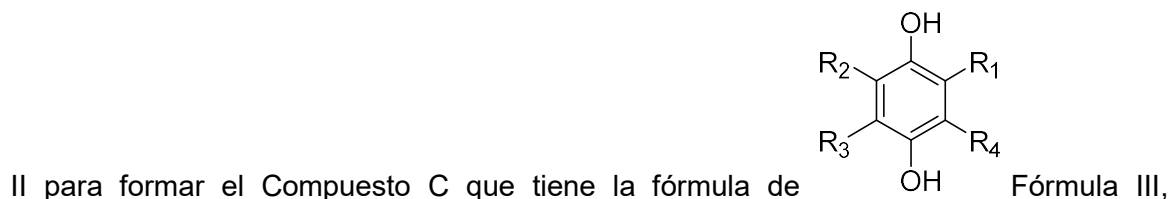
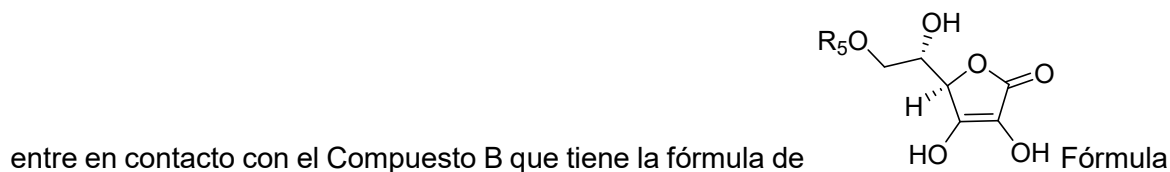
10

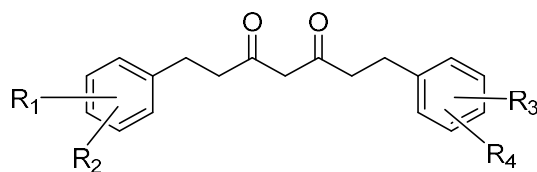
1. Un método de preparación de una composición que comprende el Compuesto C, que



VIII opcionalmente en un disolvente, en donde el disolvente está libre o no tiene etanol,

15





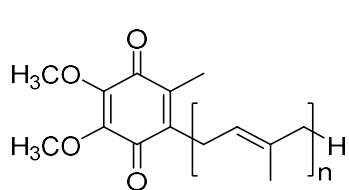
Fórmula X, en donde:

R₅ es H, OH, NH₂, NO₂, R₆-C(O)-, carbociclo opcionalmente sustituido, grupo arilo opcionalmente sustituido, grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, alcohol alquilo ramificado o no ramificado, halo, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo ramificado o no ramificado, éster de alquenilo ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi, haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito o alquilsulfanilo;

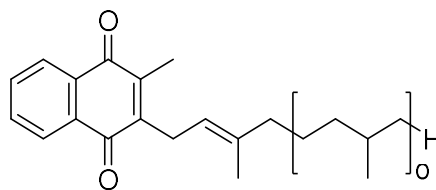
X es 0-6; y

R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, y R₈ son cada uno, independientemente, H, OH, NH₂, NO₂, carbociclo opcionalmente sustituido, grupo arilo opcionalmente sustituido, grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, alcohol alquilo ramificado o no ramificado, halo, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo ramificado o no ramificado, ácido carboxílico ramificado o no ramificado, éster de alquilo ramificado o no ramificado, éster de alquenilo ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi, haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito o alquilsulfanilo; o R₂ y R₃ son en conjunto cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

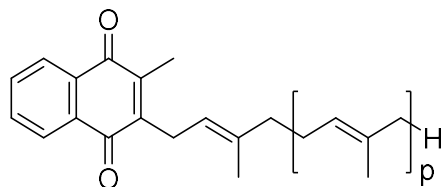
2. El método de la modalidad 1, en donde el Compuesto A tiene la fórmula de



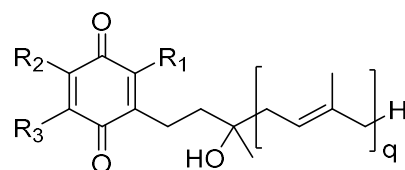
Fórmula I-I,



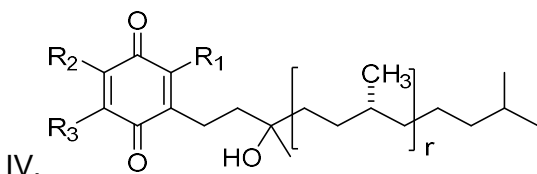
Fórmula I-II,



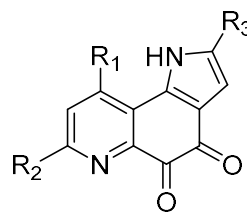
Fórmula I-III,



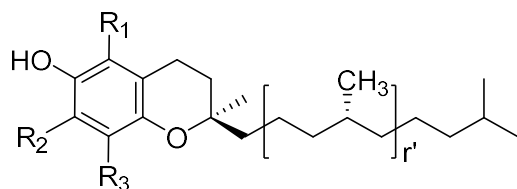
Fórmula I-IV,



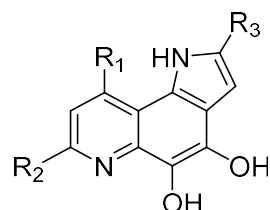
Fórmula I-V,



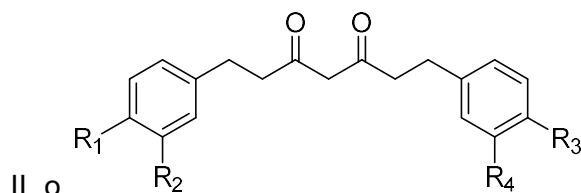
Fórmula VII-I,



Fórmula VI-II,



Fórmula VII-II,

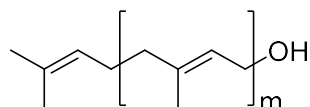


II, o

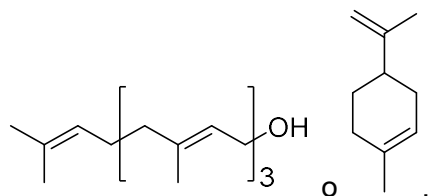
Fórmula VIII-II, o una combinación de estos,

en donde r' y q' son cada uno, independientemente, 1-20 y las variables restantes son como se definen en la modalidad 1 las variables son como se definen en las modalidades 1-2.

5. El método de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde el disolvente es un disolvente no tóxico.
6. El método de la modalidad 5, en donde el disolvente no tóxico es un disolvente orgánico no tóxico.
7. El método de la modalidad 6, en donde el disolvente orgánico no tóxico es un terpenoide no tóxico tal como un terpenoide a base de una planta natural.
8. El método de la modalidad 7, en donde el terpenoide no tóxico tiene la fórmula de

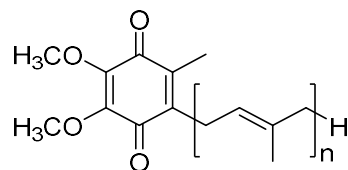
Fórmula V, en donde m es 0-10.

9. El método de la modalidad 7, en donde el terpenoide no tóxico tiene la fórmula de

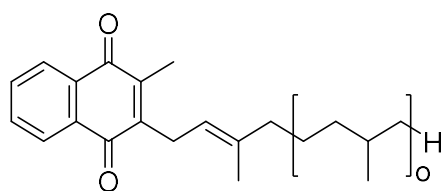


10. El método de la modalidad 1, en donde el método comprende: hacer que el Compuesto A

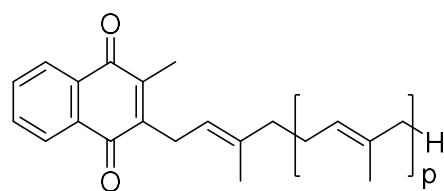
que tiene la fórmula de



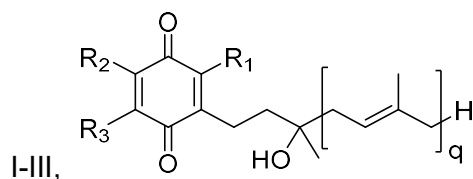
Fórmula I-I,



Fórmula I-II,

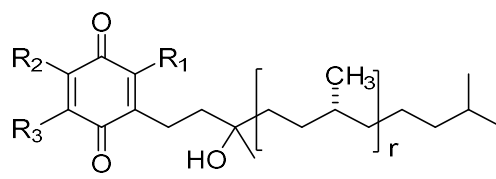


Fórmula I-III,

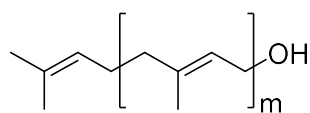


I-IV,

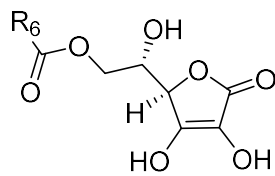
Fórmula I-IV,



Fórmula I-V o una combinación de estos en el disolvente que tiene la fórmula de

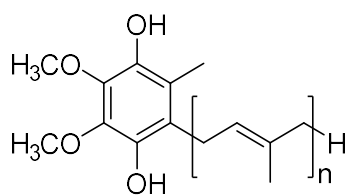


Fórmula V, entre en contacto con el Compuesto B que tiene la



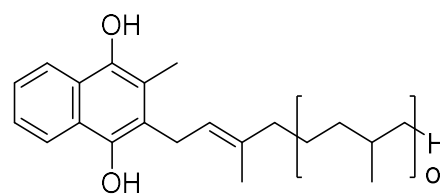
fórmula de

Formula II-I para formar el Compuesto C que tiene la

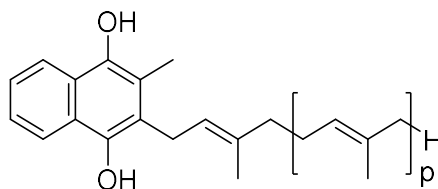


fórmula de

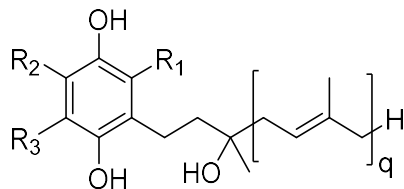
Fórmula III-I,



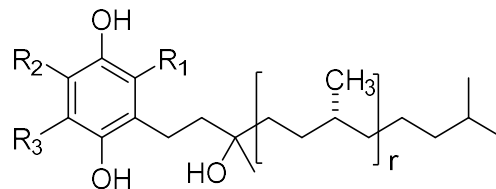
Fórmula III-II,



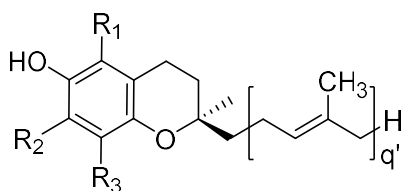
Fórmula III-III,



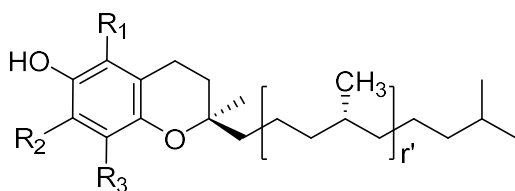
Fórmula III-IV,



Fórmula III-V,



Fórmula VI-I, o



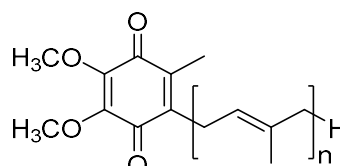
Fórmula VI-II, o una combinación de estos, en

donde r' y q' son cada uno, independientemente, 1-20 y las variables restantes son como se definen en la modalidad 1 las variables son como se definen en las modalidades 1-2.

11. El método de la modalidad 10, en donde el método comprende: hacer que el Compuesto

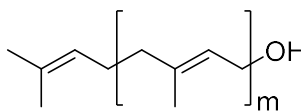
5

A que tiene la fórmula de



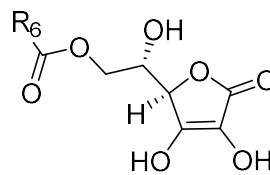
Fórmula I-I en el

disolvente que tiene la fórmula de



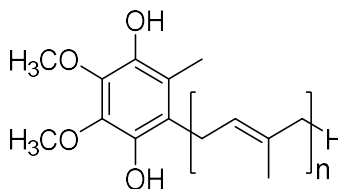
Fórmula V, entre en contacto

con el Compuesto B que tiene la fórmula de



Fórmula II-I para formar

el Compuesto C que tiene la fórmula de



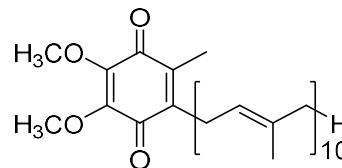
Fórmula III-I, en donde

las variables son como se definen en las modalidades 1-2.

10

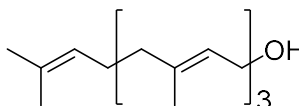
12. El método de la modalidad 11, en donde el método comprende:

hacer que el Compuesto A que tiene la fórmula de



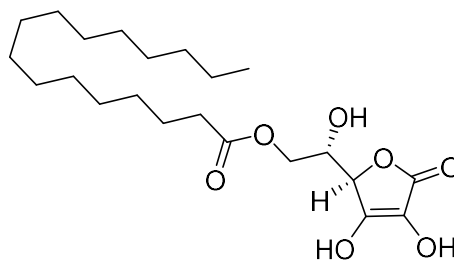
Fórmula I-I

en el disolvente que tiene la fórmula de

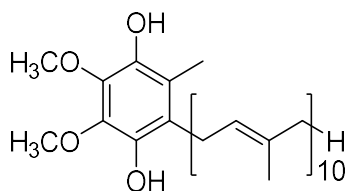


, entre en contacto con el

50

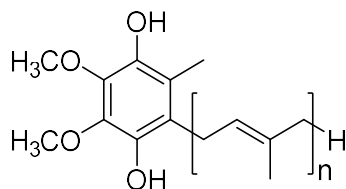


Compuesto B que tiene la fórmula de



compuesto que tiene la fórmula de

13. Un método para preparar un compuesto que tiene la fórmula de

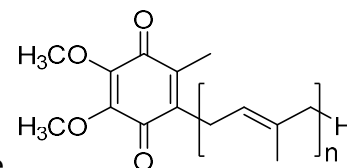


Fórmula

III-I

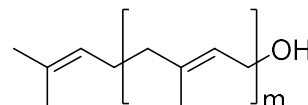
que

comprende:



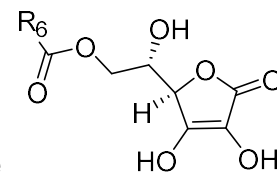
5

hacer que el Compuesto A que tiene la fórmula de fórmula de

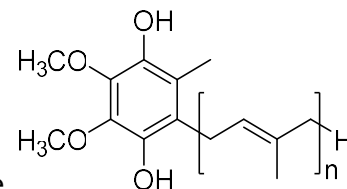


Fórmula I-I en el disolvente que tiene la fórmula de

Fórmula V,



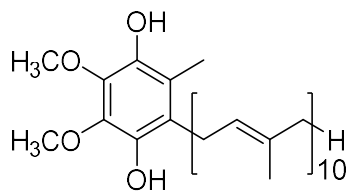
entre en contacto con el Compuesto B que tiene la fórmula de



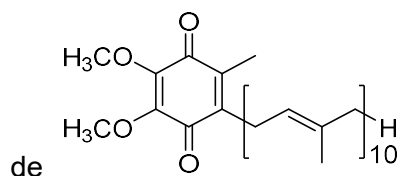
Fórmula II-I para formar el compuesto que tiene la fórmula de

Fórmula III-I, en donde m es 0-10, las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

14. Un método de preparación de un compuesto que tiene la fórmula de

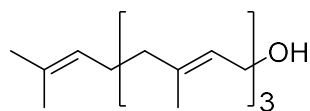


que comprende: reducir el Compuesto A que tiene la fórmula

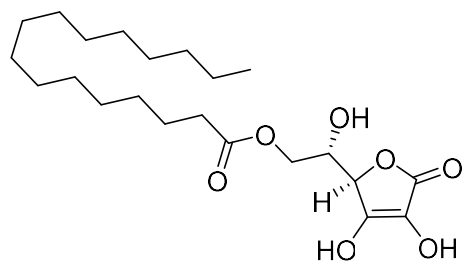


de

Fórmula I-I, en el disolvente que tiene la fórmula de

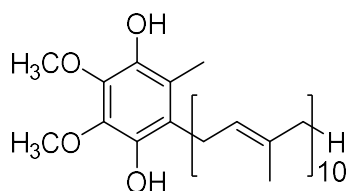


con el Compuesto B que tiene la fórmula de



5

, para formar el compuesto que tiene la fórmula de

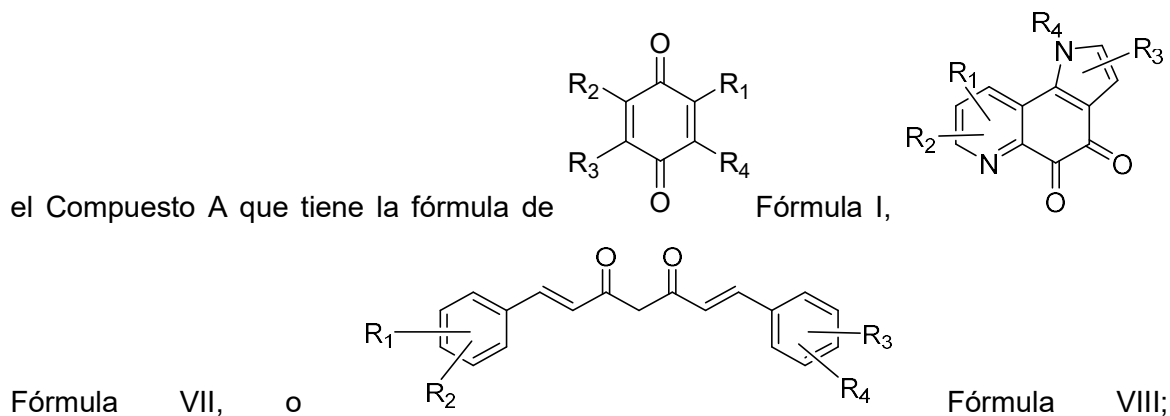


15. El método de cualquiera de las modalidades 1-14, en donde el método que comprende:
- calentar el disolvente en un recipiente de mezcla a aproximadamente 35-75 °C, preferentemente 45-65 °C;
 - añadir el Compuesto A al disolvente del paso a para formar una solución translúcida;
 - añadir el Compuesto B a la solución del paso b para formar una mezcla y agitar la mezcla hasta que no sea vea el segundo compuesto sobre la superficie de la mezcla;
 - reemplazar el aire en el recipiente con un gas inerte y sellar herméticamente el recipiente; y
 - agitar la mezcla del paso d durante un período de tiempo a una temperatura elevada.
16. El método de la modalidad 15, en donde el gas inerte es nitrógeno o argón.
17. El método de la modalidad 16, en donde el gas inerte es argón.

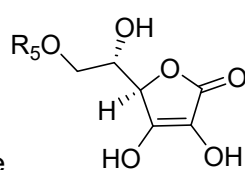
10

15

18. El método de cualquiera de las modalidades 15-17, en donde la temperatura elevada se encuentra en un intervalo de aproximadamente 30-100 °C, aproximadamente 40-80 °C, o aproximadamente 50-70 °C.
19. El método de la modalidad 18, en donde la temperatura elevada se encuentra en un intervalo de alrededor de 50-70 °C.
20. El método de cualquiera de las modalidades 15-17, en donde el periodo de tiempo es de alrededor de 1 a alrededor de 13 días, alrededor de 2 a alrededor de 10 días o alrededor de 3 a alrededor de 6 días.
21. El método de la modalidad 20, en donde el período de tiempo es de alrededor de 3 a alrededor de 6 días.
22. El método de cualquiera de las modalidades 1-21, en donde la relación de peso inicial del Compuesto A:Compuesto B:el disolvente se encuentra en un intervalo de alrededor de 4:0.5:4 a alrededor de 4:4:4.
23. El método de cualquiera de las modalidades 1-21, en donde la relación de peso inicial del Compuesto A:Compuesto B:el disolvente es de alrededor de 4:2:4.
24. Una composición que comprende:



el Compuesto B que tiene la fórmula de



Fórmula II y opcionalmente un

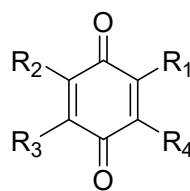
disolvente no tóxico, en donde el disolvente no tóxico opcional está libre o no es etanol, en donde:

R₅ es H, OH, NH₂, NO₂, R₆-C(=O)-, carbociclo opcionalmente sustituido, grupo arilo opcionalmente sustituido, grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, alcohol de alquilo ramificado o no ramificado, halo, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo ramificado

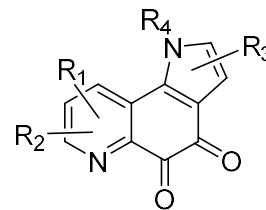
o no ramificado, éster de alqueno ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi, haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito o alquilsulfanilo; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_6 son cada uno, independientemente, H, OH, NH_2 , NO_2 , carbociclo opcionalmente sustituido, grupo arilo opcionalmente sustituido, grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, alcohol de alquilo ramificado o no ramificado, halo, alquilo ramificado o no ramificado, alqueno ramificado o no ramificado, ácido carboxílico ramificado o no ramificado, éster de alquilo ramificado o no ramificado, éster de alqueno ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi, haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito o alquilsulfanilo; o R_2 y R_3 son en conjunto cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

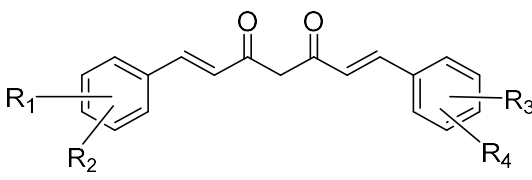
25. Una composición que comprende:

el Compuesto A que tiene la fórmula de

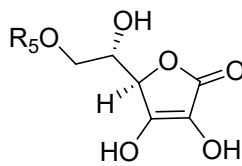


Fórmula I,

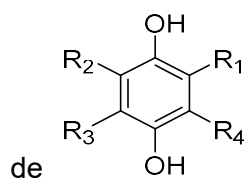


Fórmula VII, o  Fórmula VIII; el Compuesto B

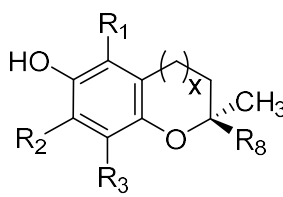
que tiene la fórmula de



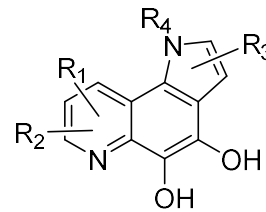
Fórmula II; el Compuesto C que tiene la fórmula



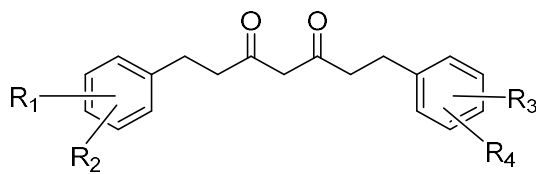
Fórmula III,



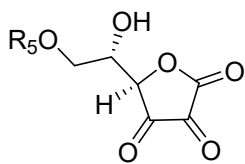
Fórmula VI,



Fórmula IX, o



Fórmula X; el Compuesto D que



tiene la fórmula de

Fórmula IV; y opcionalmente un disolvente con la

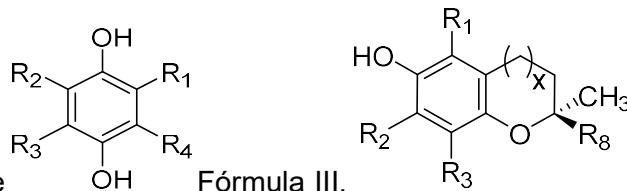
condición de que el disolvente no tóxico no sea etanol. En donde:

R₅ es H, OH, NH₂, NO₂, R₆-C(=O), carbociclo opcionalmente sustituido, grupo arilo
opcionalmente sustituido, grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, alcohol alquilo
ramificado o no ramificado, halo, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo ramificado
o no ramificado, éster de alquenilo ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi,
haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito o alquilsulfanilo;

x es 0-6; y

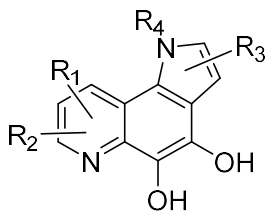
R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, y R₈ son cada uno, independientemente, H, OH, NH₂, NO₂, carbociclo
opcionalmente sustituido, grupo arilo opcionalmente sustituido, grupo heteroarilo
opcionalmente sustituido, alcohol alquilo ramificado o no ramificado, halo, alquilo
ramificado o no ramificado, alquenilo ramificado o no ramificado, ácido carboxílico
ramificado o no ramificado, éster de alquilo ramificado o no ramificado, éster de alquenilo
ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi, haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito o
alquilsulfanilo; o R₂ y R₃ son en conjunto cicloalquilo opcionalmente sustituido,
cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo
opcionalmente sustituido.

26. Una composición que comprende:



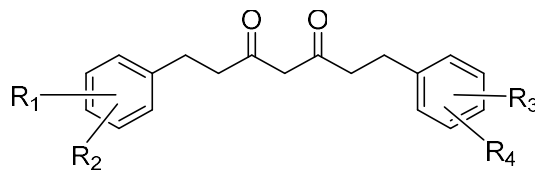
el Compuesto C que tiene la fórmula de

Fórmula III,

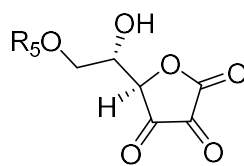


Fórmula VI,

Fórmula IX, o



X;



el Compuesto D que tiene la fórmula de **Fórmula IV**; y opcionalmente

un disolvente en donde el disolvente opcional es un disolvente no tóxico y está libre o no

es **etanol**, **en** **donde:**

R_5 es H, OH, NH_2 , NO_2 , $R_6-C(=O)$, carbociclo opcionalmente sustituido, grupo arilo
 5 opcionalmente sustituido, grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, alcohol alquilo
 ramificado o no ramificado, halo, alquilo ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi,
 haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito o alquilsulfanilo;

x **es** **0-6**; **y**

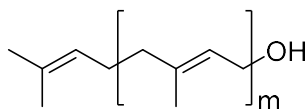
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , y R_8 son cada uno, independientemente, H, OH, NH_2 , NO_2 , carbociclo
 10 opcionalmente sustituido, grupo arilo opcionalmente sustituido, grupo heteroarilo
 opcionalmente sustituido, alcohol alquilo ramificado o no ramificado, halo, alquilo
 ramificado o no ramificado, alquenilo ramificado o no ramificado, ácido carboxílico
 ramificado o no ramificado, éster de alquilo ramificado o no ramificado, éster de alquenilo
 ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi, haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito o
 15 alquilsulfanilo; o R_2 y R_3 son en conjunto cicloalquilo opcionalmente sustituido,
 cycloheteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo
 opcionalmente sustituido.

27. La composición de cualquiera de las modalidades 24-26, en donde el disolvente es un
 disolvente derivado de la planta no tóxico.

20 **28.** La composición de cualquiera de las modalidades 24-27, en donde el disolvente no tóxico
 es un disolvente orgánico no tóxico.

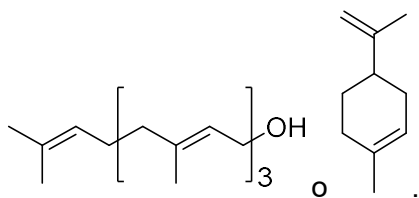
29. La composición de cualquiera de las modalidades 24-28, en donde el disolvente orgánico
 no tóxico es un terpeno no tóxico o un terpenoide del mismo.

30. La composición de la modalidad 29, en donde el terpenoide no tóxico tiene la fórmula de

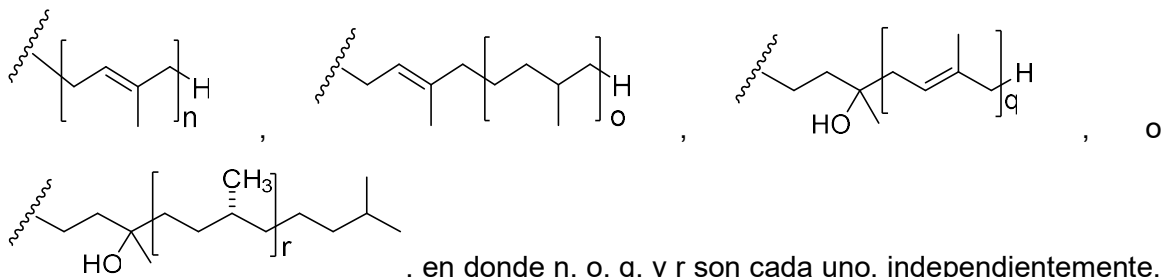


Fórmula V, en donde m es 0-10.

31. La composición de la modalidad 29, en donde el terpenoide no tóxico tiene la fórmula de



32. La composición de cualquiera de las modalidades 24-31, en donde R_4 tiene la fórmula de

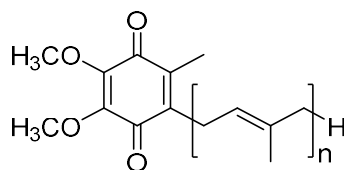


1-20.

33. La composición de cualquiera de las modalidades 24-32, en donde R_1 , R_2 , y R_3 son cada uno, independientemente, H, alcohol alquilo ramificado o no ramificado, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo ramificado o no ramificado o alcoxi ramificado o no ramificado.

34. La composición de la modalidad 33, en donde R_1 , R_2 , y R_3 son cada uno, independientemente, H, alcohol alquilo C_1 - C_6 ramificado o no ramificado, alquilo C_1 - C_6 ramificado o no ramificado, alquenilo ramificado o no ramificado o alcoxi C_1 - C_6 ramificado o no ramificado.

35. La composición de cualquiera de las modalidades 24, 25 y 27-34, en donde el Compuesto

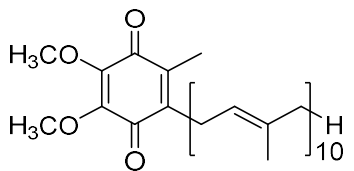


A tiene la fórmula de

Fórmula I-I, en donde n es 1-20.

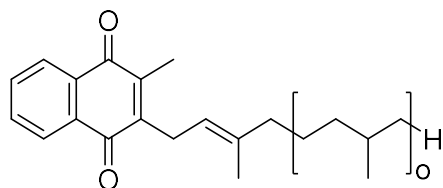
36. La composición de la modalidad 35, en donde n es 6-10.

37. La composición de la modalidad 36, en donde el Compuesto A tiene la fórmula de



38. La composición de cualquiera de las modalidades 24-33, en donde R_2 y R_3 son en conjunto arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

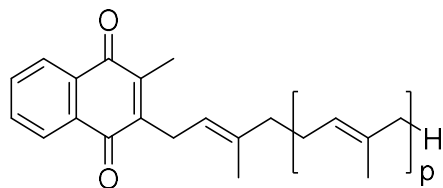
39. La composición de la modalidad 38, en donde el Compuesto A tiene la fórmula de



Fórmula I-II, en donde o es 1-20.

40. La composición de la modalidad 39, en donde o es 3.

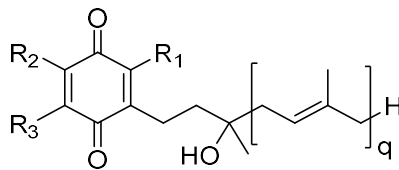
41. La composición de la modalidad 38, en donde el Compuesto A tiene la fórmula de



Fórmula I-III, en donde p es 1-20.

42. La composición de la modalidad 41, en donde p es 3 o 6.

43. La composición de cualquiera de las modalidades 24, 25 y 27-34, en donde el Compuesto



A tiene la fórmula de

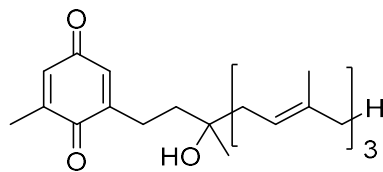
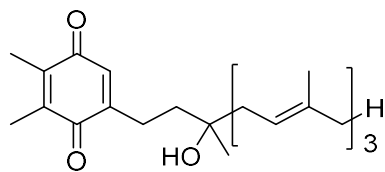
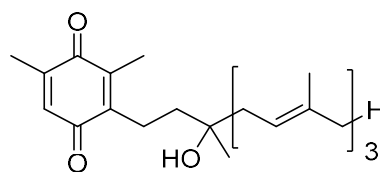
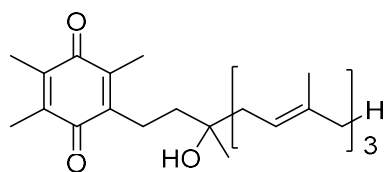
Fórmula I-IV, en donde q es 1-20 y

las variables restantes son como se definen en la modalidad 1.

44. La composición de la modalidad 43, en donde q es 3.

45. La composición de la modalidad 44, en donde al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es CH_3 .

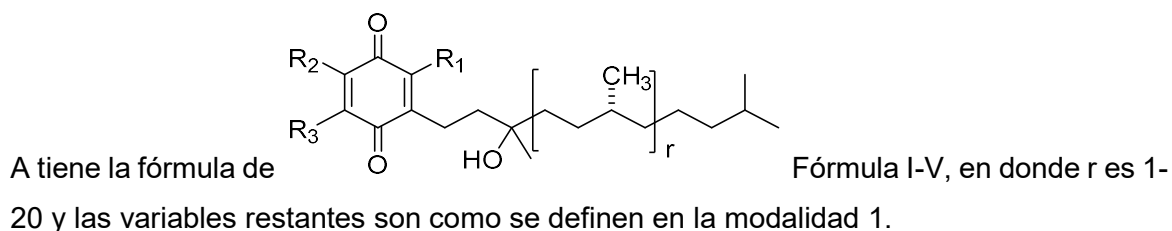
46. La composición de la modalidad 45, en donde el Compuesto A tiene la fórmula de



estos.

, o una combinación de

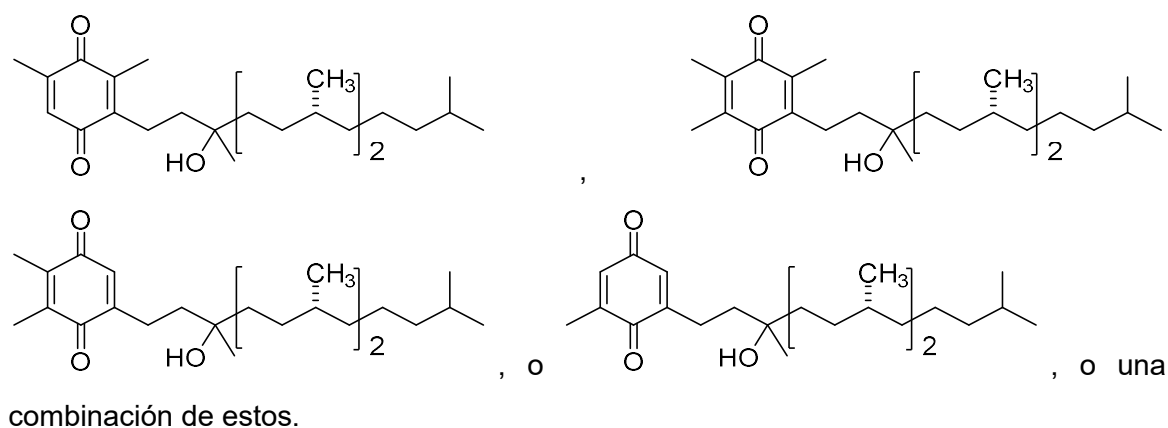
47. La composición de cualquiera de las modalidades 24, 25 y 27-34, en donde el Compuesto



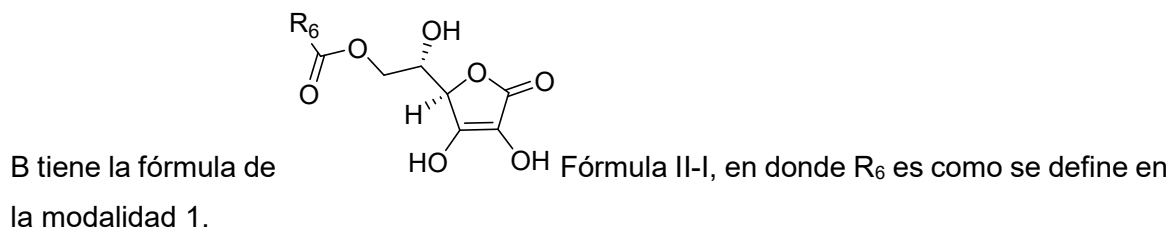
48. La composición de la modalidad 47, en donde r es 2.

- 5 49. La composición de la modalidad 48, en donde al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es CH₃.

50. La composición de la modalidad 49, en donde el Compuesto A tiene la fórmula de

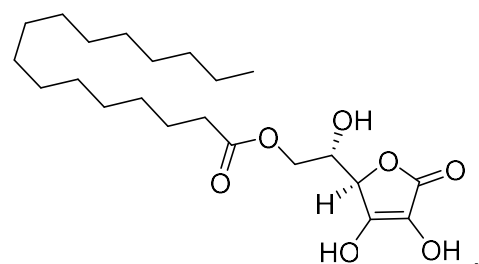


- 10 51. La composición de cualquiera de las modalidades 24, 25 y 27-50, en donde el Compuesto

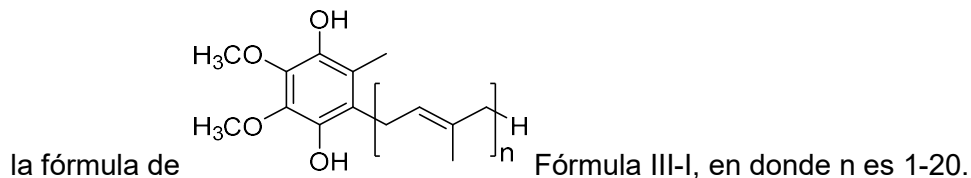


52. La composición de la modalidad 51, en donde R₆ es alquilo C₁-C₃₀ ramificado o no ramificado.

- 15 53. La composición de la modalidad 52, en donde el Compuesto B tiene la fórmula de

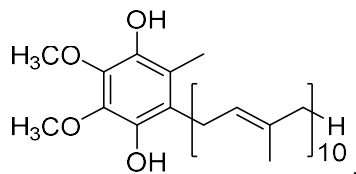


54. La composición de cualquiera de las modalidades 25-34, en donde el Compuesto C tiene

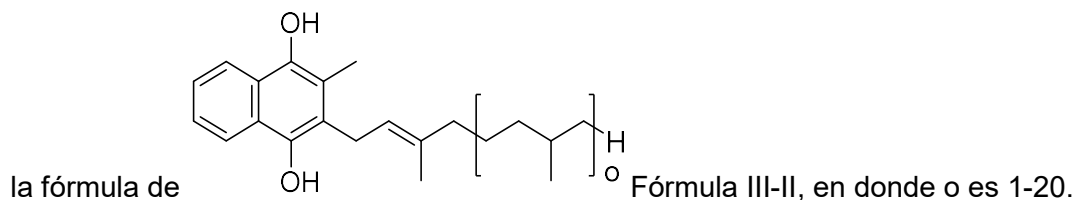


55. La composición de la modalidad 54, en donde n es 6-10.

56. La composición de la modalidad 55, en donde el Compuesto C tiene la fórmula de

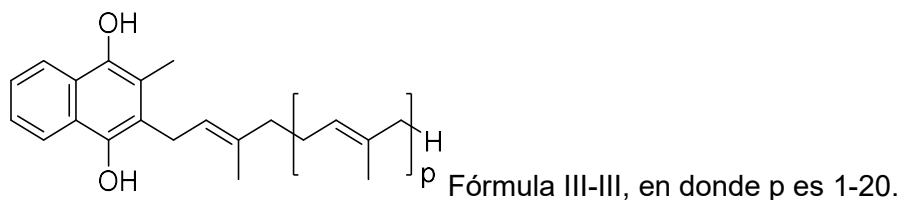


57. La composición de cualquiera de las modalidades 25-32, en donde el Compuesto C tiene



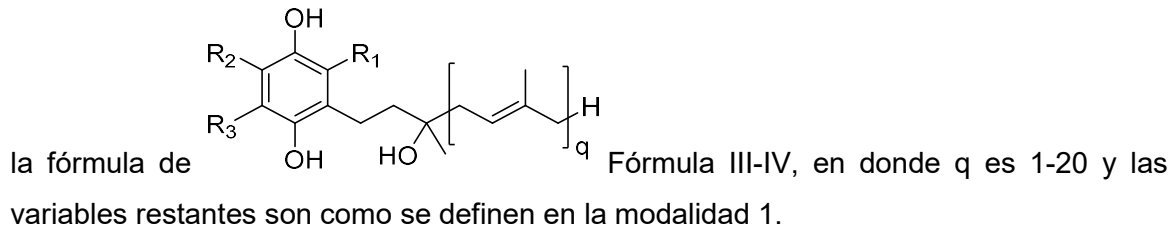
58. La composición de la modalidad 57, en donde o es 3.

59. La composición de la modalidad 58, en donde el Compuesto C tiene la fórmula de



60. La composición de la modalidad 59, en donde p es 3 o 6.

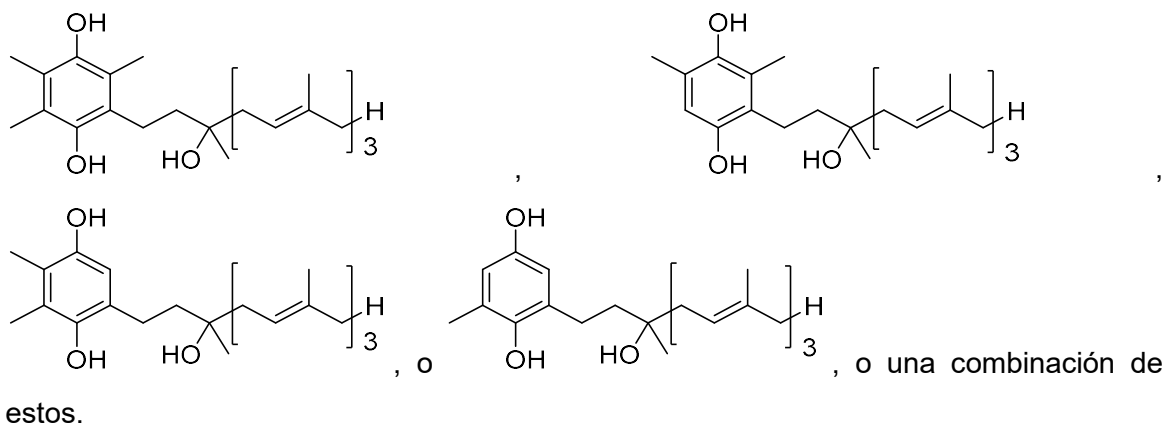
61. La composición de cualquiera de las modalidades 25-34, en donde el Compuesto C tiene



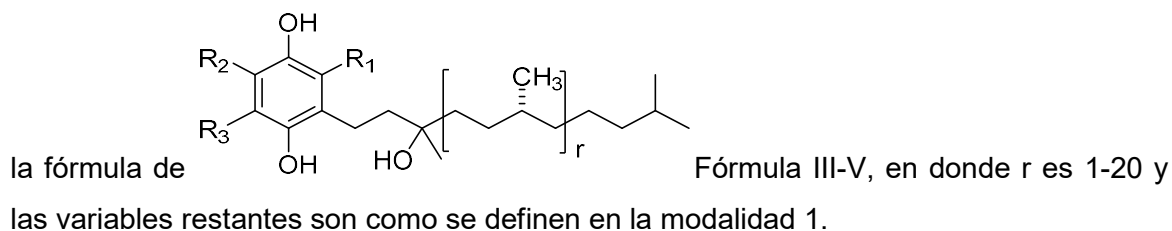
62. La composición de la modalidad 61, en donde q es 3.

63. La composición de la modalidad 62, en donde al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es CH₃.

64. La composición de la modalidad 63, en donde el Compuesto C tiene la fórmula de



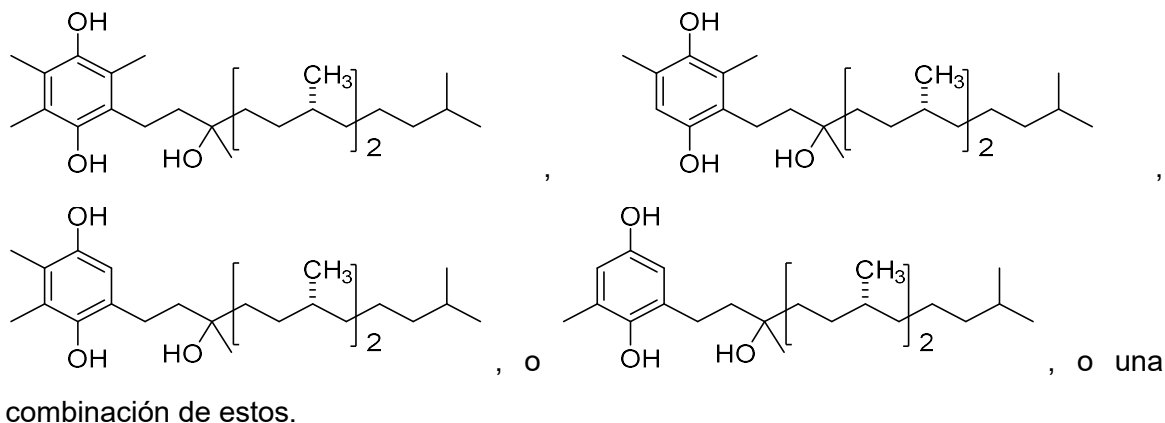
- 5 65. La composición de cualquiera de las modalidades 25-34, en donde el Compuesto C tiene



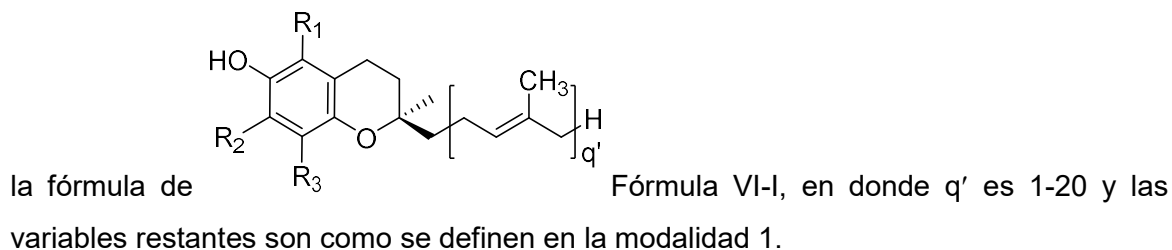
66. La composición de la modalidad 47, en donde r es 2.

67. La composición de la modalidad 48, en donde al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es CH_3 .

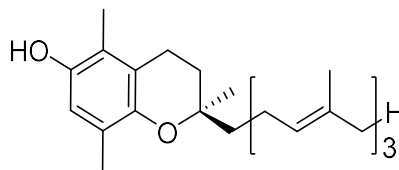
- 10 68. La composición de la modalidad 49, en donde el Compuesto C tiene la fórmula de



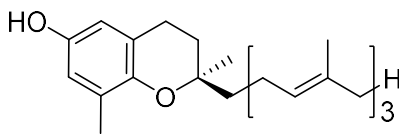
69. La composición de cualquiera de las modalidades 52-34, en donde el Compuesto C tiene



70. La composición de la modalidad 69, en donde q' es 3.
71. La composición de la modalidad 70, en donde al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es CH₃.
72. La composición de la modalidad 71, en donde el Compuesto C tiene la fórmula de



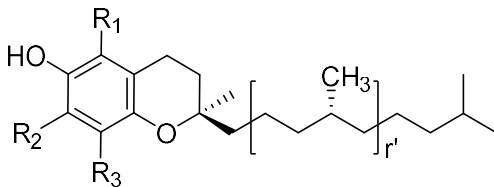
2



, O

estos.

- 73.** La composición de cualquiera de las modalidades 25-34, en donde el Compuesto C tiene

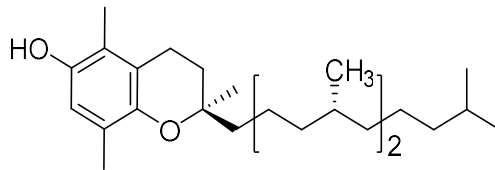


la fórmula de

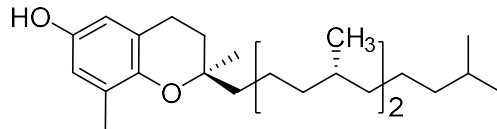
Fórmula VI-II, en donde r' es 1-20 y

las variables restantes son como se definen en la modalidad 1.

- 74.** La composición de la modalidad 73, en donde r' es 2.
- 75.** La composición de la modalidad 74, en donde al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es CH_3 .
- 76.** La composición de la modalidad 75, en donde el Compuesto C tiene la fórmula de



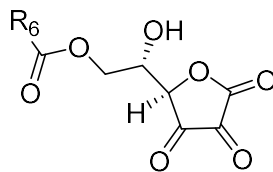
2



3

combinación de estos.

77. La composición de cualquiera de las modalidades 25-34 y 54-76, en donde el Compuesto



D tiene la fórmula de Fórmula

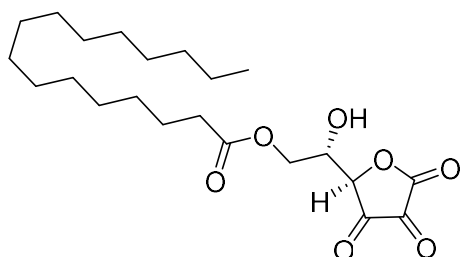
IV-I, en donde R_6 es como se define

en la modalidad 1.

78. La composición de la modalidad 77, en donde R_6 es alquilo C_1 - C_{30} ramificado o no ramificado.

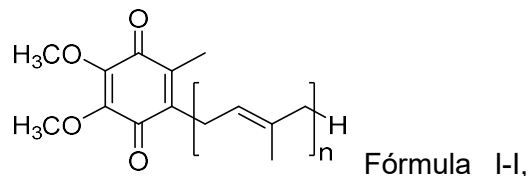
5

79. La composición de la modalidad 78, en donde el Compuesto D tiene la fórmula de

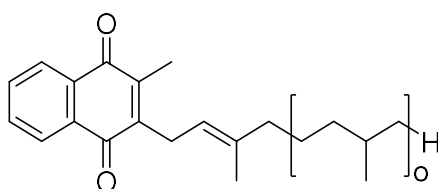


80. La composición de la modalidad 24, en donde la composición comprende:

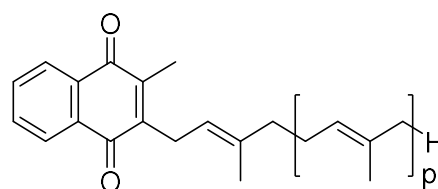
el Compuesto A que tiene la fórmula de



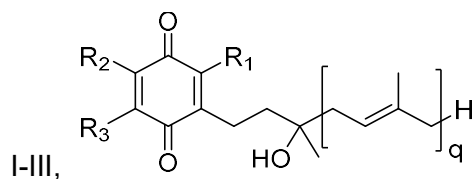
Fórmula I-I,



Fórmula I-II,

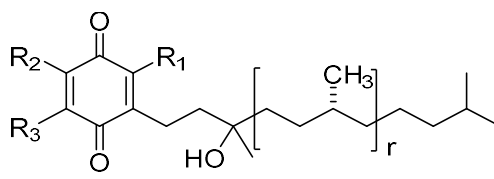


Fórmula



I-III,

Fórmula I-IV,



Fórmula

I-V,

o

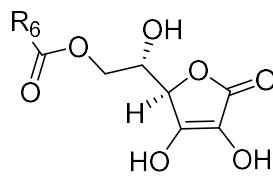
una

combinación

de

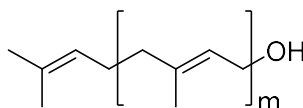
estos;

el Compuesto B que tiene la fórmula de



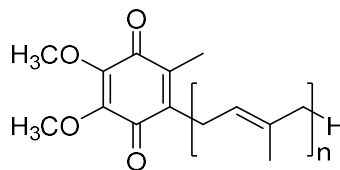
Fórmula II-I; y

10

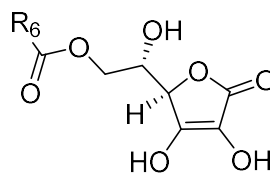


el disolvente que tiene la fórmula de **Fórmula V**, en donde las variables son como se definen en las modalidades 1-2.

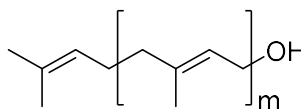
- 81.** La composición de la modalidad 24, en donde la composición comprende:



el Compuesto A que tiene la fórmula de **Fórmula I-I**;



- 5 el Compuesto B que tiene la fórmula de **Fórmula II-I**; y

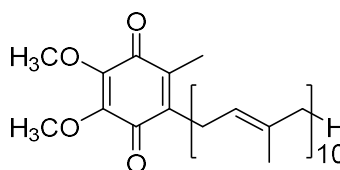


el disolvente que tiene la fórmula de **Fórmula V**, en donde las variables son como se definen en las modalidades 1-2.

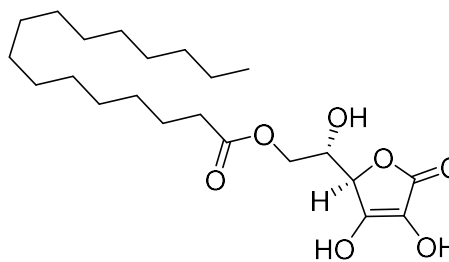
- 82.** La composición de la modalidad 81, en donde n es 10.

- 83.** La composición de la modalidad 82, en donde m es 3.

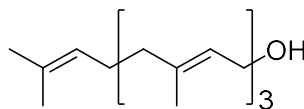
- 10 **84.** Una composición que comprende:



el Compuesto A que tiene la fórmula de **Fórmula I-I**; el Compuesto B que

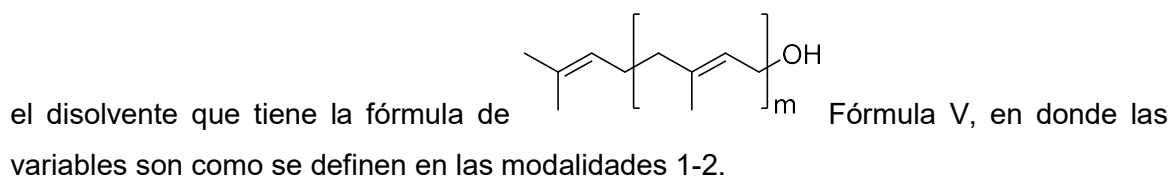
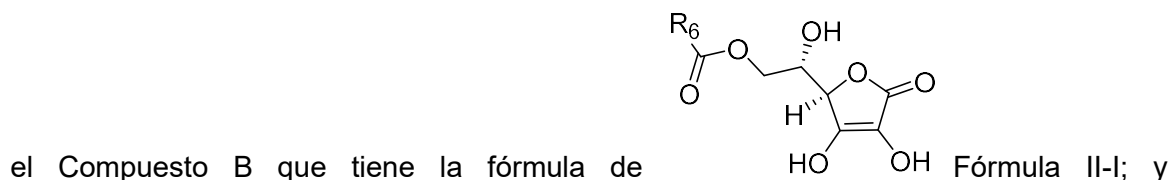
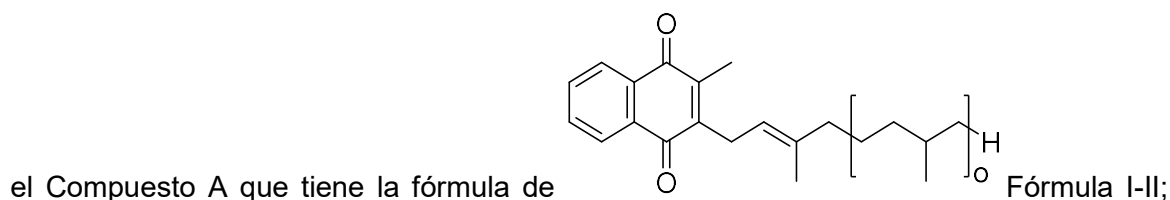


tiene la fórmula de **Fórmula II-I**; y



un disolvente que tiene la fórmula de **Fórmula V**.

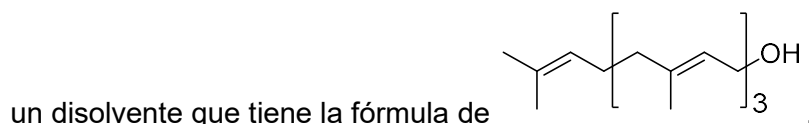
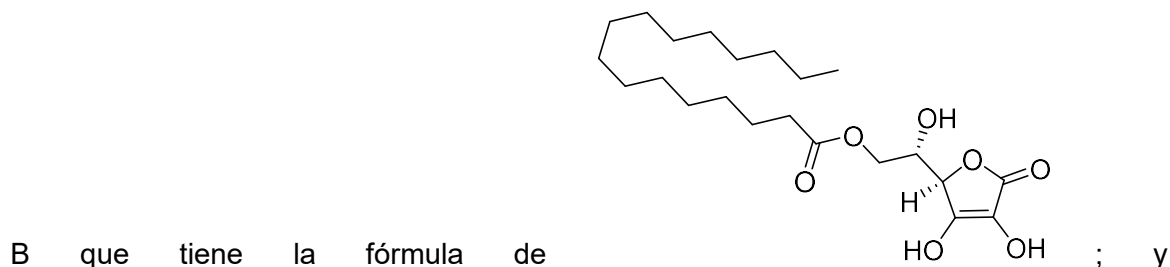
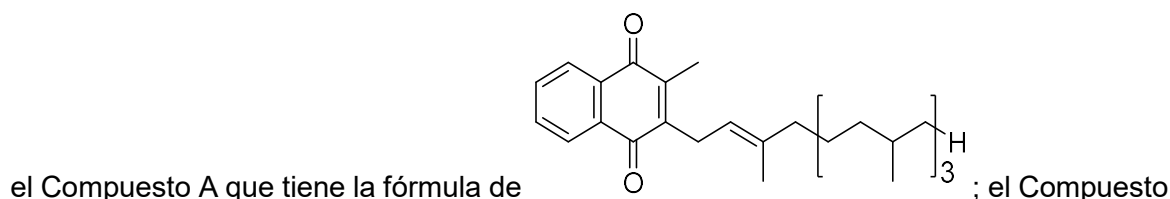
85. La composición de la modalidad 24, en donde la composición comprende:



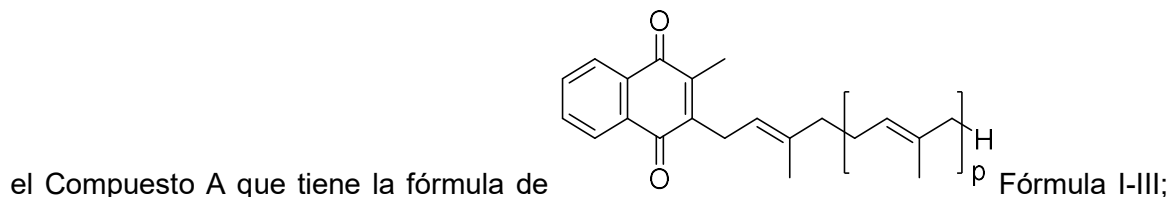
86. La composición de la modalidad 85, en donde o es 3.

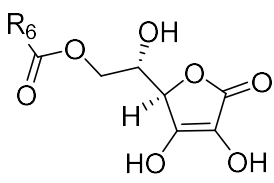
87. La composición de la modalidad 86, en donde m es 3.

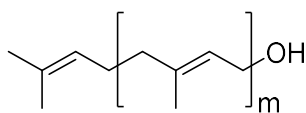
88. Una composición que comprende:



89. La composición de la modalidad 24, en donde la composición comprende:



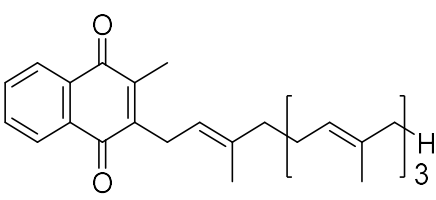
el Compuesto B que tiene la fórmula de  Fórmula II-I; y

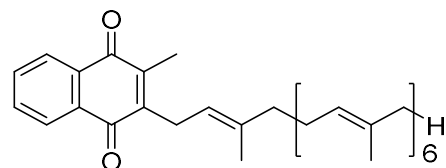
el disolvente que tiene la fórmula de  Fórmula V, en donde las variables son como se definen en las modalidades 1-2.

90. La composición de la modalidad 89, en donde p es 3 o 6.

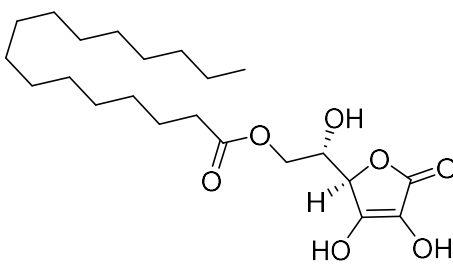
5 91. La composición de la modalidad 70, en donde m es 3.

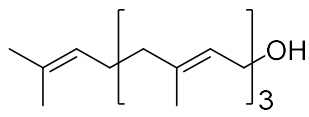
92. Una composición que comprende:

el Compuesto A que tiene la fórmula de  , o

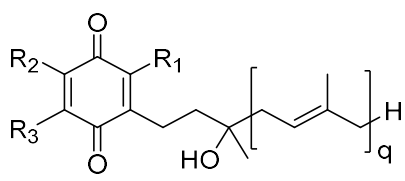


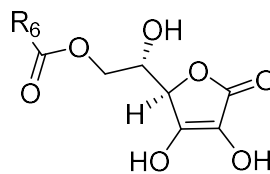
, o una combinación de estos;

el Compuesto B que tiene la fórmula de  ; y

un disolvente que tiene la fórmula de .

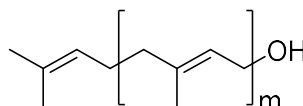
93. La composición de la modalidad 24, en donde la composición comprende:

el Compuesto A que tiene la fórmula de  Fórmula I-IV;



el Compuesto B que tiene la fórmula de

Fórmula II-I; y



el disolvente que tiene la fórmula de

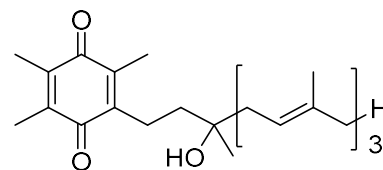
Fórmula V, en donde m es 0-

10 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

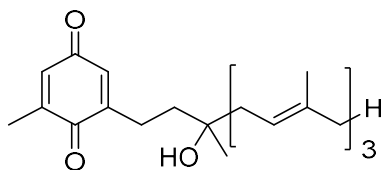
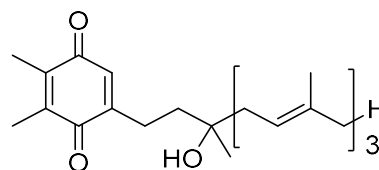
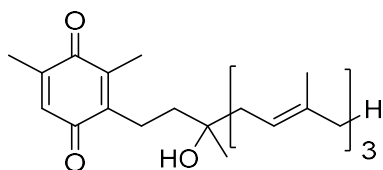
94. La composición de la modalidad 93, en donde q es 3.

5 95. La composición de la modalidad 94, en donde m es 3.

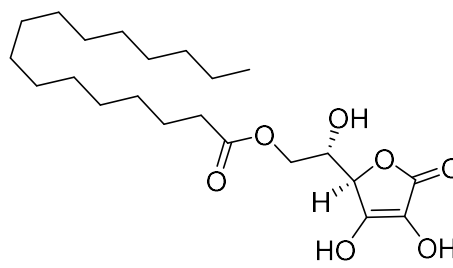
96. Una composición que comprende:



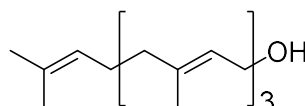
el Compuesto A que tiene la fórmula de



, o una combinación de estos;

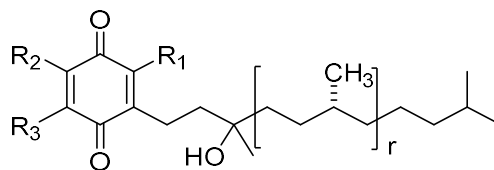


10 el Compuesto B que tiene la fórmula de



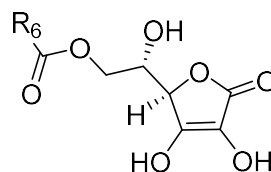
un disolvente que tiene la fórmula de

97. La composición de la modalidad 24, en donde la composición comprende:



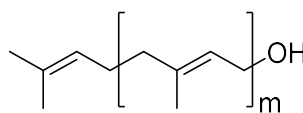
el Compuesto A que tiene la fórmula
V;

de Fórmula I-



el Compuesto B que tiene la fórmula de

Fórmula II-I; y



5

el disolvente que tiene la fórmula de

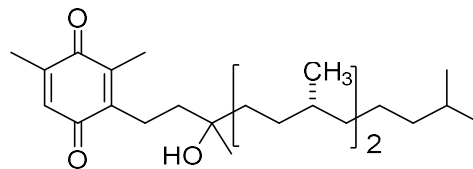
Fórmula V, en donde m es 0-

10 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

98. La composición de la modalidad 97, en donde r es 2.

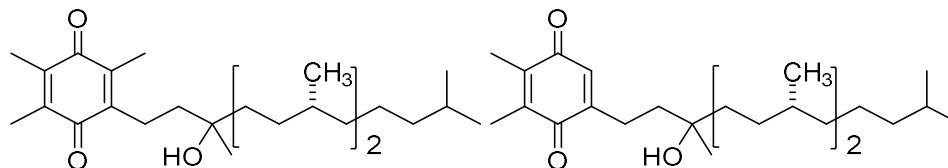
99. La composición de la modalidad 98, en donde m es 3.

100. Una composición que comprende:

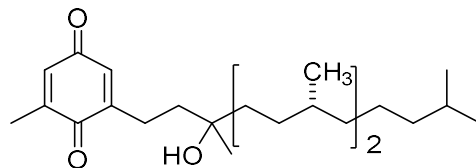


10

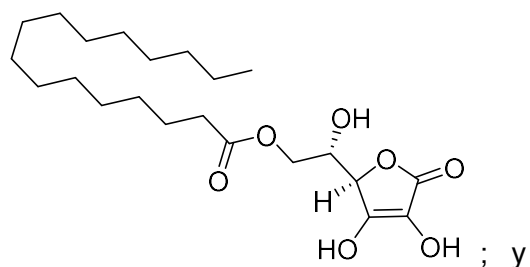
el Compuesto A que tiene la fórmula de



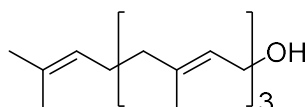
, o



, o una combinación de estos;

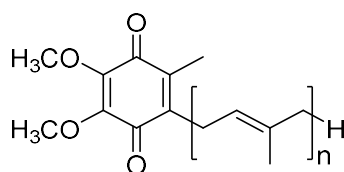


el Compuesto B que tiene la fórmula de



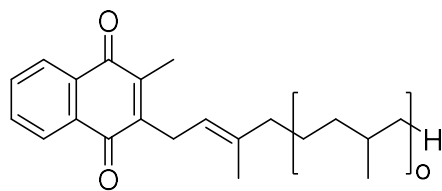
un disolvente que tiene la fórmula de

101. La composición de la modalidad 25, en donde la composición comprende:

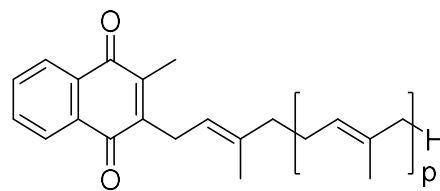


el Compuesto A que tiene la fórmula de

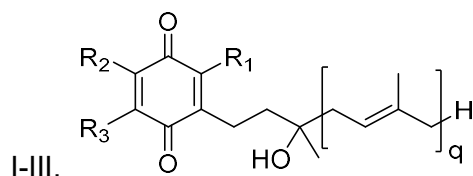
Fórmula I-I,



Fórmula I-II,

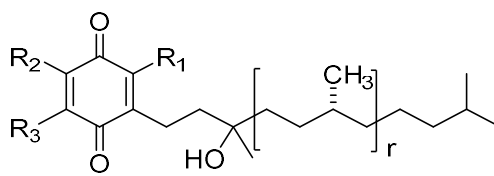


Fórmula



I-III,

Fórmula I-IV,



Fórmula

I-V,

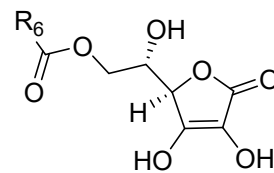
o

una

combinación

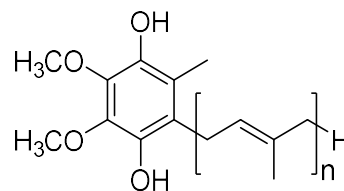
de

estos;



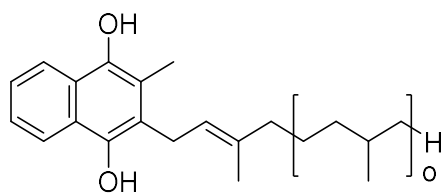
el Compuesto B que tiene la fórmula de

Fórmula II-I;

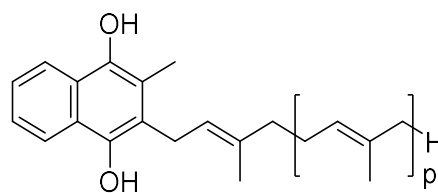


el Compuesto C que tiene la fórmula de

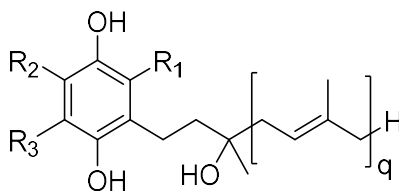
Fórmula III-I,



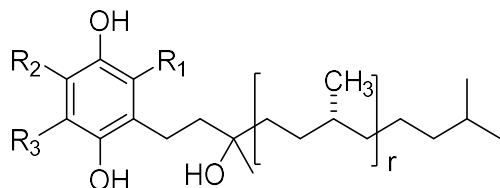
Fórmula III-II,



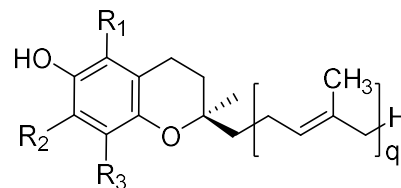
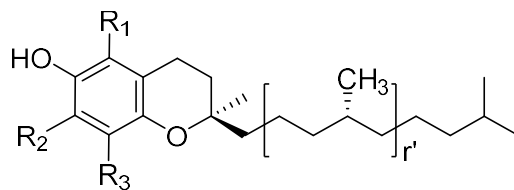
Fórmula III-III,



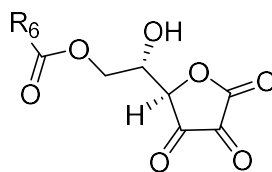
Fórmula III-IV,



Fórmula III-V,

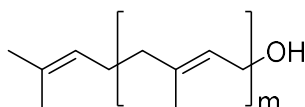
Fórmula VI-I, o
deFórmula VI-II, o una combinación
estos;

el Compuesto D que tiene la fórmula de



Fórmula IV-I; y el disolvente

que tiene la fórmula de

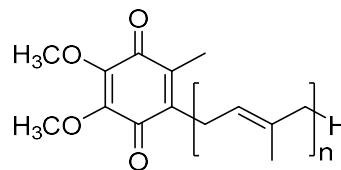


Fórmula V, en donde m es 0-10; r' y q'

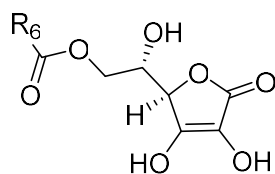
son, cada uno independientemente, 0-20; y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

10 **102.** La composición de la modalidad 25, en donde la composición comprende:

el Compuesto A que tiene la fórmula de

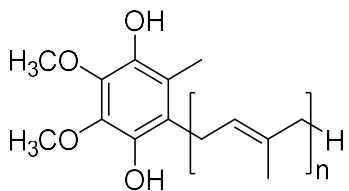


Fórmula I-I;



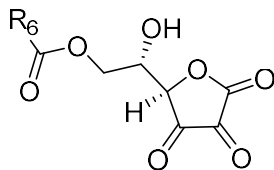
el Compuesto B que tiene la fórmula de

Fórmula II-I; el Compuesto



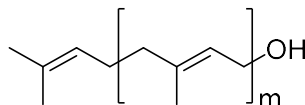
C que tiene la fórmula de

Fórmula III-I; el Compuesto D que



tiene la fórmula de

Fórmula IV-I; y



el disolvente que tiene la fórmula de

Fórmula V, en donde m es

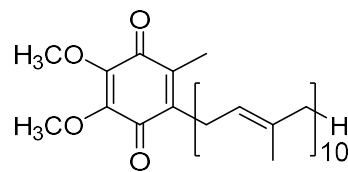
5

0-10 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

103. La composición de la modalidad 102, en donde n es 10.

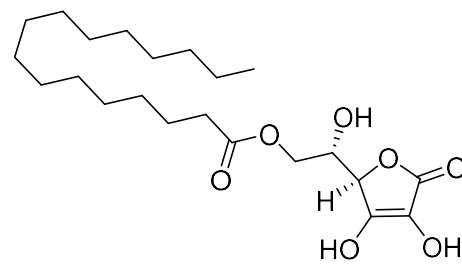
104. La composición de la modalidad 103, en donde m es 3.

105. Una composición que comprende:



el Compuesto A que tiene la fórmula de

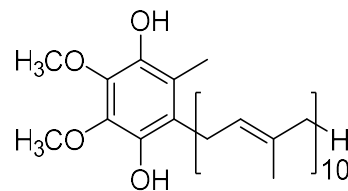
;



;

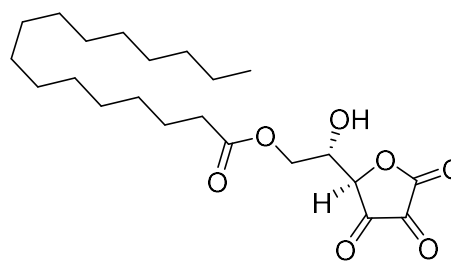
10

el Compuesto B que tiene la fórmula de

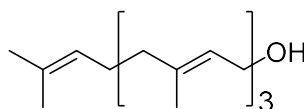


;

el Compuesto C que tiene la fórmula de

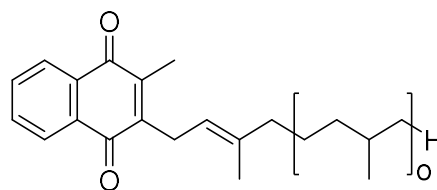


el Compuesto D que tiene la fórmula



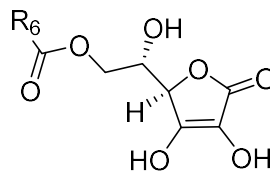
un disolvente que tiene la fórmula de

106. La composición de la modalidad 25, en donde la composición comprende:



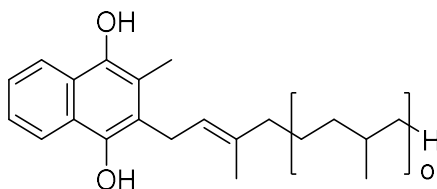
el Compuesto A que tiene la fórmula de

Fórmula I-II;



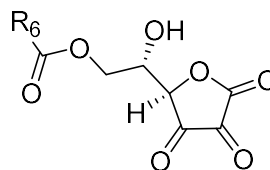
el Compuesto B que tiene la fórmula de

Fórmula II-I; el Compuesto



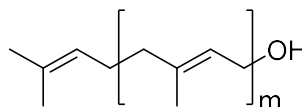
C que tiene la fórmula de

Fórmula III-II; el Compuesto



D que tiene la fórmula de

Fórmula IV-I; y



el disolvente que tiene la fórmula de

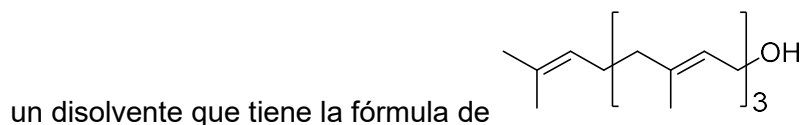
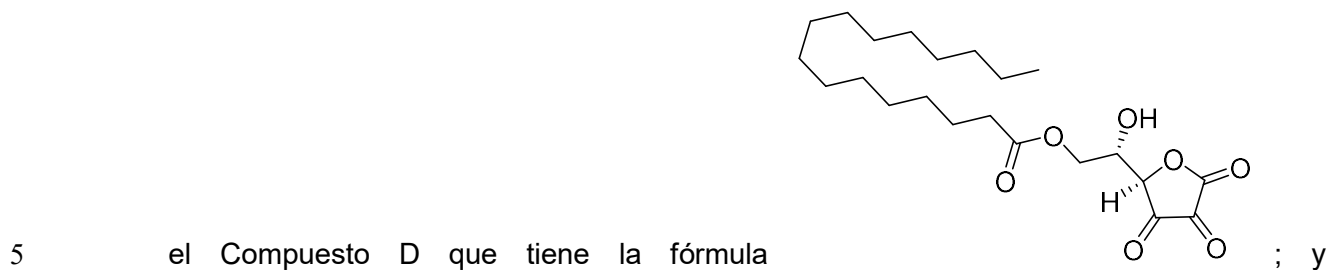
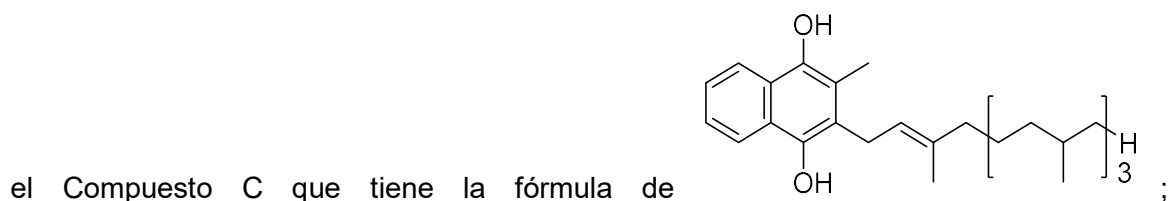
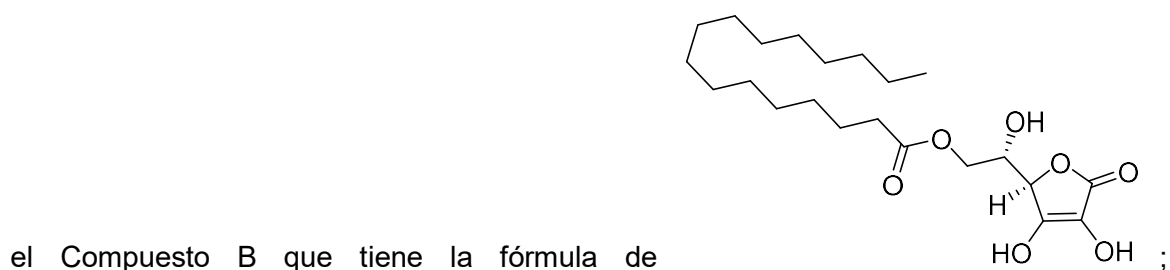
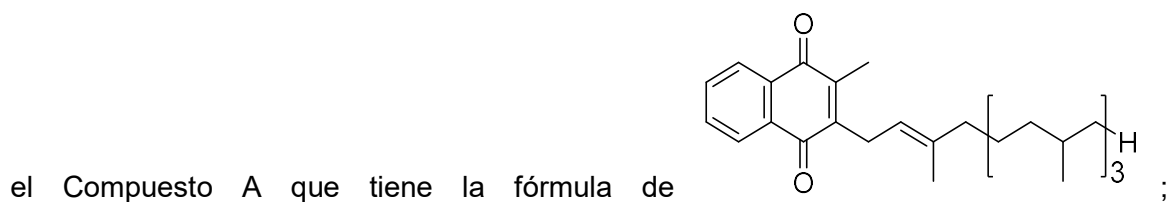
Fórmula V, en donde m es 0-

10 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

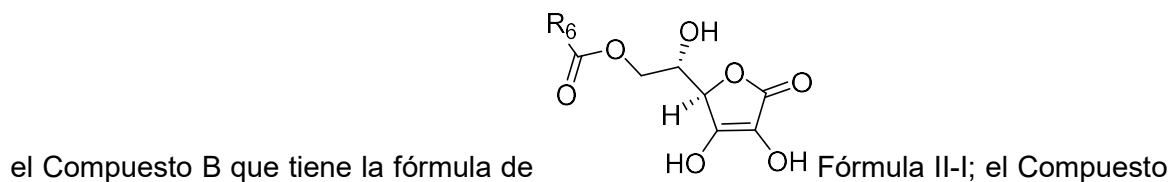
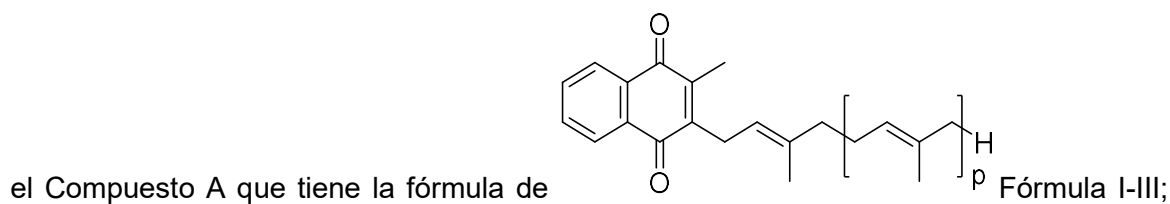
107. La composición de la modalidad 106, en donde o es 3.

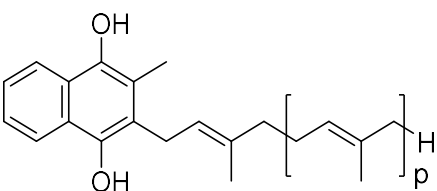
108. La composición de la modalidad 107, en donde m es 3.

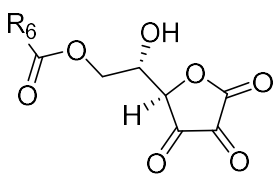
109. Una composición que comprende:

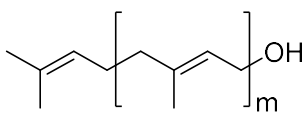


110. La composición de la modalidad 24, en donde la composición comprende:



C que tiene la fórmula de  Fórmula III-III; el Compuesto

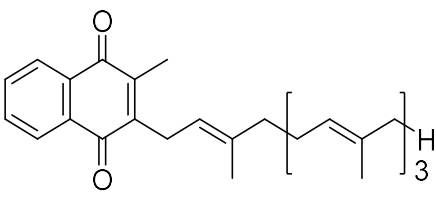
D que tiene la fórmula de  Fórmula IV-I; y

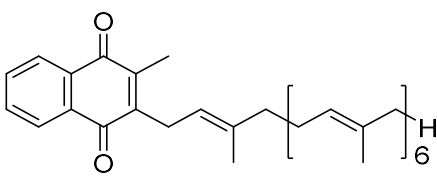
el disolvente que tiene la fórmula de  Fórmula V, en donde m es 0-10 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

5 **111.** La composición de la modalidad 110, en donde p es 3 o 6.

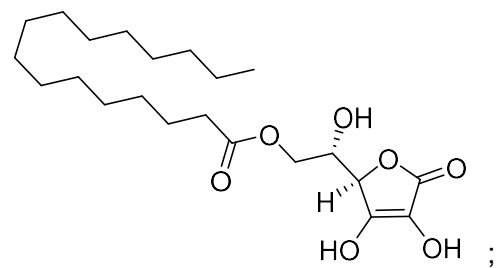
112. La composición de la modalidad 111, en donde m es 3.

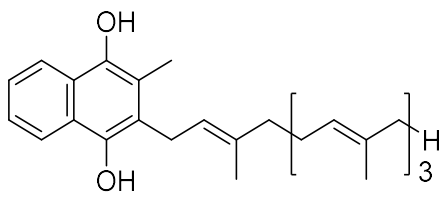
113. Una composición que comprende:

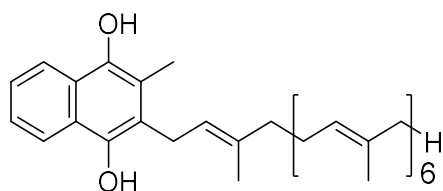
el Compuesto A que tiene la fórmula de  , o

 , o una combinación de estos;

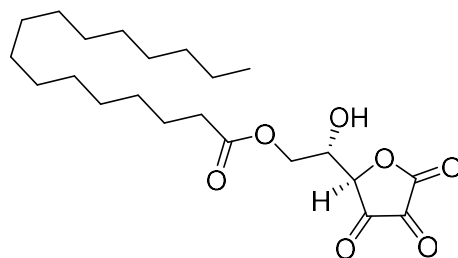
10 el Compuesto B que tiene la fórmula de



el Compuesto C que tiene la fórmula de  o

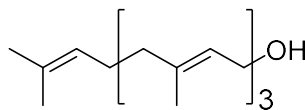


;



; y

el Compuesto D que tiene la fórmula de

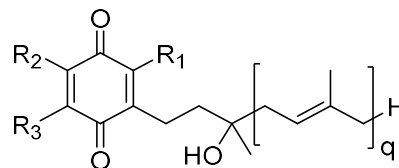


un disolvente que tiene la fórmula de

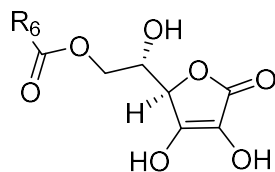
114. La composición de la modalidad 25, en donde la composición comprende:

5

el Compuesto A que tiene la fórmula de



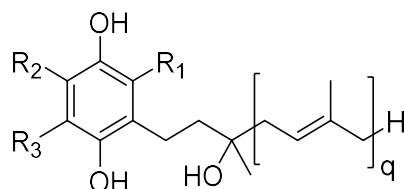
Fórmula I-IV;



el Compuesto B que tiene la fórmula de

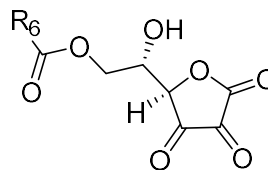
Fórmula II-I; el Compuesto

C que tiene la fórmula de



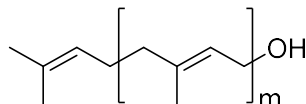
Fórmula III-IV Fórmula III-III; el

Compuesto D que tiene la fórmula de



Fórmula IV-I; y

el disolvente que tiene la fórmula de



Fórmula V, en donde m es 0-

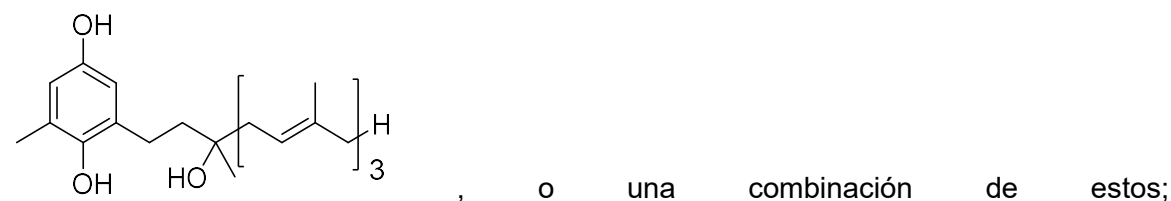
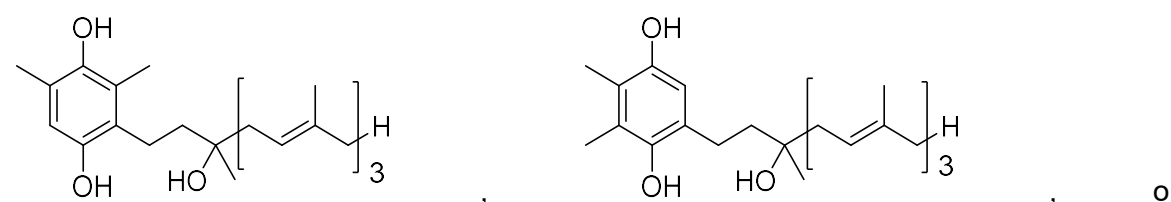
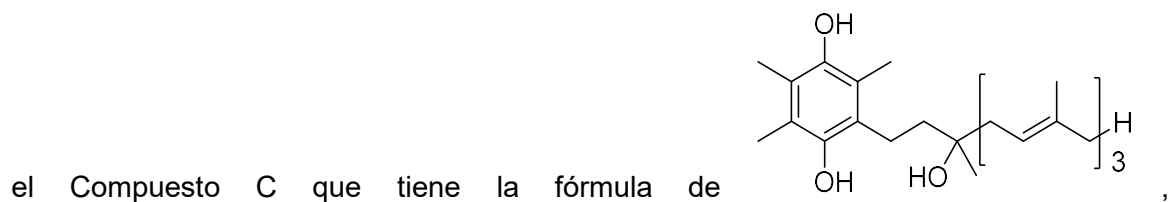
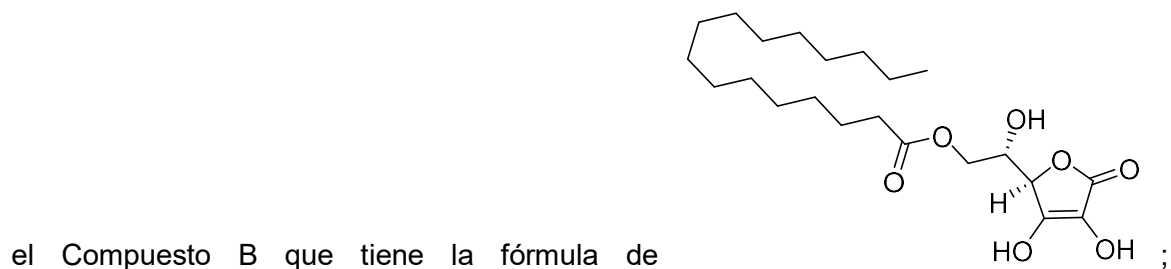
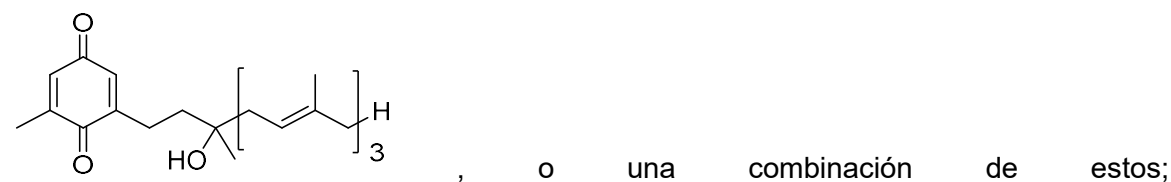
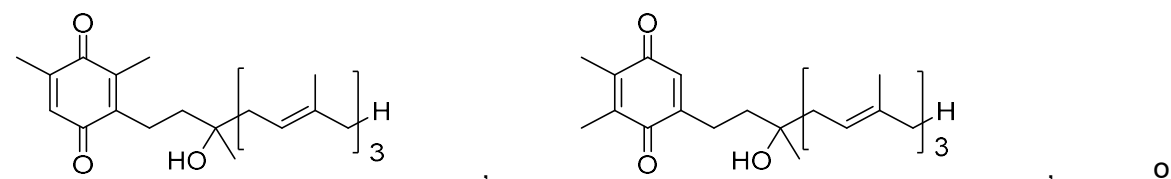
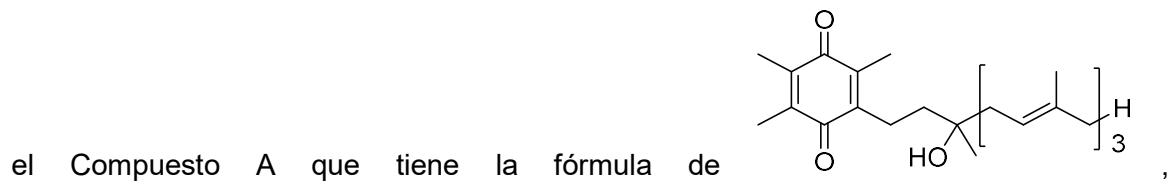
10 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

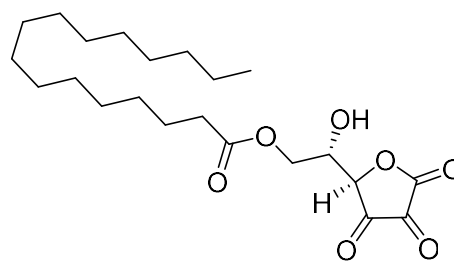
10

115. La composición de la modalidad 114, en donde q es 3.

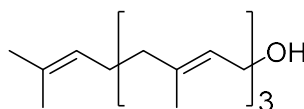
116. La composición de la modalidad 115, en donde m es 3.

117. Una composición que comprende:



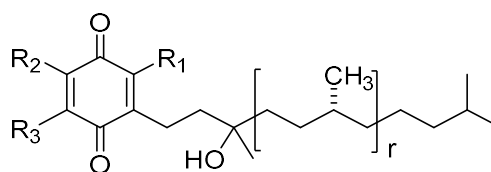


el Compuesto D que tiene la fórmula de



un disolvente que tiene la fórmula de

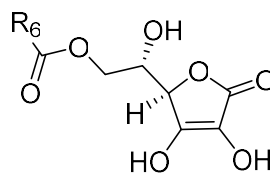
118. La composición de la modalidad 25, en donde la composición comprende:



el Compuesto A que tiene la fórmula de

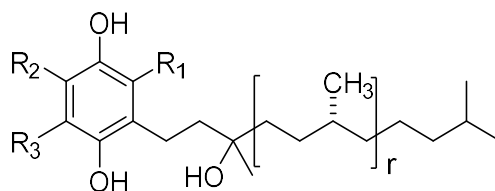
Fórmula I-

V;



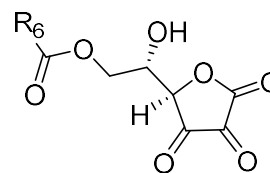
el Compuesto B que tiene la fórmula de

Fórmula II-I; el Compuesto



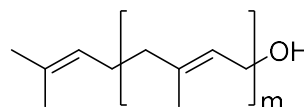
C que tiene la fórmula de

Fórmula III-V; el



Compuesto D que tiene la fórmula de

Fórmula IV-I; y



el disolvente que tiene la fórmula de

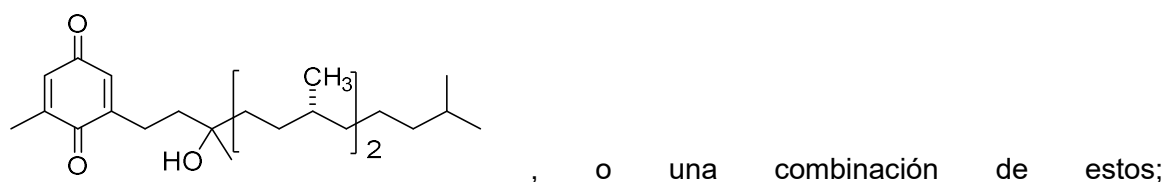
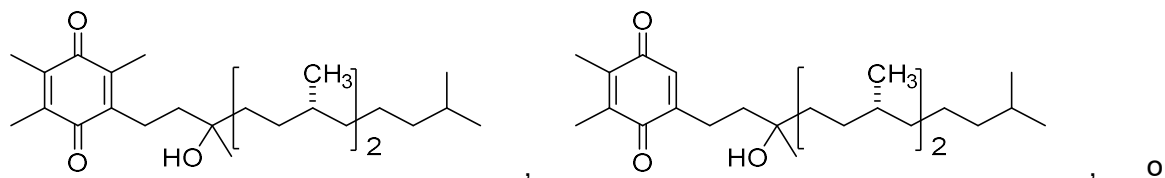
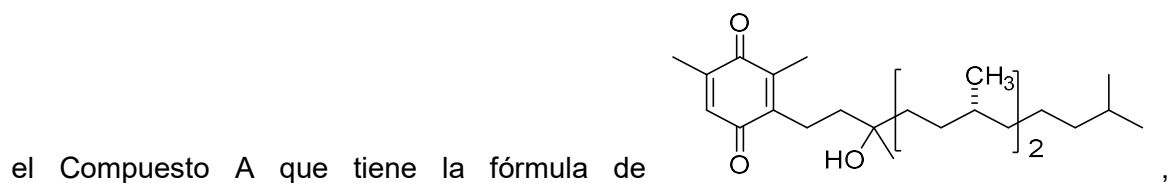
Fórmula V, en donde m es 0-

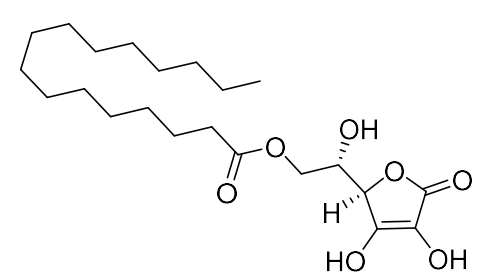
10 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

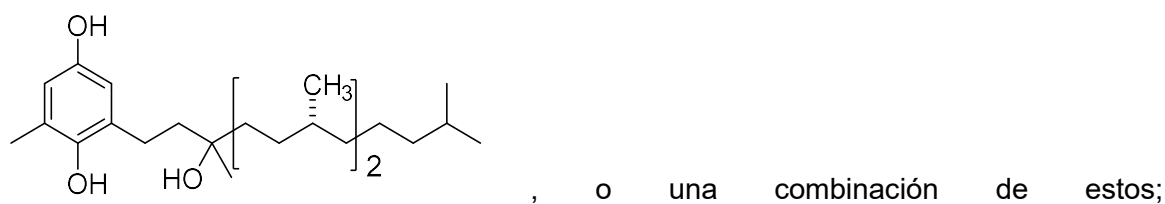
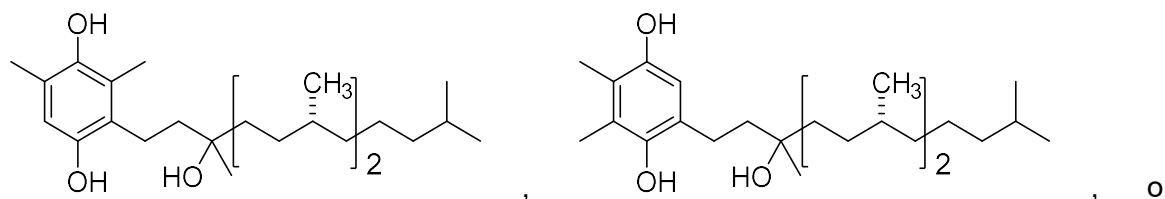
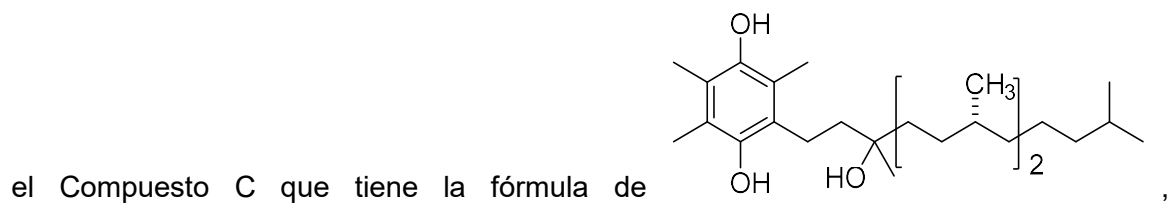
119. La composición de la modalidad 118, en donde r es 2.

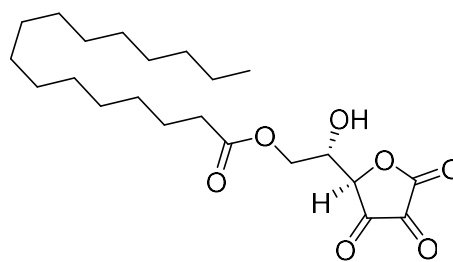
120. La composición de la modalidad 119, en donde m es 3.

121. Una composición que comprende:

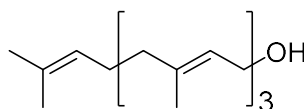


5 el Compuesto B que tiene la fórmula de 



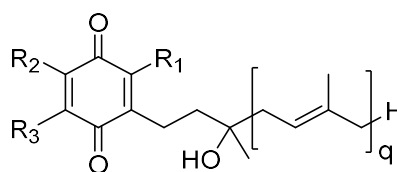


el Compuesto D que tiene la fórmula de



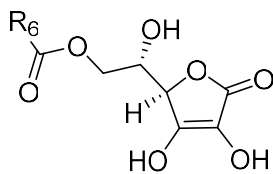
un disolvente que tiene la fórmula de

122. La composición de la modalidad 25, en donde la composición comprende:



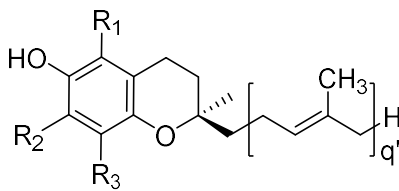
el Compuesto A que tiene la fórmula de

Fórmula I-IV;



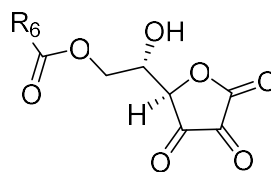
el Compuesto B que tiene la fórmula de

Fórmula II-I; el Compuesto



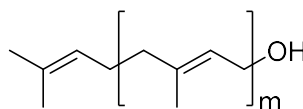
C que tiene la fórmula de

Fórmula VI-I; el Compuesto D



que tiene la fórmula de

Fórmula IV-I; y



el disolvente que tiene la fórmula de

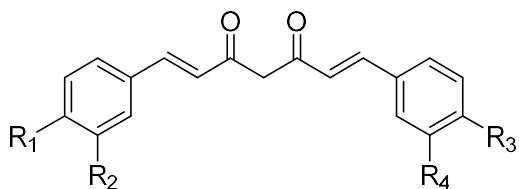
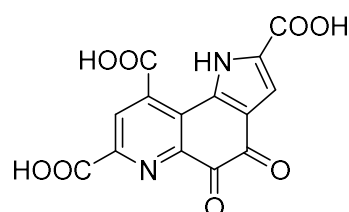
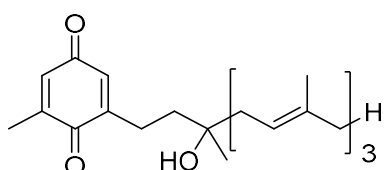
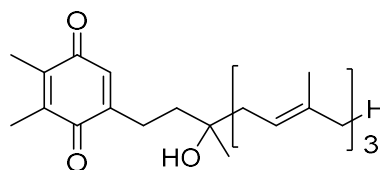
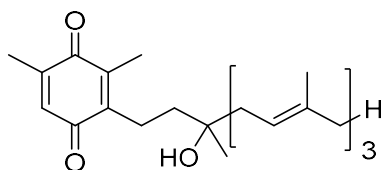
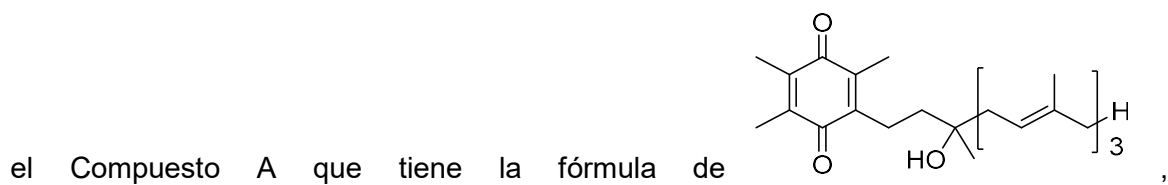
Fórmula V, en donde m es 0-

10; q' es 0-20 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

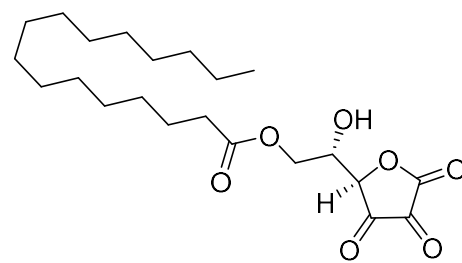
123. La composición de la modalidad 122, en donde q es 3.

124. La composición de la modalidad 123, en donde m es 3.

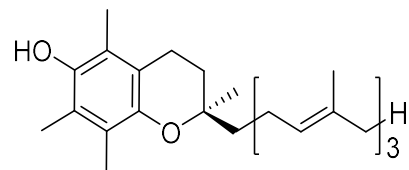
125. Una composición que comprende:



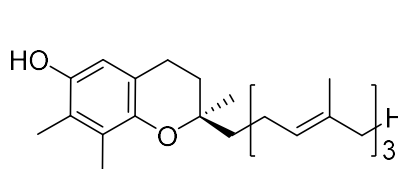
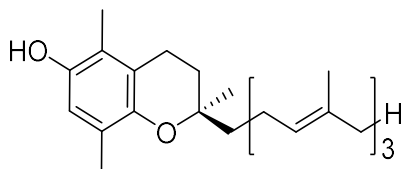
o una combinación de estos;



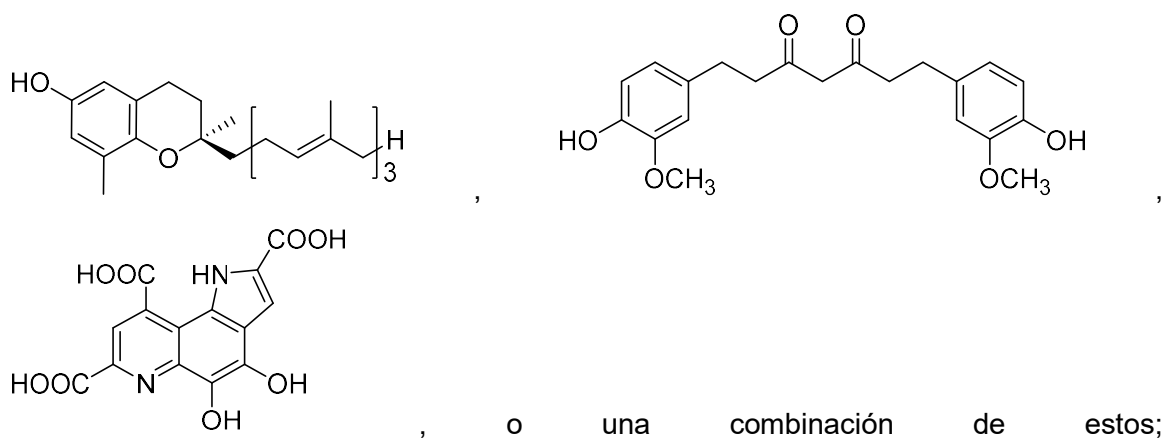
el Compuesto B que tiene la fórmula de



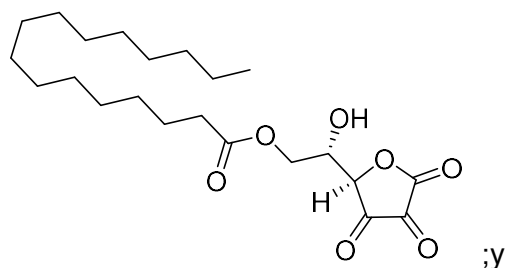
el Compuesto C que tiene la fórmula de



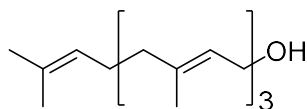
o



el Compuesto D que tiene la fórmula de

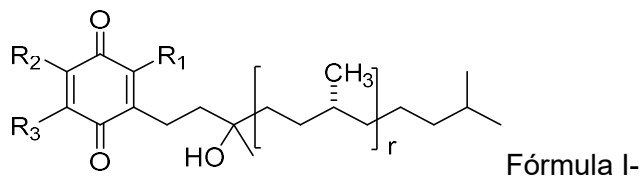


un disolvente que tiene la fórmula de

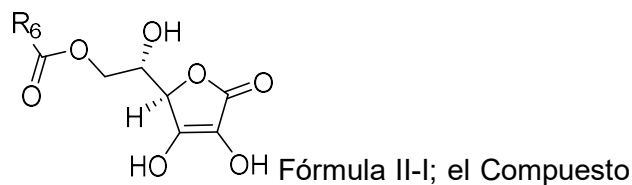


5 **126.** La composición de la modalidad 25, en donde la composición comprende:

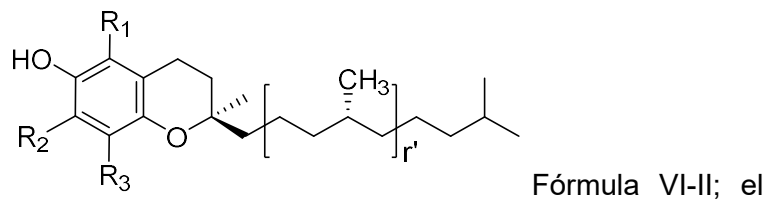
el Compuesto A que tiene la fórmula de

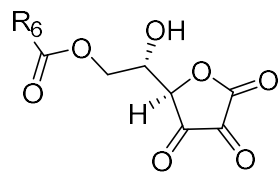


el Compuesto B que tiene la fórmula de

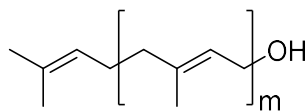


C que tiene la fórmula de





Compuesto D que tiene la fórmula de Fórmula IV-I; y

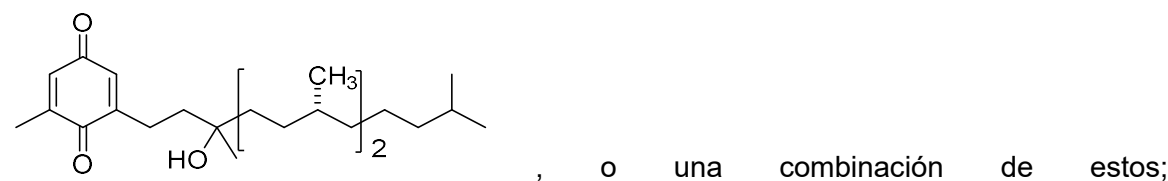
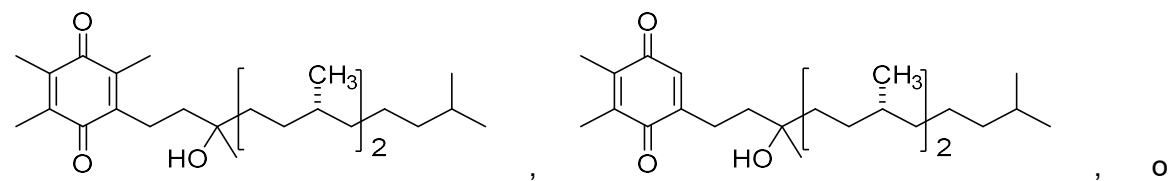
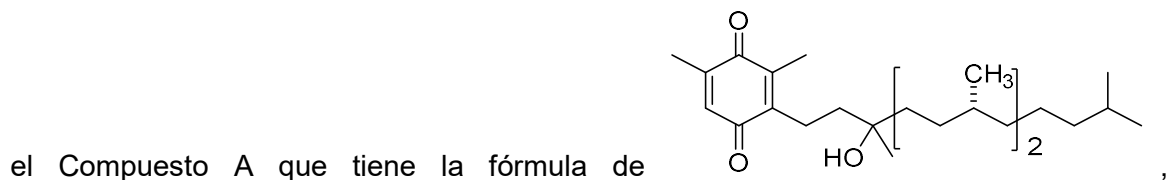


el disolvente que tiene la fórmula de Fórmula V, en donde m es 0-10; r' es 0-20 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

127. La composición de la modalidad 126, en donde r es 2.

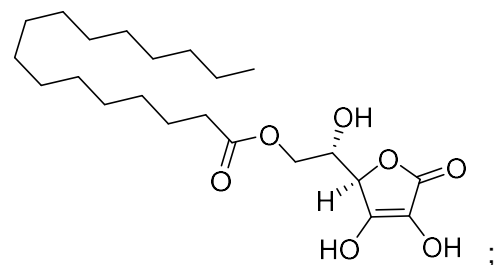
5 **128.** La composición de la modalidad 127, en donde m es 3.

129. Una composición que comprende:

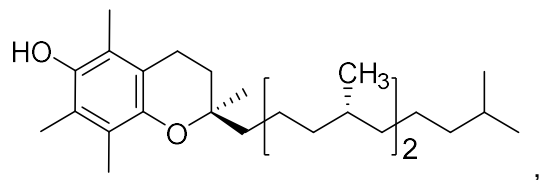


10

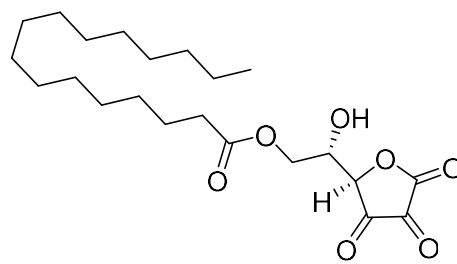
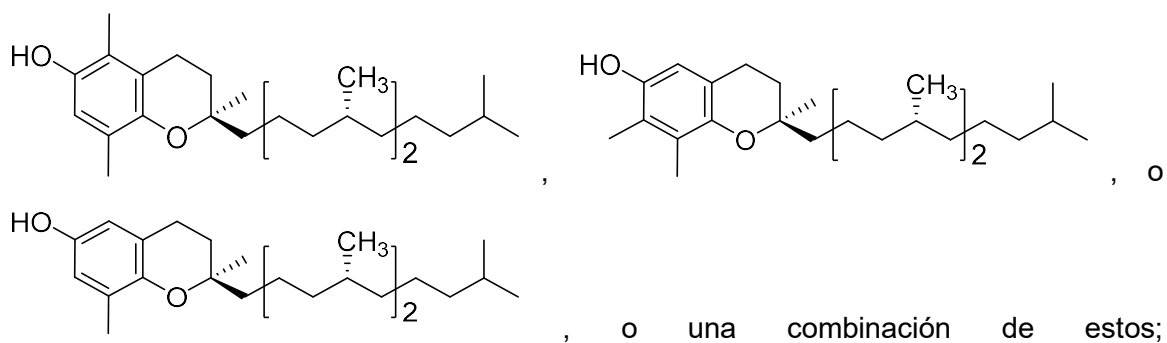
, o una combinación de estos;



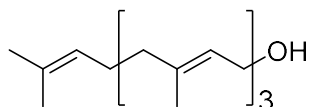
el Compuesto B que tiene la fórmula de



el Compuesto C que tiene la fórmula de



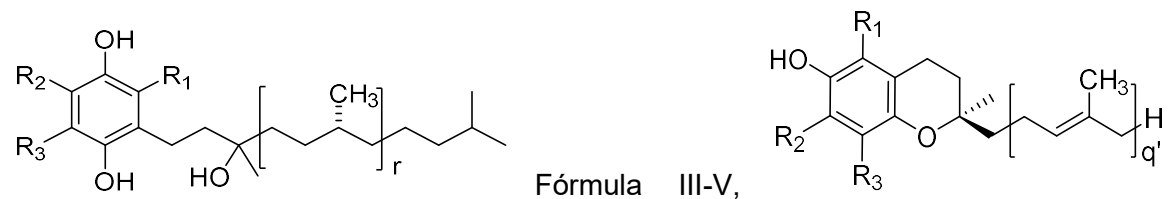
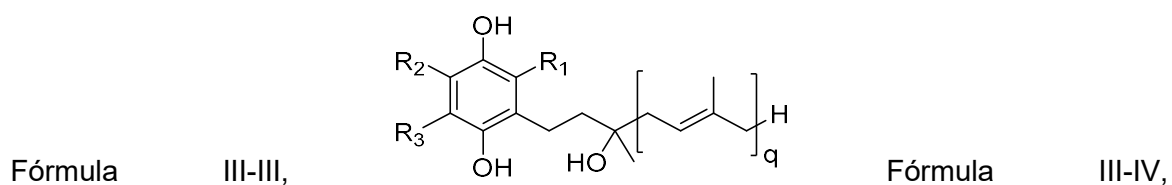
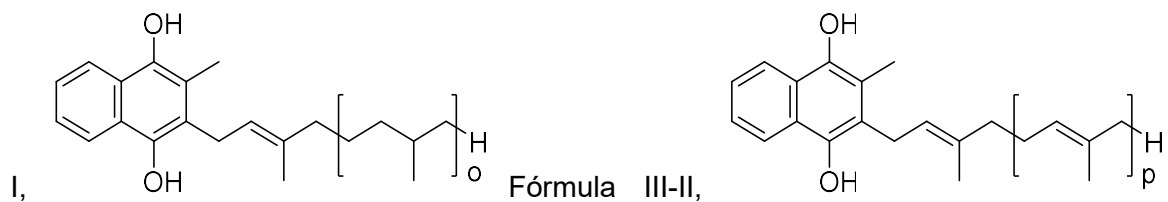
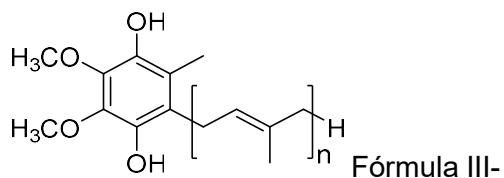
el Compuesto D que tiene la fórmula de

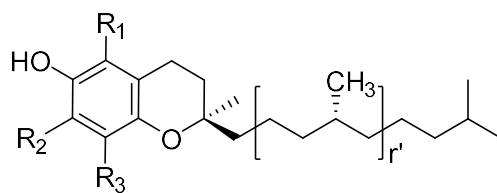


un disolvente que tiene la fórmula de

- 5 **130.** La composición de la modalidad 26, en donde la composición comprende: el Compuesto

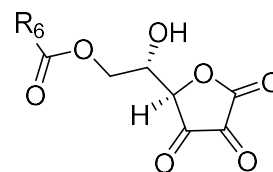
de Fórmula III o Fórmula VI que tiene la fórmula de





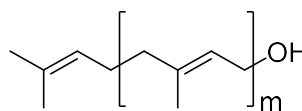
Fórmula VI-I, o
de

Fórmula VI-II, o una combinación
estos;



el Compuesto D de la Fórmula IV que tiene la fórmula de

Fórmula

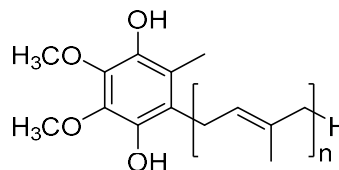


IV-I; y el disolvente que tiene la fórmula de

Fórmula V, en donde

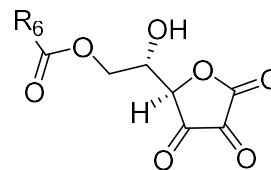
m es 0-10; r' y q' son, cada uno independientemente, 0-20; y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

131. La composición de la modalidad 26, en donde la composición comprende: el Compuesto



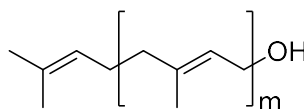
de Fórmula III que tiene la fórmula de

Fórmula III-I;



el Compuesto de Fórmula IV que tiene la fórmula de

Fórmula IV-I; y



el disolvente que tiene la fórmula de

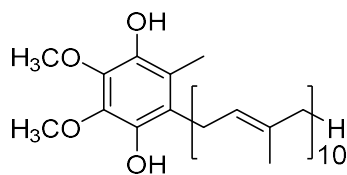
Fórmula V, en donde m es

0-10 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

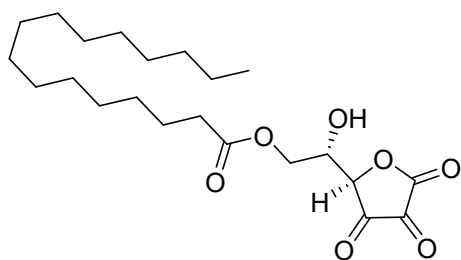
132. La composición de la modalidad 131, en donde n es 10.

133. La composición de la modalidad 132, en donde m es 3.

134. Una composición que comprende: un compuesto que tiene la fórmula de

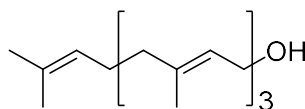


; un compuesto que tiene la fórmula de



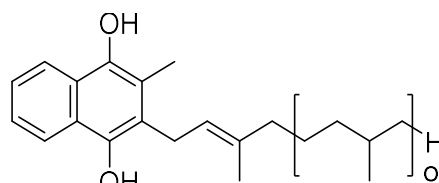
;

y



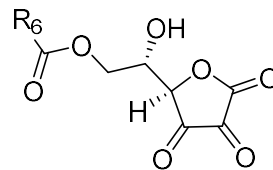
un disolvente que tiene la fórmula de

- 135.** La composición de la modalidad 26, en donde la composición comprende: el compuesto



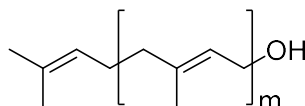
de Fórmula III que tiene la fórmula de

Fórmula III-II;



el compuesto de Fórmula IV que tiene la fórmula de

Fórmula IV-I; y



el disolvente que tiene la fórmula de

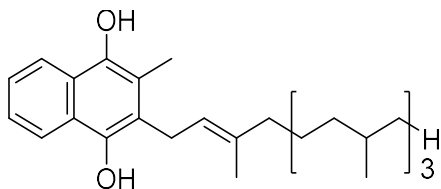
Fórmula V, en donde m es

0-10 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

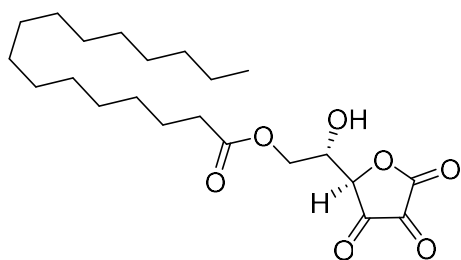
- 136.** La composición de la modalidad 135, en donde o es 3.

- 137.** La composición de la modalidad 136, en donde m es 3.

- 138.** Una composición que comprende: un compuesto que tiene la fórmula de

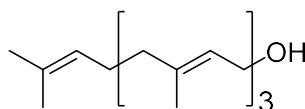


; un compuesto que tiene la fórmula de



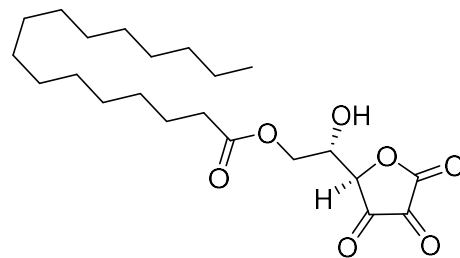
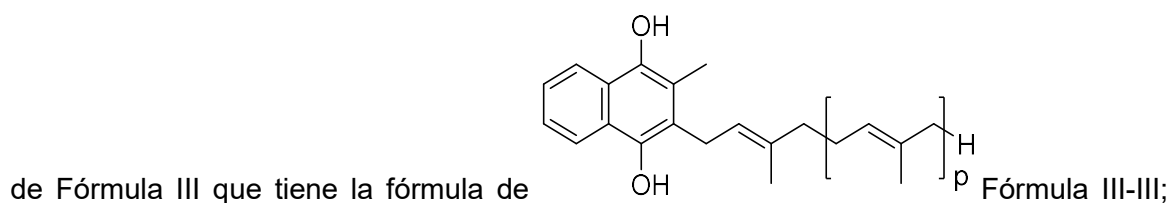
;

y



un disolvente que tiene la fórmula de

- 139.** La composición de la modalidad 26, en donde la composición comprende: el compuesto



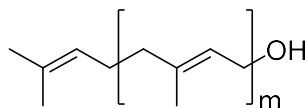
5

el compuesto de Fórmula IV que tiene la fórmula de

Fórmula

IV-I;

y



el disolvente que tiene la fórmula de

Fórmula V, en donde m es

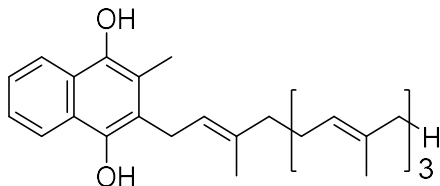
0-10 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

- 140.** La composición de la modalidad 139, en donde p es 3 o 6.

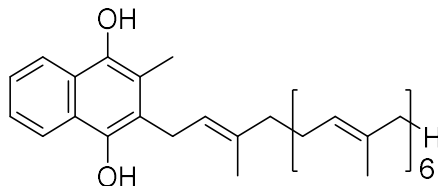
10

- 141.** La composición de la modalidad 140, en donde m es 3.

- 142.** Una composición que comprende: un compuesto de Fórmula III que tiene la fórmula de



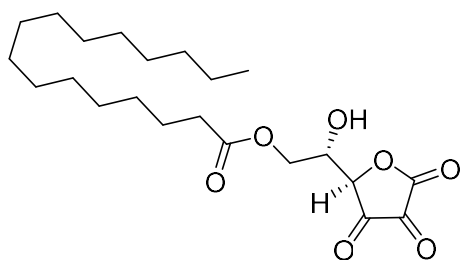
o



,

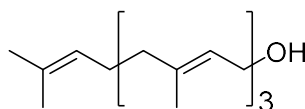
o una

combinación de estos; el Compuesto D que tiene la fórmula de



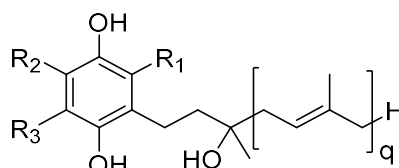
;

y



un disolvente que tiene la fórmula de

- 143.** La composición de la modalidad 26, en donde la composición comprende: el compuesto

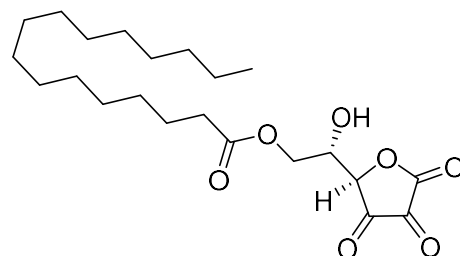


de Fórmula III que tiene la fórmula de

Fórmula III-IV

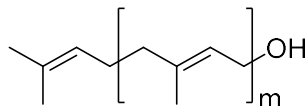
Fórmula

III-III;



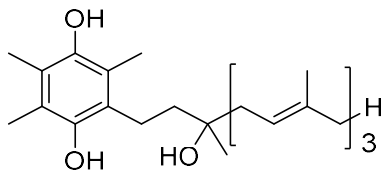
el compuesto de Fórmula IV que tiene la fórmula de

Fórmula IV-I, o una combinación de estos; y

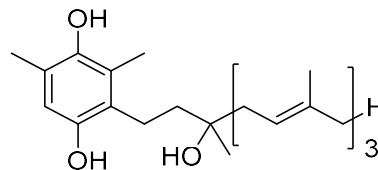


el disolvente que tiene la fórmula de Fórmula V, en donde m es 0-10 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

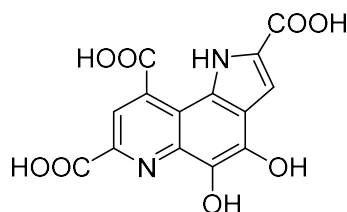
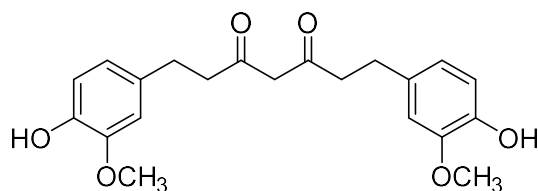
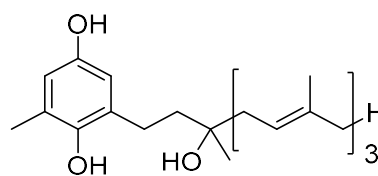
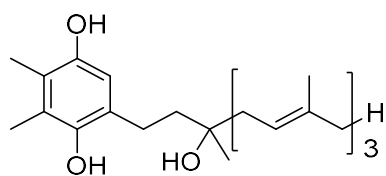
- 144.** La composición de la modalidad 143, en donde q es 3.
145. La composición de la modalidad 144, en donde m es 3.
146. Una composición que comprende: un compuesto que tiene la fórmula de



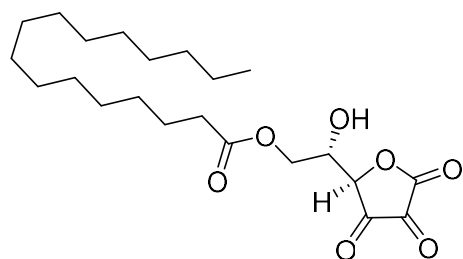
,



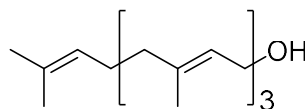
,



combinación de estos; un compuesto que tiene la fórmula de

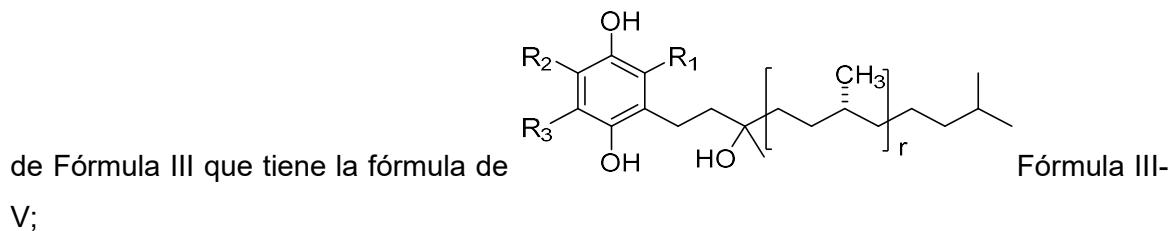


; y

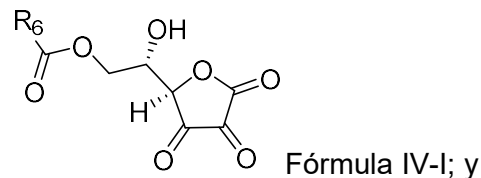


5 un disolvente que tiene la fórmula de

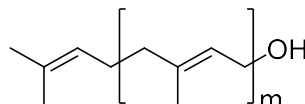
147. La composición de la modalidad 26, en donde la composición comprende: el compuesto



el compuesto de Fórmula IV que tiene la fórmula de



10 el disolvente que tiene la fórmula de



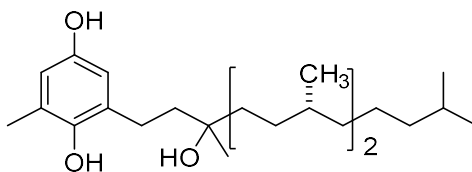
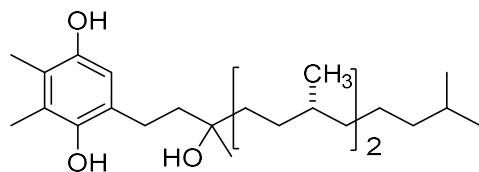
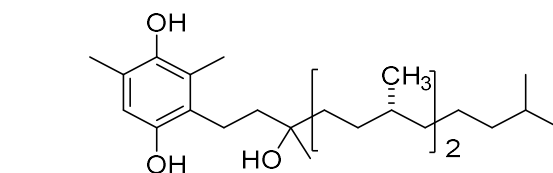
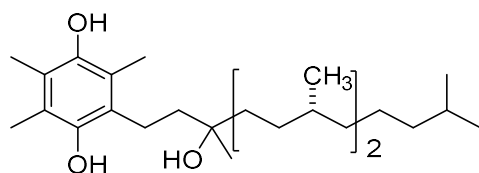
Fórmula V, en donde m es

0-10 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

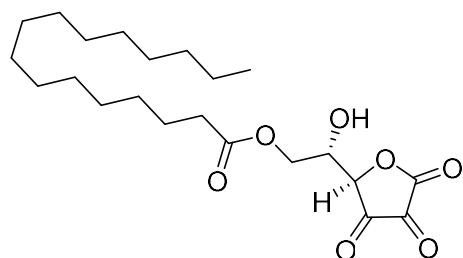
148. La composición de la modalidad 147, en donde r es 2.

149. La composición de la modalidad 148, en donde m es 3.

150. Una composición que comprende: un compuesto que tiene la fórmula de



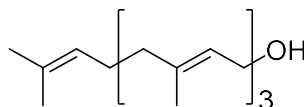
combinaciones de estos; el Compuesto D que tiene la fórmula de



5

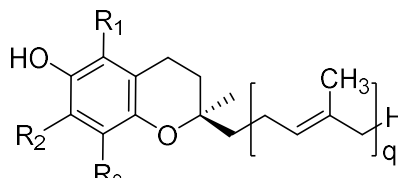
;

y



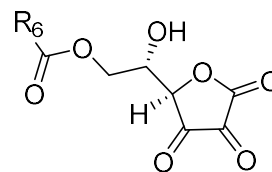
un disolvente que tiene la fórmula de

151. La composición de la modalidad 26, en donde la composición comprende: el compuesto



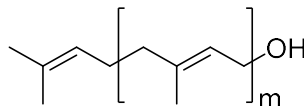
de Fórmula VI que tiene la fórmula de

Fórmula VI-I;



el compuesto de Fórmula IV que tiene la fórmula de

Fórmula IV-I; y



el disolvente que tiene la fórmula de

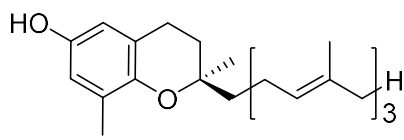
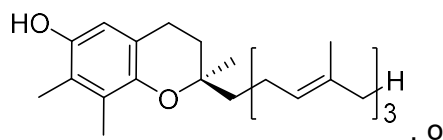
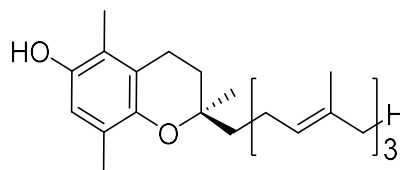
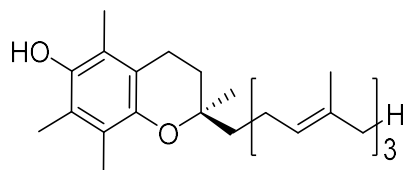
Fórmula V, en donde m es

0-10, q' es 0-20 y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

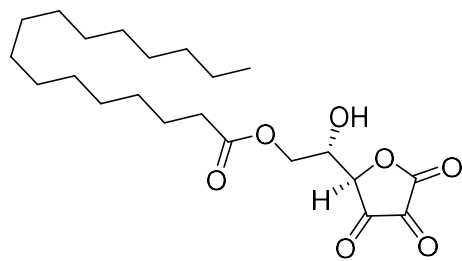
152. La composición de la modalidad 151, en donde q' es 3.

153. La composición de la modalidad 152, en donde m es 3.

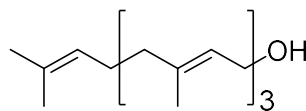
- 154.** Una composición que comprende: un compuesto que tiene la fórmula de



, o una combinación de

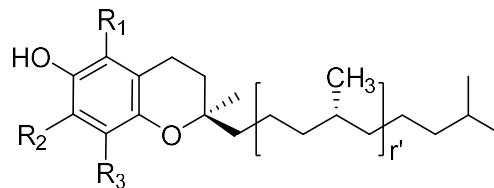


estos; un compuesto que tiene la fórmula de



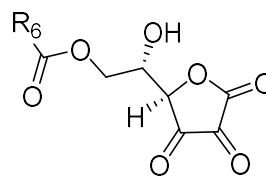
- 5 un disolvente que tiene la fórmula de

- 155.** La composición de la modalidad 26, en donde la composición comprende: el compuesto



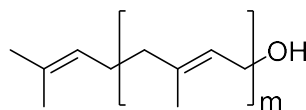
de Fórmula VI que tiene la fórmula de
II;

Fórmula VI-



el compuesto que tiene la fórmula de

Fórmula IV-I; y



- 10 el disolvente que tiene la fórmula de

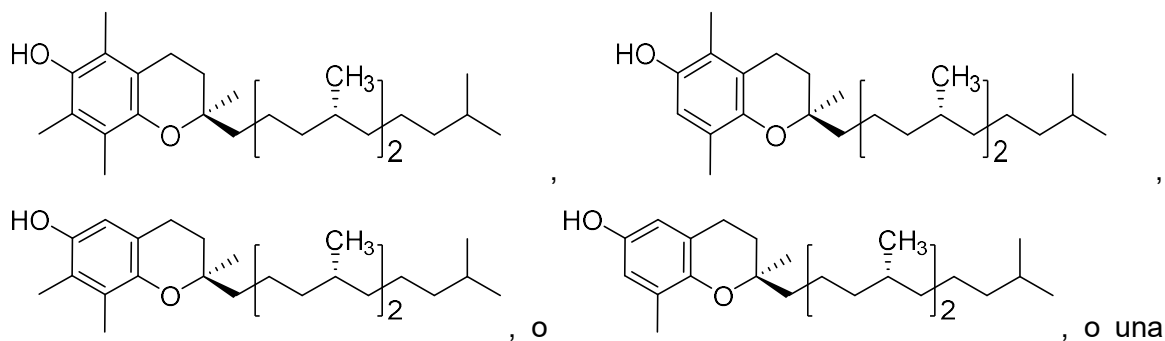
Fórmula V, en donde m es

0-10; r' es 0-20; y las variables restantes son como se definen en las modalidades 1-2.

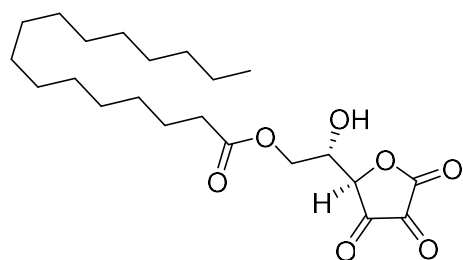
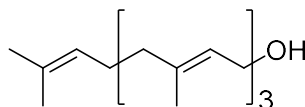
- 156.** La composición de la modalidad 155, en donde r' es 2.

- 157.** La composición de la modalidad 156, en donde m es 3.

- 158.** Una composición que comprende: un compuesto que tiene la fórmula de



combinación de estos; un compuesto que tiene la fórmula de


$$y$$


un disolvente que tiene la fórmula de

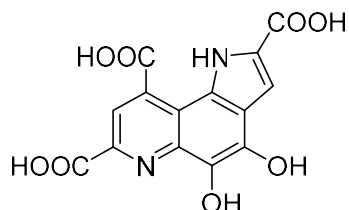
- 159.** Las composiciones de cualquiera de las modalidades 24, 25 y 27-129 o el método de cualquiera de las modalidades 1-23, en donde la cantidad total del Compuesto A y el Compuesto C está presente en una cantidad de alrededor de 1 % en peso a alrededor de 80 % en peso.
- 160.** Las composiciones de la modalidad 159, en donde la cantidad total del Compuesto A y el Compuesto C está presente en una cantidad de alrededor de 20 % en peso a alrededor de 60 % en peso.
- 161.** Las composiciones de la modalidad 160, en donde la cantidad total del Compuesto A y el Compuesto C está presente en una cantidad de alrededor de 33 % en peso a alrededor de 42 % en peso.
- 162.** Las composiciones de cualquiera de las modalidades 24, 25 y 27-129 o el método de cualquiera de las modalidades 1-23, en donde el Compuesto B está presente en una cantidad de alrededor de 1 % en peso a alrededor de 40 % en peso.
- 163.** Las composiciones de la modalidad 162, en donde el Compuesto B está presente en una cantidad de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 30 % en peso.

- 5
164. Las composiciones de la modalidad 163, en donde el Compuesto B está presente en una cantidad de alrededor de 10 % en peso a alrededor de 25 % en peso.
165. Las composiciones de cualquiera de las modalidades 159-164, en donde el disolvente está presente en una cantidad de alrededor de 10 % en peso a alrededor de 50 % en peso.
166. Las composiciones de la modalidad 165, en donde el disolvente está presente en una cantidad de alrededor de 20 % en peso a alrededor de 45 % en peso.
167. Las composiciones de la modalidad 166, en donde el disolvente está presente en una cantidad de alrededor de 30 % en peso a alrededor de 40 % en peso.
- 10 168. Las composiciones de cualquiera de las modalidades 159-164, en donde la relación de peso del Compuesto A:el disolvente se encuentra en un intervalo de alrededor de 99.9:0.1 a alrededor de 0.1:99.9.
169. Las composiciones de la modalidad 168, en donde la relación de peso de la cantidad total del Compuesto A y el Compuesto C:el disolvente se encuentra en un intervalo de
- 15 alrededor de 5:1 a alrededor de 1:5.
170. Las composiciones de cualquiera de las modalidades 24, 25 y 27-129 o el método de cualquiera de las modalidades 1-23, en donde la relación de peso de la cantidad total del Compuesto A y el Compuesto C:Compuesto B se encuentra en un intervalo de alrededor de 5:1 a alrededor de 1:5.
- 20 171. Las composiciones de la modalidad 170, en donde la relación de peso de la cantidad total del Compuesto A y el Compuesto C:Compuesto B se encuentra en un intervalo de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3, preferentemente 4:2.
172. Las composiciones de la modalidad 171, en donde la relación de peso de la cantidad total del Compuesto A y el Compuesto C:Compuesto B se encuentra en un intervalo de
- 25 alrededor de 2:1 a alrededor de 1:2.
173. Las composiciones de cualquiera de las modalidades 25, 27-79 y 101-129, en donde la relación de peso del Compuesto A:Compuesto C se encuentra en un intervalo de alrededor de 99.9:0.1 a alrededor de 0.1:99.9.
174. Las composiciones de la modalidad 173, en donde la relación de peso del Compuesto
- 30 A:Compuesto C se encuentra en un intervalo de alrededor de 40:60 a alrededor de 1:99.
175. Las composiciones de la modalidad 174, en donde la relación de peso del Compuesto A:Compuesto C se encuentra en un intervalo de alrededor de 20:80 a alrededor de 1:99, alrededor de 20:80 a alrededor de 2:98, alrededor de 20:80 a alrededor de 3:97, alrededor

- de 20:80 a alrededor de 4:96, alrededor de 20:80 a alrededor de 15:95, alrededor de 20:80 a alrededor de 6:94, alrededor de 20:80 a alrededor de 7:93, alrededor de 20:80 a alrededor de 8:92, alrededor de 20:80 a alrededor de 9:91, alrededor de 15:85 a alrededor de 2:98, alrededor de 15:85 a alrededor de 3:97, alrededor de 15:85 a alrededor de 4:96, alrededor de 15:85 a alrededor de 15:95, alrededor de 15:85 a alrededor de 6:94, alrededor de 15:85 a alrededor de 7:93, alrededor de 15:85 a alrededor de 8:92, alrededor de 15:85 a alrededor de 9:91, alrededor de 13:87 a alrededor de 2:98, alrededor de 13:87 a alrededor de 3:97, alrededor de 13:87 a alrededor de 4:96, alrededor de 13:87 a alrededor de 15:95, alrededor de 13:87 a alrededor de 6:94, alrededor de 13:87 a alrededor de 7:93, alrededor de 13:87 a alrededor de 8:92, o alrededor de 13:87 a alrededor de 9:91.
- 176.** Las composiciones de la modalidad 175, en donde la relación de peso del Compuesto A:Compuesto C se encuentra en un intervalo de alrededor de 10:90 a alrededor de 1:99, alrededor de 10:90 a alrededor de 2:98, alrededor de 10:90 a alrededor de 3:97, alrededor de 10:90 a alrededor de 4:96, alrededor de 10:90 a alrededor de 15:95, alrededor de 10:90 a alrededor de 6:94, alrededor de 10:90 a alrededor de 7:93, alrededor de 10:90 a alrededor de 8:92 o de alrededor de 10:90 a alrededor de 9:91.
- 177.** Las composiciones de cualquiera de las modalidades 25, 27-79 y 101-129, en donde la relación de peso del Compuesto B: Compuesto C se encuentra en un intervalo de alrededor de 99.9:0.1 a alrededor de 0.1:99.9.
- 178.** Las composiciones de la modalidad 177, en donde la relación de peso del Compuesto B: Compuesto C se encuentra en un intervalo de alrededor de 40:60 a alrededor de 1:99.
- 179.** Las composiciones de la modalidad 178, en donde la relación de peso del Compuesto B: Compuesto C se encuentra en un intervalo de alrededor de 20:80 a alrededor de 1:99.
- 180.** Las composiciones de la modalidad 179, en donde la relación de peso del Compuesto B: Compuesto C se encuentra en un intervalo de alrededor de 10:90 a alrededor de 1:99.
- 181.** La composición de cualquiera de las modalidades 24-180, en donde la composición comprende además un antioxidante en una cantidad eficaz para reducir o prevenir la oxidación del compuesto para la Fórmula III o Fórmula VI.
- 182.** La composición de la modalidad 181, en donde el antioxidante es α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, o glutatona o una combinación de estos.

183. La composición de cualquiera de las modalidades 24-182, en donde la composición comprende además vitamina B6.

184. La composición de la modalidad 183, en donde la composición comprende

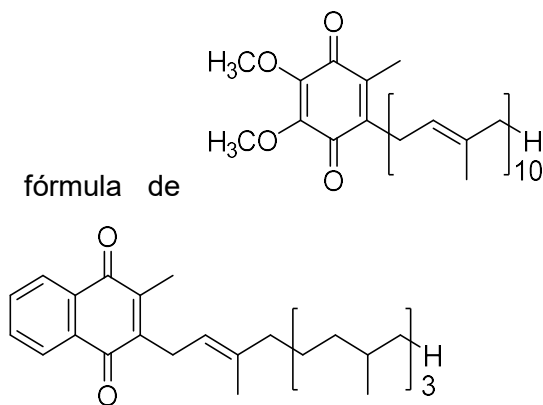
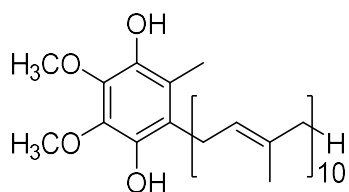


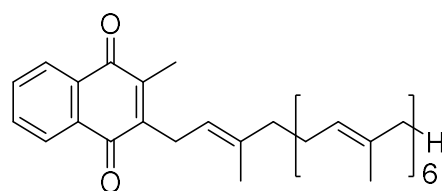
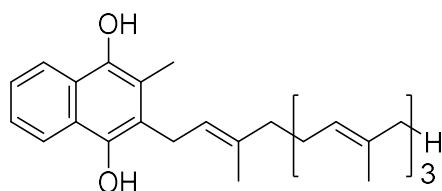
- 185.** La composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14, o una composición de cualquiera de las modalidades 24-184, en donde la composición se formula en una forma adecuada para el uso oral o administración oral.
- 186.** La composición de la modalidad 185, en donde la forma es un gel blando, una cápsula, cápsula con relleno líquido de 2 piezas, una barra, confituras, chocolate, un polvo, una suspensión oral, un comprimido, una píldora, una cáscara dura, una trufa, un ganache, un ganache de trufa, un chicle o una forma masticable.
- 187.** La composición de la modalidad 186, en donde la forma es un gel blando.
- 188.** La composición de cualquiera de las modalidades 185-187, en donde la composición se formula directamente sin ninguna purificación, aislamiento, cristalización o desolventización.
- 189.** Un método para mitigar o tratar enfermedades de CoQ10 inducidas por estatinas que comprenden administrar a un sujeto que ha sido tratado con una estatina una composición de cualquiera de las modalidades 24-37, 80-84, 101-105, 130-134, 159-184 y 185-188, una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o una composición que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14.
- 190.** Un método para la mejora de las funciones cardíacas, aumento de la energía, aumento de la mineralización ósea, prevención del crecimiento de osteofitos articulares, prevención y regresión de los cálculos renales y de las vías biliares, regresión de la calcificación arterial, prevención de la miopatía inducida por estatinas, prevención de la demencia inducida por medicamentos anticoagulantes, aumento de la miogénesis, prevención de la sarcopenia, prevención de la caquexia inducida por el cáncer, mejora del ánimo y el desarrollo, prevención de la fibromialgia, disminución de la fatiga, prevención de la falta

de energía o mejora de la síntesis metabólica general de proteínas, CoQ10, o Vitamina K2 que comprende administrar a un sujeto una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188 o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o una composición que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14.

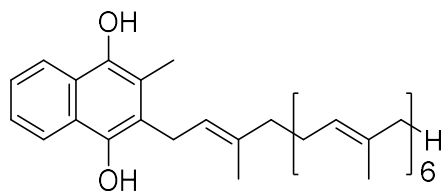
- 191.** Un método para aumentar la biodisponibilidad y bioaccesibilidad de una segunda composición en un sujeto que comprende administrar al sujeto una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188, o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o una composición que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14.
- 192.** Un método para aumentar la absorción en una superficie endotelial o interna de la piel de una composición dermatológica, que comprende administrar a un sujeto una composición dermatológica que comprende una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188, o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o una composición que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14.
- 193.** El método de la modalidad 192, en donde el método aumenta la eficacia de la composición dermatológica, en donde el método reduce la calcificación tisular blanda y/o dura.
- 194.** El método de cualquiera de las modalidades 189-193, la composición dermatológica

comprende un compuesto que tiene la fórmula de





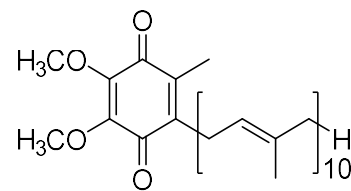
o



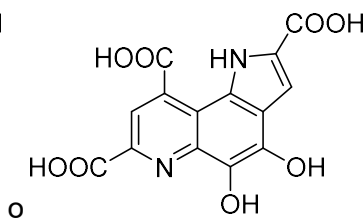
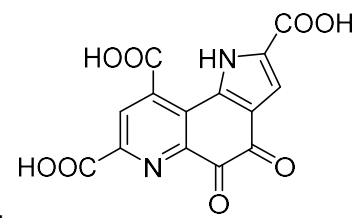
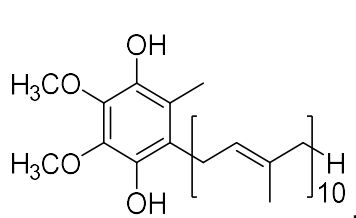
, o una forma de la sal de este.

- 195.** Un método para mejorar la función mitocondrial o aumentar la reproducción mitocondrial que comprende administrar a un sujeto una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188, o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o una composición que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14.
- 196.** El método de la modalidad 195, en donde la composición comprende un compuesto o una

forma de la sal de este que tiene la fórmula de



,



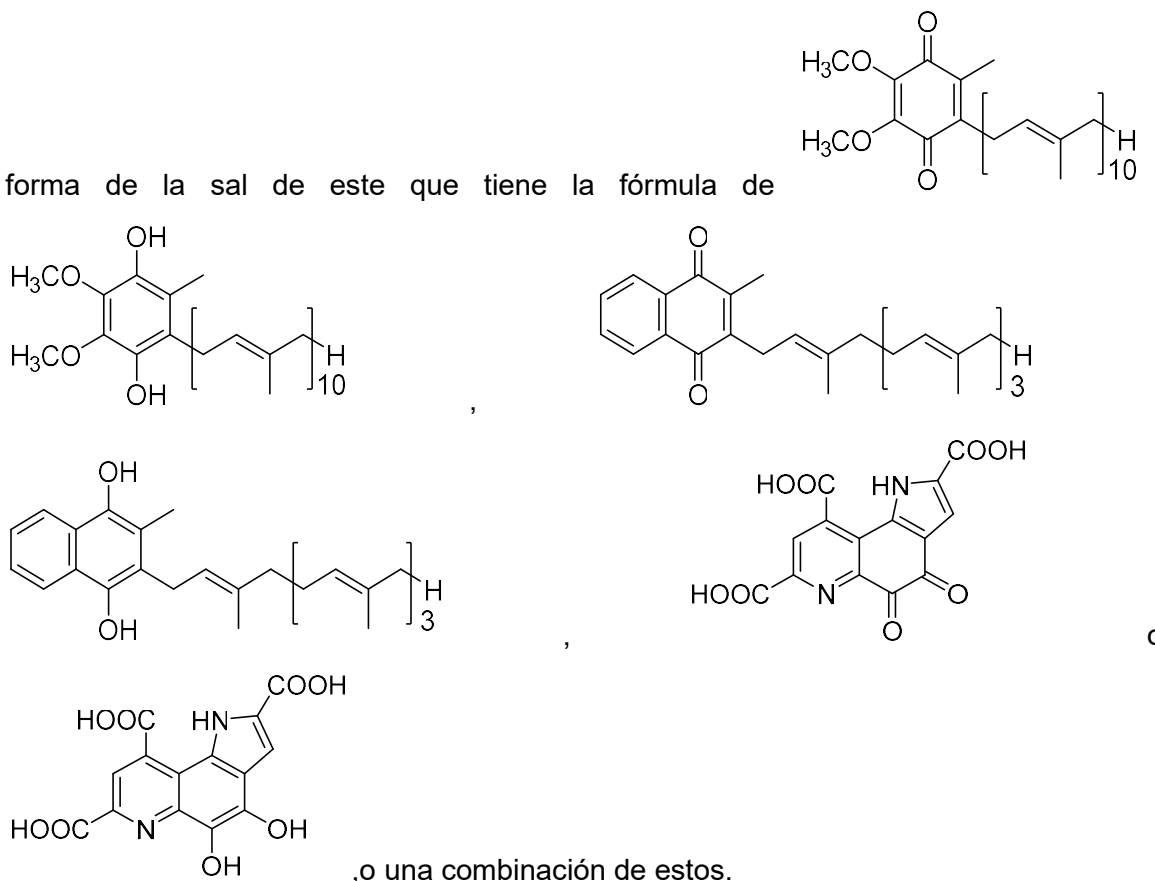
, o una

combinación de estos.

- 197.** Un método para mejorar la regeneración neurológica que comprende administrar a un sujeto una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188, o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o una composición que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14.

- 198.** El método de la modalidad 197, en donde la composición comprende un compuesto o una

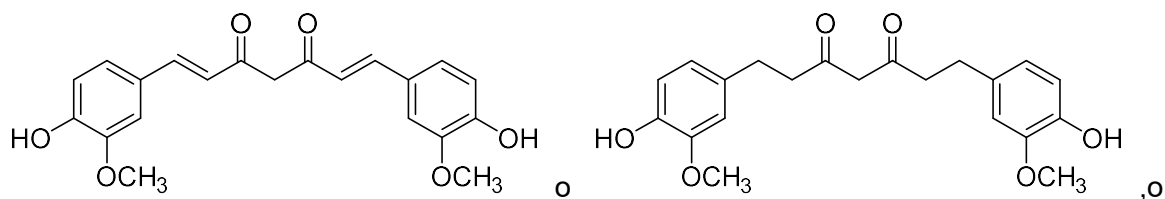
forma de la sal de este que tiene la fórmula de



- 199.** Un método para mitigar o tratar el hígado graso no alcohólico que comprende administrar a un sujeto una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188, o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o una composición que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14.

- 200.** El método de la modalidad 199, en donde el método comprende reducir la inflamación hepática o mejorar la recuperación del hígado en la enfermedad hepática congestiva y grasa.

- 201.** El método de cualquiera de las modalidades 199-200, en donde la composición comprende un compuesto o una forma de la sal de este que tiene la fórmula de



una combinación de estos.

202. El método de cualquiera de las modalidades 189-201, en donde el sujeto es un sujeto que lo necesita.

5 **203.** Una composición de cualquiera de las modalidades 24-37, 80-84, 101-105, 130-134, 159-184 y 185-188 o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14 para uso en mitigar o tratar enfermedades de CoQ10 inducidas por estatinas en un sujeto, en donde el uso comprende administrar la
10 composición al sujeto.

204. El uso de la composición de cualquiera de las modalidades 24-37, 80-84, 101-105, 130-134, 159-184 y 185-188 o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14 en la producción de una formulación para el
15 tratamiento de enfermedades de CoQ10 inducidas por estatinas en un sujeto, en donde el uso comprende administrar la formulación al sujeto.

205. Una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188 o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14 para el
20 uso en la mejora de las funciones cardíacas, aumento de la energía, aumento de la mineralización ósea, prevención del crecimiento de osteofitos articulares, prevención y regresión de los cálculos renales y de las vías biliares, regresión de la calcificación arterial, prevención de la miopatía inducida por estatinas, prevención de la demencia inducida por medicamentos anticoagulantes, aumento de la miogénesis, prevención de la sarcopenia,
25 prevención de la caquexia inducida por el cáncer, mejora del ánimo y el desarrollo, prevención de la fibromialgia, disminución de la fatiga, prevención de la falta de energía o mejora de la síntesis metabólica general de proteínas, CoQ10, o Vitamina K2 en un sujeto, en donde el uso comprende administrar la composición al sujeto.

206. El uso de una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188 o una
30 composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o

que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14 en la producción de una formulación para la mejora de las funciones cardíacas, aumento de la energía, aumento de la mineralización ósea, prevención del crecimiento de osteofitos articulares, prevención y regresión de los cálculos renales y de las vías biliares, regresión de la calcificación arterial, prevención de la miopatía inducida por estatinas, prevención de la demencia inducida por medicamentos anticoagulantes, aumento de la miogénesis, prevención de la sarcopenia, prevención de la caquexia inducida por el cáncer, mejora del ánimo y el desarrollo, prevención de la fibromialgia, disminución de la fatiga, prevención de la falta de energía o mejora de la síntesis metabólica general de proteínas, CoQ10, o Vitamina K2 en un sujeto, en donde el uso comprende administrar la composición al sujeto.

207. Una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188 o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14 para uso en el aumento de la biodisponibilidad y bioaccesibilidad en un sujeto, en donde el uso comprende administrar la composición al sujeto.

208. El uso de una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188 o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14 en la producción de una formulación para el aumento de la biodisponibilidad y bioaccesibilidad en un sujeto, en donde el uso comprende administrar la composición al sujeto.

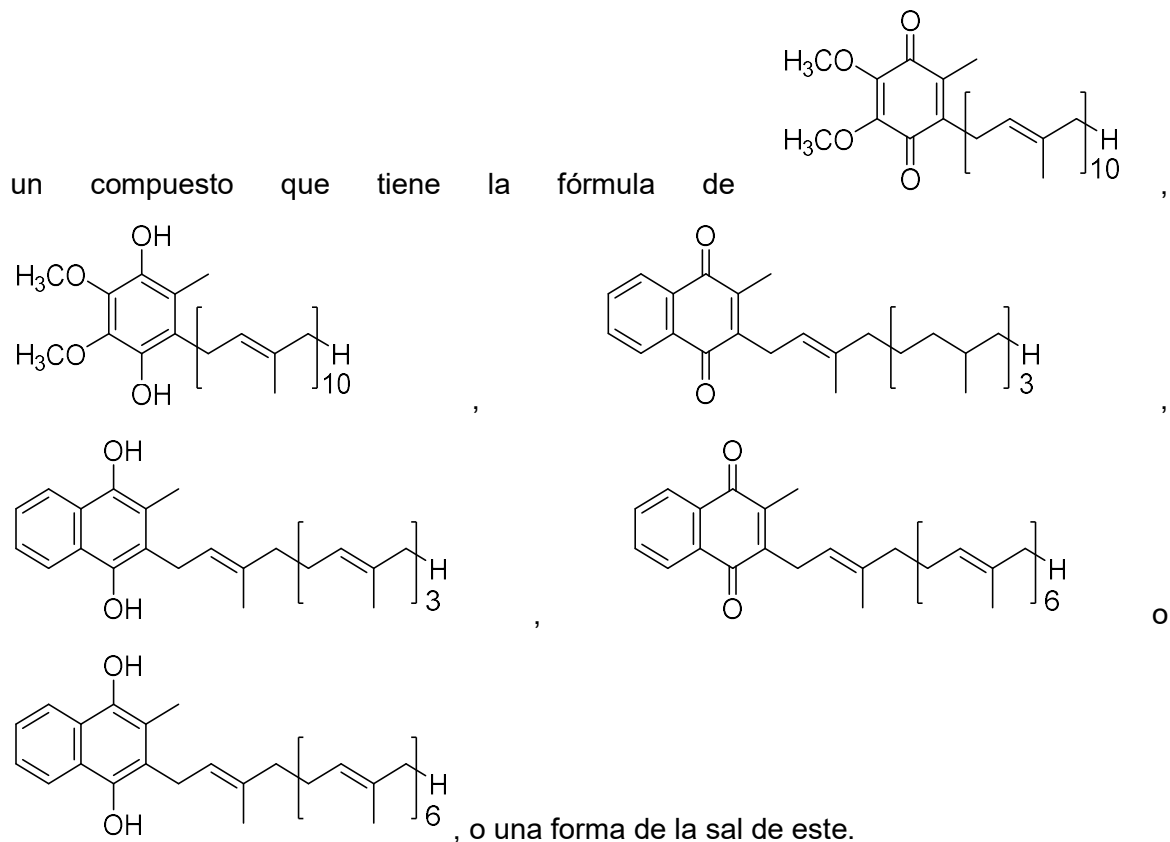
209. Una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188 o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14 para uso en el aumento de la absorción en la superficie endotelial o interna de la piel de una composición dermatológica en un sujeto, en donde el uso comprende administrar la composición al sujeto.

210. El uso de una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188 o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14 en la producción de una formulación para el aumento de la absorción en una

superficie endotelial o interna de la piel de una composición dermatológica en un sujeto, en donde el uso comprende administrar la composición al sujeto.

- 211.** El uso del aumento de la eficacia tópica y dermatológica en aplicaciones dermatológicas de cualquiera de las modalidades 209-210, donde el método comprende reducir la calcificación tisular blanda y/o dura.

- 212.** El uso de cualquiera de las modalidades 203-211, en donde la composición comprende



- 213.** Una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188 o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14 para uso en la mejora de la función mitocondrial o aumento de la reproducción mitocondrial en un sujeto, en donde el uso comprende administrar la composición al sujeto.

- 214.** El uso de una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188 o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14 en la producción de una formulación para la mejora de la función mitocondrial o

aumento de la reproducción mitocondrial en un sujeto, en donde el uso comprende administrar la composición al sujeto.

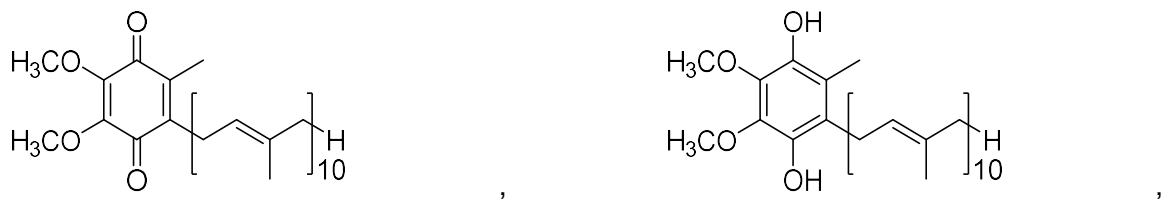
- 215.** El uso de cualquiera de las modalidades 213-214, en donde la composición comprende un compuesto o una forma de la sal de este que tiene la fórmula de

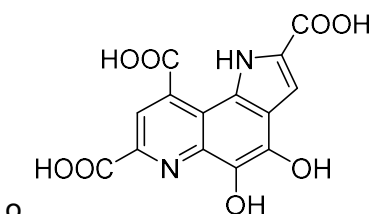
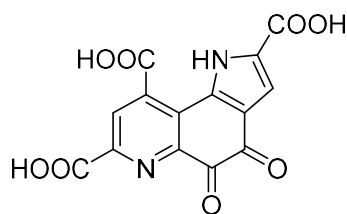
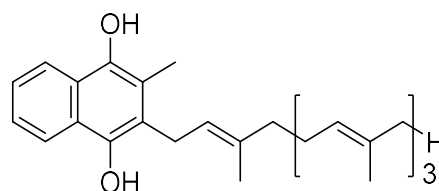
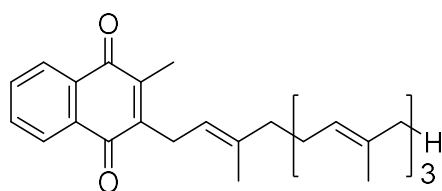


- 216.** Una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188 o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14 para uso en la mejora de la regeneración neurológica en un sujeto, en donde el uso comprende administrar la composición al sujeto.

- 217.** El uso de una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188 o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14 en la producción de una formulación para la mejora de la regeneración neurológica en un sujeto, en donde el uso comprende administrar la composición al sujeto.

- 218.** El uso de cualquiera de las modalidades 216-217, en donde la composición comprende un compuesto o una forma de la sal de este que tiene la fórmula de





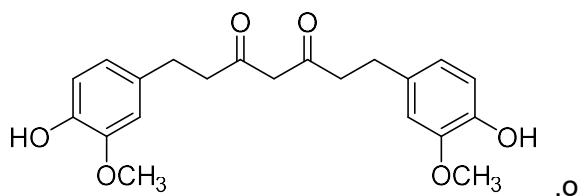
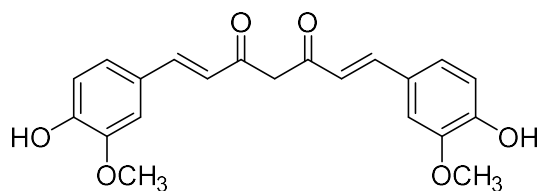
o una combinación de estos.

219. Una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188 o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14 para uso en mitigar el hígado graso no alcohólico en un sujeto, en donde el uso comprende administrar la composición al sujeto.

220. El uso de una composición de cualquiera de las modalidades 24-184 y 185-188 o una composición preparada por el método de cualquiera de las modalidades 1-12 y 15-23 o que comprende un compuesto preparado por el método de cualquiera de las modalidades 13-14 en la producción de una formulación para mitigar el hígado graso no alcohólico en un sujeto, en donde el uso comprende administrar la composición al sujeto.

221. El uso de cualquiera de las modalidades 219-220, en donde el método comprende reducir la inflamación o mejorar la recuperación del hígado en la enfermedad hepática congestiva y grasa.

222. El uso de cualquiera de las modalidades 219-221, en donde la composición comprende un compuesto o una forma de la sal de este que tiene la fórmula de



una combinación de estos.

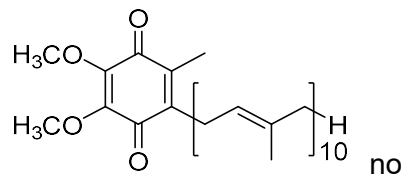
223. El uso de cualquiera de las modalidades 203-222, en donde el sujeto es un sujeto que lo necesita.

224. La composición de cualquiera de las modalidades 1-223, en donde la composición comprende además ácidos grasos omega-3, también llamados aceites Omega-3, ácidos

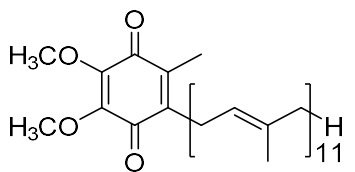
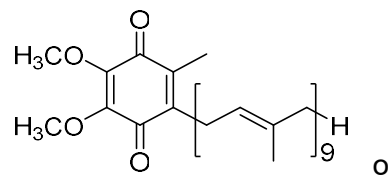
grasos ω -3 o ácidos grasos n-3 tales como ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) caracterizados por la presencia de tres átomos de enlaces dobles lejos del grupo metilo terminal en su estructura química tal como ácido α -linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA).

- 5 **225.** La composición de cualquiera de las modalidades 1-224, en donde la composición comprende además una vitamina D, tal como vitamina D1 (también conocida como mezcla de compuestos moleculares de ergocalciferol con lumisterol, 1:1), vitamina D2 (también conocida como ergocalciferol), vitamina D3 (también conocida como colecalciferol), vitamina D4 (también conocida como 22-dihidroergocalciferol) y vitamina D5 (también conocida como sitocalciferol).
- 10 **226.** La composición de cualquiera de las modalidades 1-224, en donde el Compuesto C se preparó a partir del Compuesto A sin usar reactivo reductor inorgánico tal como, ditionito de sodio, hiposulfito de sodio o zinc en combinación con ácido sulfúrico o cualquier otro ácido similar.
- 15 **227.** En algunas modalidades, tal como se describe en la presente, las composiciones que

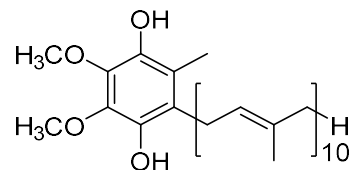
comprenden un compuesto que tiene la fórmula de

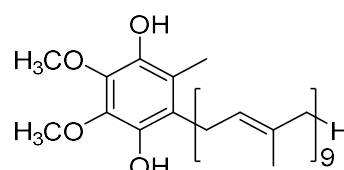
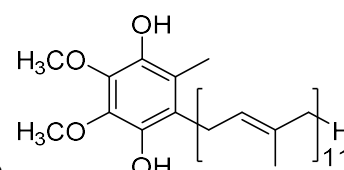


comprenden un compuesto que tiene la fórmula de



228. En algunas modalidades, tal como se describe en la presente, las composiciones que

comprenden el Compuesto C que tiene la fórmula de  no comprenden

un compuesto que tiene la fórmula de  o .

- 5 Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no se limitan a las composiciones, métodos de preparación de estos y métodos de uso de estos descritos en la presente. Otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros normalmente encontrados en terapia, síntesis y otras modalidades que se describen en la presente se encuentran dentro del alcance y espíritu de las modalidades proporcionadas en la presente.

10

Ejemplos

- Geranilgeraniol (GG) es un alcohol diterpeno que se requiere para la síntesis de CoQ10. GG (CAS 24034-73-9; C₂₀H₃₄O; MW~290) es un líquido ligero que tiene cuatro unidades de isoprenilo repetitivas. Al menos dos moléculas de GG se integran en la cadena lateral de una molécula de CoQ10. Mientras que las plantas, insectos y mamíferos producen GG, solamente los mamíferos (particularmente humanos) utilizan GG para la síntesis de CoQ10. Por lo tanto, GG tiene un uso endógeno implícito para la biosíntesis de CoQ10.

- 20 Es conocido el descubrimiento de GG para la síntesis de la Vitamina E (en plantas); sin embargo, el descubrimiento de GG para la síntesis de vitaminas K2 (en mamíferos) es un surgimiento reciente (Nakagawa, et ál., 2010; Nickerson, et ál., 2013; Hirota, et ál., 2015; Al Rajabi, et ál., 2012; Harshman, et ál., 2019). La serie de compuestos de la vitamina K2, también conocidos como menaquinonas, se entienden como productos de fermentación de origen microbiano que necesitan vitamina K1 derivada de la planta exógena (filoquinona). Estas menaquinonas convertidas a partir de la fermentación tienen 7 a 13 unidades de isoprenilo típicas, designadas como MK7, MK8 y así sucesivamente. Estas menaquinonas se encuentran en alimentos fermentados y también se producen en el tracto gastrointestinal humano (GI). La biodisponibilidad

de estas menaquinonas derivadas de la fermentación en nuestros organismos no fue bien entendida dado que el tubo digestivo desde la boca hasta el ano no se considera “dentro” de nuestro organismo. Sin embargo, MK4 (para el cual la cadena lateral de 4 isoprenilos viene del GG intacto suministrado de forma endógena) es un producto biosintetizado dentro del organismo (por ejemplo, en el riñón, hígado, cerebro).

La utilidad de GG para la miogénesis es bien conocida, responsable de la síntesis de proteínas sistémica (Marcuzzi, et ál., 2016; Campia, et ál., 2009). GG no es ni un aminoácido ni un péptido, pero sí es un agente protésico o brazo para la síntesis de proteínas. Esto es un evento bioquímico “global” en el organismo dado que el 80 % de genes 25k humanos es responsable de la síntesis de proteínas. La sarcopenia (inducida por la edad), miopatía (inducida por medicamentos), caquexia (pacientes con cáncer), enfermedades musculares y distrofias, crecimiento muscular con depleción de testosterona están relacionados con la disminución o depleción de GG. Juntos, GG es responsable de numerosas síntesis endógenas, CoQ10, MK4, proteína, de forma tal que GG complementario brindará una reposición de nutrientes esencial y por lo tanto asistirá en el crecimiento en una persona. CoQnol ha sido designado como “ubiquinol” pero es correcto que GG es el verdadero “alcohol ubicuo”. Véase la Figura 2.

Es conveniente que CoQone sea reducido al CoQnol activo. Sin embargo, CoQnol es inestable en ambientes ricos en oxígeno y se oxida fácilmente a CoQone. A menudo se emplea la remoción de oxígeno por el nitrógeno. Sin embargo, el nitrógeno es más ligero que el aire y puede escapar del recipiente de reacción. Adicionalmente, el nitrógeno no es completamente inerte. Pueden utilizarse los gases nobles, que son inertes por definición. De estos gases nobles, solamente argón, kriptón y xenón son más pesados que el aire. Para que se lleve a cabo la reducción, es conveniente usar nitrógeno (para el desplazamiento de espacios vacíos continuo) y argón (para el desplazamiento de espacios vacíos estático). Estos son ejemplos adecuados de gases para ayudar en la reducción de CoQone y para prevenir la oxidación de CoQnol. De manera sorprendente e inesperada, el uso de argón (más pesado que el aire) para el desplazamiento de espacios vacíos no se empleó en la encapsulación de gel blando o de cáscara dura.

CoQone es un polvo y necesita estar en un medio soluble para permitir el contacto físico con un reductor lipídico para que se produzca la reducción. Un reductor lipídico conocido (agente reductor) es palmitato de ascorbilo (AP) o Vitamina C palmitato. Sin embargo, CoQone es

extremadamente difícil de solubilizarse y mucho menos disolverse. Se divulgaron diferentes estrategias para solubilizar CoQone. A la fecha, componentes solubilizantes exitosos diluyen CoQone 7-50x de forma tal que los excipientes a menudo contribuyen a ≥ 85 % del peso de relleno. Esto proporciona CoQ10 en geles blandos de alrededor de 2-15 % de potencia, lo que significa que un gel blando 1000-1200mg de peso de relleno (tamaño oblongo 20) puede contener normalmente 20-100mg de CoQ10. Esta dilución es desventajosa y presenta una barrera a la potencia de CoQ10 y eficacia. Por ejemplo, en el mejor de los escenarios, se necesita un gran consumo inaceptable de 3 o 4 geles blandos (Oblongo 20) para administrar CoQ10 de 100-300mg/d que requiera de manera concomitante el consumo de rellenos y excipientes enormes (2-5g/d de aquellos principalmente sintéticos).

Este ejemplo de estrategia de solubilización involucra la cantidad copiosa de rellenos y/o excipientes como se resume más adelante (Chopra, 8,753,675; Goldman, 6,056,971).

- a) emulsionantes tensioactivos (polisorbatos, ésteres complejos, éster-éteres, etc.)
- b) disolventes de polioles (glicerina, propilenglicol, etc.)
- c) disruptores de la cristalización de CoQ10 (cera estampada)
- d) diluyentes de glicéridos (MG, DG, TG; popularmente MCT)
- e) solubilizantes de monoterpenos (monoterpenos; como en limoneno)
- f) antioxidantes (AT, Ts mezclado, T3s, aceite de romero)

El único intento de aplicar rellenos y excipientes es presentar CoQ10 difícil de solubilizar en solución. Estas estrategias no son prácticas dado el uso pesado de rellenos y excipientes que proporcionaron una mera concentración de CoQone de 2-15 %. Es adicionalmente cuestionable que se efectúe la solubilización, se altere la cristalización y se detenga la oxidación (Passwater, marzo 2019; Passwater, abril 2019). En el mejor de los casos, estos procesos son parciales con una gran adición concomitante (≥ 85 %) de materiales exógenos.

El deseo de obtener CoQnol viene de este estado reducido de CoQ10 siendo utilizado como la co-enzima *in-vivo* responsable de la producción de energía celular que se describe anteriormente. CoQnol se integra bien en las membranas lipídicas del orgánulo mitocondria donde se produce la energía de ATP.

Además, se conoce que CoQnol es un antioxidante lipídico de la biomembrana poderoso y trabaja sinérgicamente con la vitamina E (tocoferoles y tocotrienoles). En conjunto estos antioxidantes lipídicos pueden reciclarse por la vitamina C ascorbato.

5 Sin embargo, CoQnol es inestable y fácilmente convertido nuevamente a CoQone oxidada en presencia de aire u oxígeno y esto fue bien estudiado durante alrededor de 25 años (Roginsky, et ál., 1996). Este trabajo proporcionó el siguiente conocimiento.

a) CoQone puede reducirse por ascorbato a CoQnol

b) la reducción del 10-15 % puede ocurrir con oxígeno “moderado”

10 c) la reducción del 50-90 % puede ocurrir con la ausencia (o casi ausencia) de oxígeno.

d) la extensión de la reducción de CoQone está controlada por el oxígeno

e) la biodisponibilidad física de CoQone a ascorbato es importante para la reducción

15

Este estudio se realizó con la intención de emular las condiciones fisiológicas del tracto GI (pH 7,4, 37,0 +/- 1,5C) en un ambiente rico en oxígeno. Lo que no abordó este trabajo fue el medio lipídico no fisiológico (es decir, la ausencia de actividad de pH) o las temperaturas elevadas no fisiológicas. Se presume además que debido a la oxidación de CoQnol, su inestabilidad podría

20 ocurrir y persistir por encima de la TA de 22-26C e incluso peor por encima de las temperaturas corporales de 36-38C.

De manera sorprendente e inesperada esta enseñanza y presunción de la inestabilidad de CoQnol es limitativa e incorrecta más allá de la de fisiología. No resulta cierto en el ambiente

25 inerte dentro de un recipiente de reacción o un sistema de administración encapsulado como geles blandos. Por ejemplo, en la ausencia de aire u oxígeno, la conversión de CoQone a CoQnol puede alcanzar 80-95 %. Las temperaturas de reacción pueden ser 30-75C, preferentemente 40-70C, más preferentemente 50-65C. La presente invención enseña que las temperaturas elevadas deben emplearse para la reducción de CoQone. La presente invención es contraria a las

30 enseñanzas de toda la técnica anterior.

La presente invención se dirige además a un método altamente eficiente de reducción de CoQone a CoQnol en donde un GG diterpenoide solubiliza y disuelve CoQone y AP, de forma tal que dos

componentes están en contacto homogéneo entre sí y que la reacción se lleva a cabo a temperaturas elevadas en un ambiente inerte de espacios vacíos del reactor rellenos con nitrógeno o rellenos con argón.

- 5 Se puede usar un diterpenoide compuesto natural (C20) para solubilizar CoQone y AP sin un excipiente o relleno adicional. Se conoce en la técnica que los monoterpenoides (C10) pueden utilizarse para solubilizar CoQ10. Sin embargo, el GG diterpenoide disuelve el oxidante (CoQone) y el reductor (AP), lo que permite el contacto molecular cercano de dos moléculas solubles lipídicas en una verdadera solución homogénea.

10

Esta invención es única dado que combina hasta ahora dos elementos desconocidos, concretamente para permitir la disolución completa de componentes redox (CoQone y AP) para proporcionar accesibilidad física y para llevar a cabo la reacción a temperatura elevada en condiciones anaeróbicas.

15

Este proceso posibilitó una adición mínima (4-6 veces menor) de un diterpenoide solubilizante sin ningún glicérido de ácido graso (MG, DG, TG, PL, otros materiales de ácido graso), ni emulsionantes ni tensioactivos o ninguna de las estrategias de relleno/excipientes comúnmente empleadas. Por lo tanto, fue posible aumentar la concentración del ingrediente activo CoQ10 en
20 alrededor de 10 veces a 20 veces.

Se divulgó en una técnica anterior (Fantuzzi 8,124,072) que CoQ10 se solubilizó en monoterpenos. Debido a la solvencia más débil de monoterpenos en comparación con diterpenos, la relación de peso de Terpenoide:CoQ10 es más de 4 veces mayor para limoneno
25 que GG para disolver CoQ10. De forma sorprendente e inesperada, los diterpenoides son superiores a los monoterpenoides para disolver CoQ10 en 4 veces a 6 veces. Además, esta patente (8,124,072) solamente enseña la disolución de CoQ10 sin la facilitación de la reducción de CoQnol.

30 En esta invención, se encuentra que una cantidad sustancialmente menor de reductor de AP puede utilizarse en un 100 % o más. Además, se encuentra que un GG diterpenoide a base de plantas puede solubilizar eficientemente CoQone de forma tal que la concentración de CoQone aumenta hasta un 40 % o más en la formulación. Esto significa que la concentración de CoQ10

global en el gel blando puede aumentar de 10 veces a 20 veces. Esta característica posibilita dramáticamente un CoQnol convertido y estabilizado a la mayor concentración o potencia disponible para encapsulación. Se logró la reducción de CoQone a CoQnol en alrededor de 85 % a alrededor de 95 % a un tiempo de reacción típico de 3-6d. Se muestra además que dicho

5 CoQnol convertido permaneció estable en cápsulas de gel blando y cáscara dura cerradas herméticamente o en cualquier aplicación de ambiente cerrado generalmente con aire u oxígeno excluido o minimizado.

Ejemplo 1: preparación de composiciones mediante conversión de CoQone a CoQnol con AP y GG en una relación fija

Este ejemplo establece una composición y un método para convertir CoQone a CoQnol al utilizar las propiedades reductoras de AP y las propiedades solubilizantes de GG. La relación de peso de los componentes se mantuvo estática en toda la extensión de este ejemplo.

Procedimiento:

Preparar los siguientes componentes en sus relaciones de peso respectivas:

CoQone (alrededor de 30-50 %)

AP (alrededor de 5-40 %)

GG (alrededor de 30-50 %)

GG se añadió a un recipiente de mezcla adecuadamente dimensionado y se calentó a alrededor de 52°C ($\pm 3^\circ$) mientras se agitaba. CoQone se añadió al recipiente de mezcla con GG para formar una mezcla. La mezcla se agitó a alrededor de 52 °C ($\pm 3^\circ$) hasta que se derritió completamente la CoQone y se solubilizó en GG para obtener una solución translúcida. Luego se añadió AP a la solución translúcida, que se agitó hasta que no hubo más AP en la superficie. Al recipiente de

mezcla luego se le inyectó un gas neutro, no oxigenado hasta que se desplazó el aire atmosférico y se haya cerrado herméticamente el recipiente de mezcla. Esta mezcla luego se agitó a temperatura elevada durante varios días con inyecciones periódicas de gas neutro, no oxigenado hasta que se logró la tasa de conversión objetivo.

La mezcla final tiene los siguientes componentes y relaciones (en peso):

CoQone (alrededor de 40 %)

AP (alrededor de 20 %)

GG (alrededor de 40 %)

Las relaciones de peso de CoQone a CoQnol en la mezcla se determinaron mediante HPLC utilizando un método modificado divulgado por Mattila (Mattila et ál., 2000), que se incorpora mediante referencia en su totalidad. Las muestras se extrajeron del recipiente de mezcla bajo
 5 inyección de gas inerte y al recipiente de mezcla luego se le inyectó gas inerte antes de volver a cerrarlo. Las muestras se disolvieron en cloroformo y luego se analizaron en una columna Waters Symmetry C18 (5µm, 4,6 x 250 mm) a alrededor de 35 °C. La fase móvil (1,8 mL/min) era metanol:etanol:2-propanol (53:25:22) con detección de UV a 275 nm para CoQone y 290 nm para CoQnol. Los tiempos de retención fueron de alrededor de 5,7 min para CoQnol y alrededor de
 10 8,8 min para CoQone, respectivamente. El método de HPLC que se describe en la presente se utilizó en ejemplos posteriores.

Una tasa de conversión final de alrededor de 85 % de CoQone a CoQnol se obtuvo en alrededor de 6 a alrededor de 13 días en una relación CoQ:AP:GG fija de alrededor de 4:2:4 como se
 15 muestra en la Figura 3.

Ejemplo 2: preparación de composiciones mediante conversión de CoQone a CoQnol con AP y GG en proporciones dinámicas

20 Este ejemplo establece una composición y un método para convertir CoQone a CoQnol al utilizar las propiedades reductoras de AP y las propiedades solubilizantes de GG. La relación de peso de los componentes se cambió durante la extensión del estudio.

Procedimiento:

Preparar los siguientes componentes en su relación respectiva (en peso):
 25 CoQone (alrededor de 30-50 %)
 AP (alrededor de 5-40 %)
 GG (alrededor de 30-50 %)

GG se añadió a un recipiente de mezcla adecuadamente dimensionado y se calentó a alrededor de 52°C (±3°) mientras se agitaba. CoQone se añadió al recipiente de mezcla
 30 con GG para formar una mezcla. La mezcla se agitó a alrededor de 52 °C (±3°) hasta que se derrita completamente la CoQone y se solubilice en GG para obtener una solución translúcida. Luego se añadió AP a la solución translúcida, que se agitó hasta que no hubo más AP en la superficie. Al recipiente de mezcla luego se le inyectó un gas neutro, no oxigenado hasta que se

desplazó el aire atmosférico y se haya cerrado herméticamente el recipiente de mezcla. A la mezcla se añadió periódicamente AP adicional, que luego se mezcló hasta que no hubo más AP seco visible y a la mezcla se le inyectó más gas neutro.

- 5 Esta mezcla luego se agitó a la temperatura elevada durante varios días con inyecciones periódicas de gas neutro, no oxigenado hasta que se logró la tasa de conversión objetivo.

La mezcla ha mostrado las siguientes relaciones de peso de CoQone:AP:GG diariamente.

	Día 0	alrededor de 4:0.5:4
10	Día 1	alrededor de 4:0.5:4
	Día 2	alrededor de 4:1:4
	Día 3	alrededor de 4:1.5:4
	Día 4	alrededor de 4:2:4
	Día 6	alrededor de 4:2.5:4
15	Día 7	alrededor de 4:3:4
	Día 8	alrededor de 4:3.5:4
	Día 9	alrededor de 4:4:4
	Día 10	alrededor de 4:4:4

- 20 Se logró una tasa de conversión final de alrededor de 75 % de CoQone a CoQnol en alrededor de 9-10 días con una adición gradual de AP en una relación fija de CoQ (ambos CoQnol y CoQone) respecto a GG. Se determinó que la relación CoQone:AP:GG puede mostrarse mejor para la conversión de CoQnol por AP en función de una superposición polinomial de segundo orden (línea punteada). El ajuste de curva polinomial sugirió un tiempo de reacción de alrededor
- 25 de 3-6 días preferente para la reducción de CoQnol óptima, y más preferentemente un tiempo de reacción de alrededor de 4 días (punto de intersección). Este gráfico mostró que la relación preferente de CoQone:AP:GG respaldada adicionalmente es de alrededor de 4:2:4. Véase la Figura 4.

30 **Ejemplo 3: Estabilidad de CoQ10 a temperaturas elevadas**

Este ejemplo mostró que períodos prolongados de calor y exposición intermitente al oxígeno atmosférico provocaron la degradación controlada de CoQ10 en la formulación que comprende AP y GG.

Procedimiento:

5 Preparar los siguientes componentes en sus cantidades de relación respectiva:

CoQone (alrededor de 30-50 %)

AP (alrededor de 5-40 %)

GG (alrededor de 30-50 %)

GG se añadió a un recipiente de mezcla adecuadamente dimensionado y se
10 calentó a alrededor de 52°C ($\pm 3^\circ$) mientras se agitaba. CoQone se añadió al recipiente de mezcla con GG para formar una mezcla. La mezcla se agitó a alrededor de 52 °C ($\pm 3^\circ$) hasta que se deritió completamente la CoQone y se solubilizó en GG para obtener una solución translúcida. Luego se añadió AP a la solución translúcida, que se agitó hasta que no hubo más AP en la superficie. Al recipiente de mezcla luego se le inyectó un gas neutro, no oxigenado hasta que se
15 desplazó el aire atmosférico y se haya cerrado herméticamente el recipiente de mezcla. Esta mezcla luego se mezcló a temperatura elevada durante 10 días con inyección periódica de gas neutro, no oxigenado donde se monitorearon la tasa de conversión de CoQnol y la cantidad total de CoQ (ambos CoQnol y CoQone).

20 La mezcla final tenía los siguientes componentes y proporciones (en peso):

CoQ	alrededor de 33,3 %
AP	alrededor de 33,3 %
GG	alrededor de 33,3 %

25 La mezcla final luego de la duración del estudio tenía alrededor de 15 % de pérdida de CoQ total (ambos CoQone y CoQnol) en alrededor de 8-10 días a alrededor de 50-55°C en una relación inicial fija de CoQ:AP:GG a alrededor de 1:1:1. Sin embargo, hubo menos de alrededor de 5 % de pérdida de CoQ10 total en alrededor de 3-5 días en alrededor de una relación inicial de CoQ:AP:GG a 1:1:1 a alrededor de 50-55°C. Los resultados se muestran en la Figura 5.

30

Ejemplo 4: ausencia de conversión de CoQone a CoQnol cuando se solubiliza en GG

Este ejemplo mostró que la combinación de CoQone y GG como mezcla binaria solo no presentó ninguna conversión de CoQone a CoQnol, pero GG disolvería fácilmente y completamente CoQone.

Procedimiento:

- 5 Preparar los siguientes componentes en su relación respectiva (en peso):
 CoQone (alrededor de 25-60 %)
 GG (alrededor de 40-75 %)

GG se añadió a un recipiente de mezcla adecuadamente dimensionado y se calentó a alrededor de 52°C ($\pm 3^\circ$) mientras se agitaba. CoQone se añadió al recipiente de mezcla con GG para formar una mezcla. La mezcla se agitó a alrededor de 52 °C ($\pm 3^\circ$) hasta que se derritió completamente la CoQone y se solubilizó en GG para obtener una solución translúcida. Al recipiente de mezcla luego se le inyectó un gas neutro, no oxigenado hasta que se desplazó el aire atmosférico y se haya cerrado herméticamente el recipiente de mezcla. Esta mezcla luego se mezcló durante varios días.

15

La mezcla inicial tenía los siguientes componentes y relaciones (en peso):

CoQone	alrededor de 25 %
GG	alrededor de 75 %

- 20 La mezcla final no mostró ninguna conversión de CoQone a CoQnol luego de alrededor de 3 semanas ni hubo ninguna degradación de CoQ. GG disolvió completamente a CoQ10. Por lo tanto, GG fue un disolvente solubilizante no reactivo para CoQ.

25 **Ejemplo 5: conversión lenta de CoQone a CoQnol cuando CoQone se mezcló directamente con AP.**

Este ejemplo mostró la combinación de CoQone y AP solo que proporcionó una lenta conversión de CoQone a CoQnol. Esto se limitó por la cinética a temperaturas elevadas: el aumento deseable de la conversión de CoQnol y el aumento no deseable de la degradación de CoQ total.

30

Procedimiento:

- Preparar los siguientes componentes en su relación respectiva (en peso):
 CoQone (alrededor de 50-80 %)
 AP (alrededor de 20-50 %)

CoQone se añadió a un recipiente de mezcla adecuadamente dimensionado y se derritió a alrededor de 52°C ($\pm 3^\circ$) mientras se agitaba. AP se añadió al recipiente de mezcla con CoQone para formar una mezcla. La mezcla se agitó suavemente a alrededor de 52 °C ($\pm 3^\circ$) hasta que no fue visible el AP seco evidente. Al recipiente de mezcla luego se le inyectó un gas neutro, no

5 oxigenado hasta que se desplazó el aire atmosférico y se haya cerrado herméticamente el recipiente de mezcla. Esta mezcla luego se agitó a temperatura elevada durante varios días con inyecciones periódicas de gas inerte con el monitoreo de la tasa de conversión de CoQone a CoQnol.

10 La mezcla final tenía los siguientes componentes y relaciones (en peso):

CoQ	alrededor de 67-80 %
AP	alrededor de 20-33 %

La mezcla final mostró una tasa de conversión de alrededor de 20 % luego de alrededor de 3

15 semanas a alrededor de 50-55°C en una mezcla binaria y una relación CoQone:AP de alrededor de 4:1. Se esperaba que la conversión de CoQnol aumente más de alrededor de 20 % más allá de las 3 semanas pero esto será a costa de la pérdida de CoQ debido a la duración prolongada de la reacción. Se pretendía que una temperatura elevada de alrededor de 75°C aumente la solubilidad de AP y promueva la conversión de CoQnol. A la temperatura elevada de alrededor

20 de 75°C la conversión de CoQnol dramáticamente alcanzó alrededor de 36 % en alrededor de 3 días, pero CoQ10 total también se degradó alrededor de 21 % en alrededor de 3 días. Por lo tanto, la temperatura de reacción mayor que alrededor de 75°C puede proporcionar un rendimiento decreciente. Se muestran los resultados en la Figura 6.

25 **Ejemplo 6: solubilización de GG de AP antes de la adición de CoQone**

Se proporciona un método donde GG fue primero necesario para disolver AP en primer lugar a temperaturas elevadas (alrededor de 80-90°C) y luego se enfrió a alrededor de 60-70°C. La solución resultante de AP en GG se vertió en polvo de CoQone. La mezcla de reacción se agitó

30 en atmósfera inerte hasta que se completó la producción de CoQnol durante alrededor de 3-5 días y a alrededor de 50-60°C. Se espera que la reducción a CoQnol sea de alrededor de 85 %-95 %.

Ejemplo 7: comparación de espacios vacíos de gases inertes

Este ejemplo estableció una comparación y un método para convertir CoQone a CoQnol utilizando dos gases inertes separados.

5

Se proporcionan CoQ10, AP, y GG en la relación de peso de alrededor de 4:2:4. Los tres componentes se colocaron en un recipiente de mezcla que se mantuvo en agitación a alrededor de 52°C ($\pm 3^\circ$). Al recipiente de mezcla se le inyectó un gas neutro, no oxigenado hasta que se desplazó el aire atmosférico completamente por Nitrógeno (N₂) o Argón (Ar) y se haya cerrado herméticamente. Esta mezcla luego se agitó a temperaturas elevadas durante alrededor de 6-7 días hasta que se alcanzó la tasa de conversión de CoQnol objetivo.

A pesar de que se utilizaron diferentes gases inertes, las mezclas finales mostraron conversiones de CoQnol similares en ambos en alrededor de 6 días y alrededor de 7 días. La conversión de CoQnol promedio de alrededor de 6 días y alrededor de 7 días en N₂ y Ar fue de alrededor de 87,0 % y alrededor de 87,5 %, respectivamente. La pérdida de CoQ10 total en el espacio vacío relleno con nitrógeno fue de alrededor de 7 %. Sin embargo, la pérdida total de CoQ10 en el espacio vacío relleno con argón fue notablemente e inesperadamente baja a menos de alrededor de 0,5 %. Véase la Figura 7.

20

Sin insinuar limitaciones, puede ser generalmente conveniente efectuar reacciones de CoQone-a-CoQnol en una mezcla de CoQone:AP:GG a una relación de alrededor de 4:2:4 a una temperatura de menos de alrededor de 55 °C durante menos de alrededor de 6 días en Ar para obtener una conversión de CoQnol de más de alrededor de 90 %.

25

Ejemplo 8: preparación de geles blandos a partir de las composiciones preparadas mediante conversión de CoQone a CoQnol con AP y GG en un lote de producción de fabricación

Este ejemplo muestra que los métodos para preparar las composiciones en la escala de lotes del laboratorio (10-40g) en las modalidades que se describen en la presente pueden reproducirse en una escala de lotes de fabricación.

30

Un lote de fabricación se hizo correr de acuerdo con los métodos de preparación establecidos en el Ejemplo 1 con las siguientes modificaciones. La cantidad total de las mezclas de CoQone:AP:GG fue de 20 kg. Se utilizó el argón para inyectar el recipiente de mezcla hasta que se desplazó el aire atmosférico. Luego de que se haya cerrado herméticamente el recipiente de mezcla, esta mezcla de CoQone:AP:GG luego se agitó a alrededor de 52 °C ($\pm 2^\circ$) durante
 5 alrededor de seis días con inyección periódica de Argón durante aproximadamente cada 24 horas. La composición final mostró una tasa de conversión de CoQnol de alrededor de 91,6 % sin ninguna pérdida medible de CoQ total. Este resultado mostró que la conversión del tamaño de producción de CoQnol puede alcanzarse alrededor de 90 % a alrededor de 95 %.

10

La composición final en el recipiente hermético se colocó en una tolva para el proceso de encapsulación en una línea de ensamblaje de gel blando. Los geles blandos terminados se analizaron para determinar que el porcentaje en peso de CoQnol en la cantidad total de CoQnol y CoQone es de alrededor de 93 %. La relación de CoQnol a CoQone en el gel blando permaneció
 15 sin cambio. Los geles blandos están sellados herméticamente y se espera que los contenidos dentro de los geles blandos estén estables durante al menos alrededor de 2 años.

Ejemplo 9: reducción de MK4one-a-MK4nol y MK7one-a-MK7nol por GG y AP

20 Se proporcionó un método similar al método en el Ejemplo 1 donde se añadió la mezcla de MK4one y MK7one a la mezcla de GG y AP y la mezcla de reacción resultante se mantuvo inerte a alrededor de 50-55 °C durante alrededor de 3-6 días. Las conversiones de MK4one-a-MK4nol y MK7one-a-MK7nol fueron de alrededor de 12 % y alrededor de 14 %, respectivamente. El ejemplo mostró que las estructuras de tipo quinona fueron capaces de ser reducidas en
 25 combinación con GG y AP. Cuando el método que se describe en la presente se llevó a cabo con MK7one solo, se logró una conversión similar. Por lo tanto, el método que se describe en la presente puede aplicarse a MK4one, MK7one, o una mezcla de estos.

Ejemplo 10: reducción de curcumina a tetrahidrocurcumina (THC) mediante GG y AP

30

El método proporcionado en el Ejemplo 1 se espera que reduzca la curcumina a tetrahidrocurcumina (THC) en presencia de GG y AP.

Ejemplo 11: reducción de pirroloquinolina (PQQone) a PQQnol mediante GG y AP

Un método proporcionado en el Ejemplo 1 se espera que reduzca PQQone a PQQnol en presencia de GG y AP.

5

Referencias

Cada una de las siguientes referencias se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad:

- 10 Al Rajabi A, Booth SL, Peterson JW, Choi SW, Suttie JW, Shea MK, et ál. Deuterium-labeled phylloquinone has tissue-specific conversion to menaquinone-4 among Fischer 344 male rats. J Nutr. 2012;142(5):841-5. Publicación electrónica 2012/03/23.
Barry, Robert (2010)., The Power of Ubiquinol (ISBN: 0-9774356-5-2).
Campia I, Lussiana C, Pescarmona G, Ghigo D, Bosia A, Riganti C. Geranylgeraniol
15 prevents the cytotoxic effects of mevastatin in THP-1 cells, without decreasing the beneficial effects on cholesterol synthesis. British journal of pharmacology. 2009, 158(7):1777-86. Publicación electrónica 2009/11/06.
Chopra RK, Reduced form of Coenzyme Q in high bioavailability stable dosage forms and related applications, N.º de Patente: 8,753,675, 6/17/2014.
20 Crane FL, Hatefi Y, RL Lester and C Widmer (1957). Isolation of a quinone from beef heart mitochondria, BBA 25: 220-221.
Fantuzzi M., Solubilized CoQ-10, N.º de Patente: 8,124,072, 2/28/2012.
Fantuzzi M, Ubiquinol and Alpha Lipoic Acid Compositions, N.º de Patente: 9,345,672, 5/24/2016.
25 Goldman R, Method for enhancing dissolution properties of relatively insoluble dietary supplements and product incorporating same, N.º de Patente: 6,056,971, 5/2/2000.
Grammel, H, and Ghosh R. "Redox-State Dynamics of Ubiquinone-10 Imply Cooperative Regulation of Photosynthetic Membrane Expression in Rhodospirillum Rubrum." Journal of Bacteriology, American Society for Microbiology (ASM), Julio 2008.
30 Harshman SG, Shea MK, Fu X, Grusak MA, Smith D, Lamon-Fava S, et ál. Atorvastatin Decreases Renal Menaquinone-4 Formation in C57BL/6 Male Mice. J Nutr. 2019;149(3):416-21. Publicación electrónica 2019/02/13.

Hirota Y, Nakagawa K, Sawada N, Okuda N, Suhara Y, Uchino Y, et ál. Functional characterization of the vitamin K2 biosynthetic enzyme UBIAD1. *PloS one*. 2015;10(4): e0125737. Publicación electrónica 2015/04/16.

5 Houston MC, Treatment of Hypertension with Nutrition and Nutraceutical Supplements, *Alternative and Complementary Therapies*, Vol. 25, February 2019; and references on CoQ10 therein.

Lund, Pernille (2014), *Q10 For Better Health and A Long Life* (ISBN: 87-7776-111-1)

Marcuzzi A, Piscianz E, Zweyer M, Bortul R, Loganes C, Girardelli M, et ál. Geranylgeraniol and Neurological Impairment: Involvement of Apoptosis and Mitochondrial Morphology. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(3):365. Publicación electrónica 2016/03/16.

Mattila P, Lehtonen M, and Kumpulainen J, Comparison of In-Line Connected Diode Array and Electrochemical Detectors in the High-Performance Liquid Chromatographic Analysis of Coenzymes Q9 and Q10 in Food Materials, *The Journal of Agricultural and Food Chemistry* (2000)., vol, 48, N.º 4, p.1229-1233.

15 Meganathan R., Kwon, O., "Biosynthesis of Menaquinone (Vitamin K2) and Ubiquinone (CoQ)", *ASMscience.org*, 12/23/2009

Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, Yuge N, Watanabe M, Uchino Y, et ál. Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature*. 2010;468(7320):117-21. Publicación electrónica 2010/10/19.

20 Nickerson ML, Bosley AD, Weiss JS, Kostihá BN, Hirota Y, Brandt W, et ál. The UBIAD1 prenyltransferase links menaquinone-4 [corrected] synthesis to cholesterol metabolic enzymes. *Human mutation*. 2013;34(2):317-29. Publicación electrónica 2012/11/22.

Roginsky VA, Mohr D, Stocker R, Reduction of ubiquinone-1 by ascorbic acid is a catalytic and reversible process controlled by the concentration of molecular oxygen, *Redox Report* (1996) 25 2(1): p. 55-62.

Semeco, Arlene (2017), *Nine Benefit of Coenzyme Q10* (www.healthline.com), 10/12/17; and references in CoQ10 therein.

Tan B, Annatto Extract Compositions, including geranyl geraniols and methods of use, N.º de Patente: 7,989,006, 8/2/2011.

30 Tan B, Annatto Extract Compositions, including geranyl geraniols and methods of use, N.º de Patente: 8,293,290, 10/23/2012

Tan B, Mueller AM. Tocotrienols in Cardiometabolic Diseases. In: Watson R, Preedy V, editors. *Tocotrienols: Vitamin E beyond Tocopherol*: AOCS/CRC Press; 2008. p. 257-73.

Tan B, CoQ10 (Ubiquinone, Ubiquinol), Vitamin A (Retinoid Acid, Retinol), Vitamin E (Tocotrienol, Tocopherol) and methods to use, N.º de Patente 9,949,938, 4/24/2018.

Udell RG, and Hari SP, Super Absorption Coenzyme Q10, N.º de Patente: 6,623,734, 9/23/2003.

5 WholeFoods Interview, Junio 2007 with Frederick Crane by Richard Passwater.
www.nobelprize.org., Peter Mitchell Nobel Lecture, 12/8/1978.

WholeFoods, March 2019: p. 64-68, The functions and absorption of the Ubiquinone and Ubiquinol.

10 WholeFoods, abril 2019: p. 42-50, The absorption of Ubiquinone and Ubiquinol forms of Coenzyme Q10.