



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112018004069-0 A2



(22) Data do Depósito: 01/09/2016

(43) Data da Publicação Nacional: 13/07/2021

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA, PREPARAÇÃO DE ENEMA COMPREENDENDO NICLOSAMIDA, FORMULAÇÃO DE ENEMA, USO DE NICLOSAMIDA E KIT

(51) Int. Cl.: A61K 38/00; A61K 38/16; A61K 38/17.

(30) Prioridade Unionista: 01/09/2015 US 62/213,016; 14/10/2015 US 62/241,508.

(71) Depositante(es): FIRST WAVE BIO, INC..

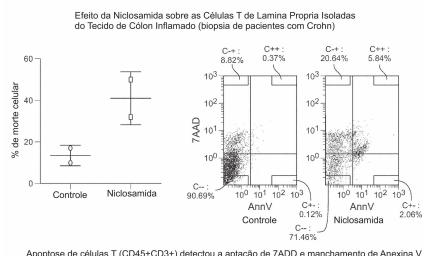
(72) Inventor(es): GARY D. GLICK; LUIGI FRANCHI.

(86) Pedido PCT: PCT US2016050012 de 01/09/2016

(87) Publicação PCT: WO 2017/040864 de 09/03/2017

(85) Data da Fase Nacional: 28/02/2018

(57) Resumo: Esta descrição possui entidades químicas (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo; por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo) que são úteis, por exemplo, para tratar um ou mais sintomas de uma patologia caracterizada por uma resposta inflamatória anormal (por exemplo, doenças inflamatórias intestinais) em um indivíduo (por exemplo, um ser humano). Esta descrição da mesma forma possui composições, bem como outros métodos de uso e preparação das mesmas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “**MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA TRATAR CONDIÇÕES ASSOCIADAS COM UMA RESPOSTA INFLAMATÓRIA ANORMAL**”.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório No. 62/213.016 dos Estados Unidos, depositado em 1º de Setembro de 2015 e Pedido Provisório No. 62/241.508 dos Estados Unidos, depositado em 14 de Outubro de 2015; cada um destes pedidos anteriores está aqui incorporado por referência em sua totalidade.

CAMPO TÉCNICO

[002] A presente invenção possui entidades químicas (por exemplo, um composto que exhibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável, e/ou hidrato, e/ou cocristal, e/ou combinação de fármaco dos mesmos, por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável, e/ou hidrato, e/ou cocristal, e/ou combinação de fármaco dos mesmos, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável, e/ou hidrato, e/ou combinação de fármaco, e/ou cocristal dos mesmos) que são úteis, por exemplo, para tratar um ou mais sintomas de uma patologia caracterizada por uma resposta inflamatória anormal (por exemplo, doenças inflamatórias intestinais) em um indivíduo (por exemplo, um ser humano). A presente invenção da mesma forma possui composições, bem como outros métodos de uso e preparação das mesmas.

ANTECEDENTE

[003] A colite ulcerativa (UC) e a doença de Crohn (CD) são as doenças crônicas e inflamatórias predominantes (IBD) nos seres humanos. Esses transtornos são de natureza autoimune e ocorrem na ausência de infecção. A IBD afeta até 2.000.000 de Americanos (aumentando ~ 15% ao ano) e está associada a taxas inaceitavelmente

altas de morbidade e mortalidade. A IBD é da mesma forma uma carga significativa para o sistema de saúde dos Estados Unidos, pois os tratamentos mais eficazes são medicamentos biológicos bastante onerosos.

[004] A IBD ocorre como resultado de respostas imunes inadequadas em indivíduos geneticamente suscetíveis mediados por interações complexas entre estímulos ambientais, fatores microbianos e o sistema imune intestinal. A marca registrada da IBD é representada por respostas imunes excessivas que mediam o dano do tecido gastrointestinal, diretamente ou através da liberação de mediadores pró-inflamatórios, solúveis.

[005] As células T são um tipo de célula imune que infiltra a mucosa intestinal e são os principais impulsionadores do dano do tecido gastrointestinal na IBD. Essas células persistem e se acumulam na mucosa intestinal porque os mecanismos fisiológicos normais projetados para censurar ou eliminar as células T ativadas são inoperantes no contexto da IBD. Embora a base exata para a acumulação de células T na IBD não seja totalmente elucidada, a ativação crônica por estímulos microbianos juntamente com o meio de citocina nos locais de inflamação dentro do tecido gastrointestinal é considerada importante. Independentemente de como essas células persistem, o realce da morte de células T na mucosa intestinal está relacionado com a resolução de IBD e fármacos que são mais eficazes no gerenciamento da função de IBD (em parte), matando as células T patogênicas residentes no intestino.

[006] Embora diferentes formas de IBD mostrem diferenças fisiopatológicas e clínicas, a abordagem terapêutica para gerenciar a IBD compartilha muitos elementos comuns. O manejo médico da IBD é em grande parte empírico, empregando fármacos anti-inflamatórios ou imunossupressores. A salicilazossulfapiridina e o ácido 5-

aminosalicílico são usados para tratar IBD leve e como terapia de manutenção se a remissão da doença puder ser alcançada. Os corticosteroides são usados em pacientes com doença moderada a grave. No entanto, a remissão clínica só pode ser obtida em ~ 60% dos pacientes, e apenas metade desta permanência na remissão após o tratamento é interrompida. Este último ponto é significativo porque o uso prolongado de corticosteroides traz um risco significativo de efeitos colaterais sérios.

[007] Os fármacos imunossupressores podem da mesma forma ser usados para tratar casos moderados a graves de IBD, muitas vezes como um substituto para a terapia com esteroides. No entanto, os fármacos imunossupressores (por exemplo, azatioprina) geralmente não podem garantir o controle de sintomas, e o tratamento é acompanhado de numerosas contraindicações e efeitos colaterais graves.

[008] Os fármacos que muitas vezes mostram a melhor eficácia no tratamento de IBD são anticorpos monoclonais administrados sistematicamente (por injeção ou infusão) que bloqueiam o TNF-alfa, uma citocina pró-inflamatória superproduzida durante todas as formas de IBD (por exemplo, UC, CD, doença do enxerto versus hospedeiro, doença celíaca, colite iatrogênica, tal como aquela induzida por inibidores do ponto de checagem, etc.). Reduzir os níveis de TNF-alfa no contexto da IBD tem duas consequências. Primeiro, como uma citocina inflamatória, o TNF-alfa media os danos ao tecido. Em segundo lugar, altos níveis de TNF-alfa ajudam a doença fazendo que as células T sobrevivam e o bloqueio da atividade de TNF-alfa eventualmente leve à morte das células T. De fato, a indução de morte celular por fármacos anti-TNF-alfa como infliximabe pode prever a melhora clínica em pacientes.

[009] Embora eficaz, o uso de fármacos anti-TNF-alfa está associado a efeitos colaterais sistêmicos, graves incluindo reativação de

patógenos latentes, fenômenos de hipersensibilidade, câncer e formação de autoanticorpos. Alguns pacientes são intrinsecamente resistentes aos fármacos anti-TNF-alfa e ao longo do tempo, quase metade de todos os pacientes que apresentam resposta, desenvolvem resistência.

[0010] Do que precede é claro que há necessidade de novos fármacos para tratar a IBD que sejam mais efetivos, menos tóxicos, menos dispendiosos e mais convenientes para administrar versus padrão de cuidados.

[0011] Niclosamida (5-cloro-N-(2-cloro-4-nitrofenil)-2- hidrobenzamida) é uma salicilanilida halogenada que pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como anti-helmínticos. Anti-helmínticos são medicamentos usados no tratamento de infecções por vermes. A niclosamida, que tem baixa biodisponibilidade sistêmica e um excelente perfil de segurança, é usada para tratar infecções por tênia larga ou de peixe, tênia anã e tênia da carne bovina. Acredita-se que Niclosamida inibe a fosforilação oxidativa e estimula a atividade da adenosina trifosfatase nas mitocôndrias de cestódeos (por exemplo, tênia), matando os segmentos *scolex* e proximais da tênia tanto *in vitro* como *in vivo* (ver Li, Y. et al. *Cancer Lett*, **2014** 349, 8-14.).

[0012] Estudos recentes da mesma forma identificaram outros usos potenciais da niclosamida; por exemplo, como um agente anticancerígeno potencial (*Id.*); e como um agente para tratar, prevenir e/ou aliviar os sintomas de diabetes tipo II e transtornos ou complicações relacionadas com o diabetes (ver, por exemplo, WO 2012/068274). A Patente U.S. 8.148.328 descreve que a niclosamida realça a biodisponibilidade oral de certos peptídeos.

## SUMÁRIO

[0013] A presente invenção possui entidades químicas (por exemplo, um composto que exhibe atividade como um agente de desacopla-

mento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável, e/ou hidrato, e/ou cocrystal, e/ou combinação de fármacos dos mesmos, por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável, e/ou hidrato, e/ou cocrystal, e/ou combinação de fármaco dos mesmos, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável, e/ou hidrato, e/ou combinação de fármaco, e/ou cocrystal dos mesmos) que são úteis, por exemplo, para tratar um ou mais sintomas de uma patologia caracterizada por uma resposta inflamatória anormal (por exemplo, doenças inflamatórias intestinais) em um indivíduo (por exemplo, um ser humano). A presente invenção da mesma forma possui composições, bem como outros métodos de uso e preparação das mesmas.

[0014] A presente invenção baseia-se, em parte, na descoberta de que a niclosamida mata as células T patogênicas isoladas de pacientes com IBD e é efetiva em modelos de murino de IBD. Embora não deseje ser ligadas pela teoria, acredita-se que as entidades químicas aqui descritas (por exemplo, niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos) desacoplam a respiração mitocondrial da fosforilação oxidativa em uma ou mais células T, desse modo interrompendo o ciclo de energia mitocondrial em uma ou mais células T e induzindo a morte celular de uma ou mais células T (por exemplo, células T ativadas). Verificou-se surpreendentemente que as entidades químicas aqui descritas se direcionam a e matam seletivamente as células T associadas a patologias caracterizadas por uma resposta inflamatória anormal (por exemplo, células T patogênicas na mucosa intestinal).

[0015] As entidades químicas, métodos e composições aqui descritos não só fornecem opções de tratamento que são altamente eficientes e efetivos para matar as células T, mas da mesma forma as que abordam as questões de toxicidade, custo e conveniência associados

a alguns métodos padrão de tratamento.

[0016] Em certas modalidades, os métodos aqui descritos podem ser realizados usando niclosamida, uma molécula pequena que possui um perfil de segurança estabelecido e bom e é um fármaco anti-helmíntico aprovado pela FDA.

[0017] Além disso, as entidades químicas aqui descritas podem ser administradas pronta e eficientemente localmente, de modo que a biodisponibilidade sistêmica resultante da entidade química administrada seja relativamente baixa e a biodisponibilidade local resultante da entidade química administrada seja relativamente alta. A administração local (não sistêmica) da entidade química em uma área desejada de tratamento (por exemplo, o trato gastrointestinal) reduz significativamente a probabilidade de um paciente experimentar toxicidades sistêmicas associadas a alguns padrões atuais de cuidados. O que precede pode ser conseguido, por exemplo, selecionando-se as entidades químicas tendo uma biodisponibilidade oral (F) relativamente baixa e/ou empregando-se formulações que são predispostas quimicamente e/ou estruturalmente para minimizar a exposição sistêmica da entidade química (por exemplo, as formulações podem ser projetadas para liberar a entidade química em um pH que esteja presente na área alvo do trato GI).

[0018] Em vista das vantagens e características anteriores delineadas acima, as entidades químicas, métodos e composições aqui descritos devem da mesma forma ser funcionais em diversas populações de pacientes e/ou menos sensíveis a blocos nos mecanismos de morte celular. Além disso, a capacidade de utilizar moléculas pequenas tradicionais, tal como a niclosamida, pode ajudar a reduzir o custo e facilitar a administração do paciente.

[0019] Em algumas modalidades, os métodos e composições aqui descritos são adequados para uso na terapia de combinação com vá-

rios outros regimes terapêuticos (por exemplo, quimioterapia e/ou radiação). Em certas modalidades, as entidades químicas e os métodos aqui descritos podem ser usados para tratar os efeitos colaterais produzidos por tais regimes terapêuticos, por exemplo, doenças intestinais inflamatórias induzidas por imunomoduladores quimioterapêuticos, por exemplo, inibidores do ponto de checagem, que em alguns casos podem ser proibitivamente severos. Além disso, as entidades químicas, métodos e composições aqui descritos são da mesma forma esperados para serem úteis em certas populações de pacientes resistentes ao tratamento, por exemplo, que não respondem ou são resistentes ao tratamento, uma terapia anti-TNFalfa (por exemplo, Humira, Embrel, Remicade).

[0020] Em um aspecto, os métodos para induzir a morte celular de uma ou mais células T (por exemplo, no trato digestivo e/ou gastrointestinal (GI), pele, olhos ou articulações), de um indivíduo são fornecidos. Os métodos incluem o contato de uma ou mais células T com uma quantidade efetiva de uma entidade química (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos; por exemplo, um composto, tal como a niclosamida ou um seu sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos), tal como definido em qualquer lugar aqui.

[0021] Em outro aspecto, os métodos para tratar um indivíduo com uma condição associada ao recrutamento (anormal, elevado) não regulado e/ou retenção de uma ou mais células T (por exemplo, no trato digestivo e/ou gastrointestinal (GI), pele, olhos, ou articulações) do indivíduo são fornecidos. Os métodos incluem o contato de uma ou mais células T com uma quantidade efetiva de uma entidade química (por



exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos, por exemplo, um composto, tal como a niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos) tal como definido em qualquer lugar aqui.

[0022] Em um outro aspecto, os métodos para tratar um indivíduo com uma condição associada com ativação não regulada (anormal, elevada) de um ou mais células T (por exemplo, no trato digestivo e/ou gastrointestinal (GI), pele, olhos ou articulações) do indivíduo são fornecidos. Os métodos incluem o contato de uma ou mais células T ativadas com uma quantidade efetiva de um cocrystal compreendendo **(i)** um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo; e **(ii)** um ou mais coformador(es) farmacologicamente aceitável(eis) tal como definido em qualquer lugar aqui.

[0023] Em aspecto, métodos para tratar uma condição (ou um ou mais sintomas da mesma) caracterizados por uma resposta inflamatória anormal em um indivíduo em necessidade dos mesmos são fornecidos (por exemplo, um transtorno autoimune, por exemplo, uma doença inflamatória intestinal). Os métodos incluem a administração ao indivíduo de uma quantidade efetiva de uma entidade química (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos; por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos; por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou

hidrato e/ou cocrystal dos mesmos) tal como definido em qualquer lugar aqui.

[0024] Em outro aspecto, os métodos para tratar uma condição (ou um ou mais sintomas da mesma) caracterizados por uma resposta inflamatória anormal em um indivíduo em necessidade do mesmo são fornecidos (por exemplo, um transtorno autoimune, por exemplo, uma doença inflamatória intestinal). Os métodos incluem topicamente e localmente a administração ao indivíduo de uma quantidade efetiva de uma entidade química (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos; por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos; por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos) tal como definido em qualquer lugar aqui.

[0025] Em um outro aspecto, métodos para tratar colite autoimune (ou um ou mais sintomas da mesma) em um indivíduo são fornecidos. Os métodos incluem topicamente e localmente a administração ao indivíduo de uma quantidade efetiva de uma entidade química (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos; por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos; por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos) tal como definido em qualquer lugar aqui.

[0026] Em um aspecto, métodos para tratar uma condição (ou um ou mais sintomas da mesma) selecionada a partir do grupo consistindo

em doença celíaca, síndrome do intestinal irritável, mucosite, uveíte, colite colagenosa, colite linfocítica, colite microscópica, enterite por radiação, artrite reumatoide, lúpus, escleroderma, psoríase, linfoma de célula T cutâneo, doença do enxerto versus hospedeiro aguda e doença do enxerto versus hospedeiro crônica em um indivíduo são fornecidos. Os métodos incluem topicamente e localmente a administração ao indivíduo de uma quantidade efetiva de uma entidade química (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos; por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos; por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos) tal como definido em qualquer lugar aqui.

[0027] Em um aspecto, um cocrystal é fornecido, que inclui: **(i)** um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo; e **(ii)** um ou mais coformador(es) farmacologicamente aceitável(eis).

### DEFINIÇÕES

[0028] Para facilitar a compreensão da descrição mencionada aqui, uma série de termos são definidos abaixo. Geralmente, a nomenclatura aqui usada e os procedimentos laboratoriais em química orgânica, química medicinal e farmacologia aqui descritas são aqueles bem conhecidos e comumente empregados na técnica. A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos aqui usados geralmente têm o mesmo significado que comumente entendido por alguém de experiência ordinária na técnica a que essa descrição pertence. Cada uma das patentes, pedidos, pedidos publicados e outras publicações que são mencionadas em toda a especificação e

os apêndices anexados são aqui incorporados por referência na sua totalidade.

[0029] O termo "trato digestivo" entende-se que inclui a boca, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado (duodeno, jejuno, íleo), intestino grosso (ceco, cólon, reto) e ânus.

[0030] O termo "cavidade oral" entende-se que inclui a boca, a faringe e o esôfago.

[0031] O termo "trato gastrointestinal", ou "trato GI", entende-se que inclui o estômago, intestino delgado (duodeno, jejuno, íleo), intestino grosso (ceco, cólon, reto) e ânus.

[0032] O termo "aceitável" em relação a uma formulação, composição ou ingrediente, tal como aqui usado, significa não ter efeito prejudicial persistente sobre a saúde geral do indivíduo a ser tratado.

[0033] "API" refere-se a um ingrediente farmacêutico ativo.

[0034] Os termos "quantidade efetiva" ou "quantidade terapeuticamente efetiva", tal como aqui usados, referem-se a uma quantidade suficiente de uma entidade química (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos; por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos) a ser administrada, que aliviará até certo ponto um ou mais dos sintomas da doença ou condição a ser tratada. O resultado inclui redução e/ou alívio dos sinais, sintomas ou causas de uma doença ou qualquer outra alteração desejada de um sistema biológico. Por exemplo, uma "quantidade efetiva" para usos terapêuticos é a quantidade da composição compreendendo um composto como aqui descrito requerido para proporcionar uma diminuição clinicamente significativa

nos sintomas da doença. Uma quantidade "efetiva" apropriada em qualquer caso individual é determinada usando qualquer técnica adequada, tal como um estudo de escalonamento da dose.

[0035] O termo "excipiente" ou "excipiente farmacologicamente aceitável" significa um material farmacologicamente aceitável, composição ou veículo tal como uma carga líquida ou sólida, diluente, veículo, solvente ou material de encapsulamento. Em uma modalidade, cada componente é "farmacologicamente aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes de uma formulação farmacêutica, e adequado para uso em contato com o tecido ou órgão de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, imunogenicidade ou outros problemas ou complicações, proporcionais a uma relação benefício/risco razoável. Veja, por exemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>a</sup> ed.*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6<sup>a</sup> ed.*; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives, 3<sup>a</sup> ed.*; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2<sup>a</sup> ed.*; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

[0036] O termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a uma formulação de um composto que não causa irritação significativa a um organismo ao qual é administrado e não abroga a atividade biológica e as propriedades do composto. Em certos casos, os sais farmacologicamente aceitáveis são obtidos reagindo-se um composto aqui descrito, com ácidos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e similares. Em alguns casos, os sais farmacologicamente aceitáveis são obtidos reagindo-se um composto com um grupo ácido aqui descrito com uma

base para formar um sal tal como um sal de amônio, um sal de metal alcalino, tal como um sal sódico ou de potássio, um sal de metal alcalino-terroso, tal como um sal de cálcio ou de magnésio, um sal de bases orgânicas tais como diciclo-hexilamina, *N*-metil-D-glicamina, tris(hidroximetil)metilamina e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina e similares, ou por outros métodos previamente determinados. Os sais farmacologicamente aceitáveis não são especificamente limitados na medida em que podem ser usados em medicamentos. Exemplos de um sal em que os compostos aqui descritos com uma base incluem os seguintes: sais destes com bases inorgânicas tais como sódio, potássio, magnésio, cálcio e alumínio; seus sais com bases orgânicas tais como metilamina, etilamina e etanolamina; seus sais com aminoácidos básicos tais como lisina e ornitina; e sal de amônio. Os sais podem ser sais de adição de ácido, que são especificamente exemplificados por sais de adição de ácido com os seguintes: ácidos minerais tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ácidos orgânicos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico e ácido etanossulfônico; aminoácidos ácidos, tais como ácido aspártico e ácido glutâmico.

[0037] O termo "composição farmacêutica" refere-se a uma mistura de um composto aqui descrito com outros componentes químicos (referidos coletivamente aqui como "excipientes"), tais como veículos, estabilizadores, diluentes, agentes dispersantes, agentes de suspensão e/ou agentes de espessamento. A composição farmacêutica facilita a administração do composto a um organismo. Múltiplas técnicas de administração de um composto existem na técnica incluindo, porém, não se limitando a: administração retal, oral, intravenosa,

aerossol, parenteral, oftálmica, pulmonar e tópica.

[0038] O termo "indivíduo" refere-se a um animal, incluindo, porém, não limitado a, um primata (*por exemplo*, humano), macaco, vaca, porco, ovelha, cabra, cavalo, cão, gato, coelho, rato ou camundongo. Os termos "indivíduo" e "paciente" são usados de forma alternável aqui em referência, por exemplo, a um indivíduo mamífero, como um ser humano.

[0039] Os termos "tratar", "tratando" e "tratamento", no contexto do tratamento de uma doença ou transtorno, são destinados a incluir o alívio ou abrogação de um transtorno, doença ou condição, ou um ou mais dos sintomas associados ao transtorno, doença ou condição; ou para diminuir o progresso, propagação ou piora de uma doença, transtorno ou condição ou de um ou mais sintomas destes. Muitas vezes, os efeitos benéficos que um indivíduo deriva de um agente terapêutico não resultam em uma cura completa da doença, transtorno ou condição.

[0040] Quando aqui usado, os termos "alquila" e o prefixo "alqu-" são inclusivos de ambos os grupos de cadeia linear e cadeia ramificada e de grupos cíclicos, isto é, cicloalquila. Uma "C<sub>2-10</sub> alquenila" refere-se a um grupo hidrocarboneto ramificado ou não ramificado contendo uma ou mais ligação(ões) duplas e tendo de 2 a 10 átomos de carbono. Uma "C<sub>2-10</sub> alquinila" refere-se a um grupo hidrocarboneto ramificado ou não ramificado contendo uma ou mais ligação(ões) triplas e tendo de 2 a 10 átomos de carbono. Uma "C<sub>2-6</sub> heterociclila" refere-se a um anel heterocíclico estável de 5 a 7 membros monocíclico ou de 7 a 14 membros bicíclico que é saturado, parcialmente insaturado ou insaturado (aromático), e que consiste em 2 a 6 átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em N, O, e S e incluindo qualquer grupo bicíclico em que quaisquer dos anéis heterocíclicos acima definidos são fundidos a

um anel de benzeno. Uma “C<sub>6-12</sub> arila” refere-se a um grupo aromático tendo um sistema de anel compreendido de átomos de carbono com elétrons conjugados (por exemplo, fenila). Uma “C<sub>7-14</sub> alcarila” refere-se a uma alquila substituída por um grupo arila (por exemplo, benzila, fenetila, ou 3,4-diclorofenetila) tendo de 7 a 14 átomos de carbono. Uma “C<sub>3-10</sub> alquil-heterociclila” refere-se a um grupo heterocíclico substituído por alquila. Uma “C<sub>1-10</sub> heteroalquila” refere-se a um grupo alquila, alquenila, ou alquinila ramificado ou não ramificado tendo de 1 a 10 átomos de carbono além de um ou mais heteroátomos, onde um ou mais metilenos (CH<sub>2</sub>) ou metinas (CH) são substituídos por nitrogênio, oxigênio, enxofre, carbonila, tiocarbonila, fosforila, ou sulfonila. O termo “acila” refere-se a uma porção química com a fórmula R—C(O)—, onde R é selecionado a partir de C<sub>1-10</sub> alquila, C<sub>1-10</sub> alquenila, C<sub>1-10</sub> alquinila, C<sub>2-6</sub> heterociclila, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>7-14</sub> alcarila, C<sub>3-10</sub> alquil-heterociclila, C<sub>1-10</sub> heteroalquila, e similares. Em certas modalidades, acila é uma porção química com a fórmula R—C(O)—, onde R é selecionado a partir de C<sub>1-10</sub> alquila, C<sub>1-10</sub> alquenila, C<sub>1-10</sub> alquinila, C<sub>2-6</sub> heterociclila, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>7-14</sub> alcarila, C<sub>3-10</sub> alquil-heterociclila, e C<sub>1-10</sub> heteroalquila. Cada um dos grupos anteriores pode ser independentemente substituído ou não substituído. Substituintes ilustrativos incluem grupos alcóxi, arilóxi, sulfidril, alquiltio, ariltio, haleto, hidroxila, fluoroalquila, perfluoroalquila, amino, aminoalquila, amino dissustituído, amino quaternário, hidroxialquila, carboxialquila, e carboxila.

[0041] Os detalhes de uma ou mais modalidades da invenção são mencionados nos desenhos anexos e na descrição abaixo. Outros aspectos e vantagens da invenção ficarão evidentes a partir da descrição e desenhos, e das reivindicações.

#### DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0042] **FIG. 1** contém gráficos que mostram que Niclosamida induz a morte celular na célula T de *lâmina própria* a partir de IBD ativa.



LPMC (células mononucleares de *lâmina própria*) de indivíduos com IBD foram isoladas da área intestinal inflamada macroscopicamente e tratadas com DMSO ou niclosamida (10  $\mu$ M) durante 16 horas. A morte celular na célula T de *lâmina própria* (CD3+) foi determinada medindo-se o manchamento com 7-AAD por citometria de fluxo.

[0043] **FIG. 2** inclui gráficos e imagens que mostram que a niclosamida exibe forte eficácia no modelo de TNBS de murino de colite ulcerativa quando administrada retalmente (localmente), porém, não por injeção intraperitoneal (sistematicamente).

[0044] **FIGS. 3A-3C** mostra os componentes de um dispositivo de liberação de enema representativo (**FIG. 3A** mostra o frasco, **FIG. 3B** mostra a cápsula quebrável, e **FIG. 3C** mostra a cânula retal (seta superior) e pacote de fluxo único (seta inferior).

[0045] **FIG. 4A** é um gráfico mostrando que a suspensão de niclosamida administrada retalmente a uma dose de 30 mg/kg nos dias 1 e 2 resulta na recuperação do peso corporal inicialmente por último devido à colite induzida por TNBS. Não há recuperação de peso em camundongos tratados com controle de veículo ou não tratados.

[0046] **FIG. 4B** é um gráfico mostrando que a suspensão de niclosamida administrada retalmente a uma dose de 30 mg/kg nos dias 1 e 2 resulta em um escore de colite significativamente menor em comparação com camundongos tratados com controle de veículo ou com camundongos que receberam TNBS e nenhum outro tratamento, com base na análise de H&E das biópsias de cólon.

[0047] **FIG. 4C** inclui gráficos que demonstram a expressão de citocinas inflamatórias no tecido biopsiado intestinal detectado por PCR em tempo real. A exposição a TNBS na presença de veículo aumenta a expressão de TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  e IL-17A em comparação com animais de controle de EtOH que não recebem TNBS. Niclosamida administrada por via retal a 0,03, 3,0 e 30 mg por kg de peso corporal reduz de for-

ma dependente da dose o nível de RNA de cada citocina em relação à expressão de RNA para a  $\beta$ -actina, usada como um gene de manutenção para a normalização.

[0048] **FIG. 5** é um gráfico mostrando que a niclosamida a 5  $\mu$ M causa uma diminuição nas células T LPMCs humanas que produzem citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF, IFN e IL-17A em relação ao controle negativo do veículo.

[0049] **FIG. 6** é um gráfico mostrando que a niclosamida a 5  $\mu$ M causa uma diminuição em  $\Delta\Psi_m$  nas células T LPMCs humanas em relação ao controle do veículo.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

[0050] A presente invenção possui entidades químicas (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável, e/ou hidrato, e/ou cocrystal, e/ou combinação de fármaco dos mesmos; por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável, e/ou hidrato, e/ou cocrystal, e/ou combinação de fármaco dos mesmos; por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável, e/ou hidrato, e/ou combinação de fármaco, e/ou cocrystal dos mesmos) que são úteis, por exemplo, para tratar um ou mais sintomas de uma patologia caracterizada por uma resposta inflamatória anormal (por exemplo, doenças inflamatórias intestinais) em um indivíduo (por exemplo, um ser humano). A presente invenção da mesma forma possui composições bem como outros métodos de uso e preparação das mesmas.

#### ENTIDADES QUÍMICAS

#### **Avaliação das Entidades Químicas para Atividade como Agentes de Desacoplamento Mitocondriais**

[0051] Embora não desejem ser vinculadas pela teoria, acredita-se que as entidades químicas aqui descritas são capazes de desacoplar

a respiração mitocondrial da fosforilação oxidativa em uma ou mais células T, interrompendo assim o ciclo de energia mitocondrial em uma ou mais células T e induzindo a morte celular de uma ou mais células T (por exemplo, células T ativadas). A capacidade de uma entidade química desacoplar a respiração mitocondrial da fosforilação oxidativa em uma ou mais células T pode ser avaliada usando ensaios convencionais que são conhecidos na técnica.

[0052] A título de exemplo, o modelo de células T Jurkat pode ser usado para estudar os efeitos potenciais de compostos em células T *in vitro*. Esta linhagem celular permite a investigação de estímulos e mecanismos que regulam a função mitocondrial das células T e a sobrevivência. Como as células T, Jurkats têm um aparecimento de linfócitos e replicam na cultura em suspensão. Jurkats da mesma forma contêm mitocôndrias respirantes e, como tal, a resposta a desacopladores mitocondriais, por exemplo, niclosamida, pode ser avaliada. O desacoplamento é identificado e quantificado pela detecção de uma queda no gradiente eletroquímico através da membrana interna mitocondrial ( $\Delta\Psi_m$ ) que não está associada a um aumento correspondente na fosforilação oxidativa. Experimentos para detectar mudanças em  $\Delta\Psi_m$  foram realizados incluindo condições em que uma concentração de oligomicina foi adicionada para inibir irreversivelmente a  $F_1F_0$ -ATPase e bloquear a fosforilação oxidativa para demonstrar que a queda em  $\Delta\Psi_m$  representa o desacoplamento, uma vez que ocorreu independentemente de um aumento na fosforilação oxidativa mitocondrial. Veja o Exemplo 1.

[0053] Como outro exemplo, as células mononucleares da *lâmina própria* (LPMC) no intestino humano estão compreendidas em parte por células T que mediam os processos fisiológicos e patológicos, incluindo doença inflamatória intestinal. LPMCs podem ser isoladas de biópsias de tecido humano. Após o isolamento, as células T de LPMCs

permanecem viáveis ex vivo em condições de cultura apropriadas por períodos de tempo que permitem experiências ex vivo. Essas células podem ser usadas para investigar mecanismos que regulam suas funções mitocondriais e sua sobrevivência. Elas contêm mitocôndrias respirantes e, como tal, sua resposta aos desacopladores mitocondriais tal como a niclosamida, pode ser avaliada. Este modelo celular pode ser usado em conjunto com oligomicina que bloqueia a fosforilação oxidativa e TMRM para monitorar  $\Delta\Psi_m$  como descrito no Exemplo 1. Veja o Exemplo 2.

[0054] As entidades químicas que exibem atividade do agente de desacoplamento mitocondrial podem da mesma forma incluir aqueles que exibem desacoplamento leve, o que se refere a um nível de vazamento de prótons que é compensado pelo aumento do consumo de oxigênio mitocondrial de modo a evitar uma queda significativa no potencial de membrana.

### **Propriedades Físicoquímicas das Entidades Químicas**

[0055] Em algumas modalidades, é vantajoso quando a biodisponibilidade sistêmica resultante da entidade química administrada é relativamente baixa e a biodisponibilidade local resultante da entidade química administrada é relativamente alta. O que precede pode ser conseguido, por exemplo, através da seleção de entidades químicas com uma biodisponibilidade oral relativamente baixa (F), em que:

$$F = F_a \times F_g \times F_h$$

[0056] em que  $F_a$  = fração absorvida;  $F_g$  = fração escapando ao metabolismo intestinal; e  $F_h$  = fração escapando ao metabolismo hepático (ver Filipski, K.J., et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2013**, 13, 776-802). Como o técnico versado apreciará, o grau de biodisponibilidade oral pode ser influenciado por vários atributos físico-químicos, tais como peso molecular ("MW"),  $\log P$ , número de doadores de ligação de hidrogênio ("HBD"), número de aceptores de ligações de

hidrogênio ("HBA"), número de ligações rotativas ("RB") e área de superfície polar ("PSA"). Reconheceu-se que uma boa biodisponibilidade oral é tipicamente observada em compostos tendo os seguintes atributos:  $MW \leq 500$ ,  $\text{LogP} \leq 5$ ,  $\text{HBD} \leq 5$ ,  $\text{HBA} \leq 10$ , ligações rotativas (RB)  $\leq 10$ ,  $\text{PSA} \leq 140$  (*Id.*). Consequentemente, uma estratégia não limitativa para projetar e selecionar as entidades químicas tendo uma biodisponibilidade oral relativamente baixa (F) pode incluir a seleção de atributos físico-químicos que conferem propriedades fora do espaço de fármaco oral preferido (*Id.*).

[0057] Em algumas modalidades, as entidades químicas descritas aqui (incluindo seus sais farmacologicamente aceitáveis, e/ou hidratos e/ou cocrystal dos mesmos) têm uma biodisponibilidade oral (F) menor do que cerca de 50%, ou menor do que cerca de 40%, ou menor do que cerca de 30%, ou menor do que cerca de 20%, ou menor do que cerca de 10%, ou menor do que cerca de 5%, ou menor do que cerca de 2%, ou menor do que cerca de 1%. Em certas modalidades, as entidades químicas descritas aqui têm uma biodisponibilidade oral (F) menor do que cerca de 20%, por exemplo, menor do que cerca de 19%, menor do que cerca de 18%, menor do que cerca de 17%, menor do que cerca de 16%, menor do que cerca de 15%, menor do que cerca de 14%, menor do que cerca de 13%, menor do que cerca de 12%, menor do que cerca de 11%, menor do que cerca de 10%, menor do que cerca de 9%, menor do que cerca de 8%, menor do que cerca de 7%, menor do que cerca de 6%, menor do que cerca de 5%, menor do que cerca de 4%, menor do que cerca de 3%, menor do que cerca de 2%, menor do que cerca de 1%, ou menor do que cerca de 0,5%.

[0058] Em algumas modalidades, as entidades químicas descritas aqui (incluindo seus sais farmacologicamente aceitáveis, e/ou hidratos e/ou cocrystal dos mesmos) têm uma solubilidade aquosa relativa-

mente baixa. A baixa solubilidade aquosa refere-se a um composto tendo uma solubilidade em água que é menor do que ou igual a 10 mg/mL, quando medida a 20°C.

Em certas modalidades, as entidades químicas descritas aqui têm solubilidade aquosa menor do que ou igual a 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 150 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 microgramas/mL, ou também 10, 5 ou 1 micrograma/mL, ou também 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 150, 100 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, ou 10 ng/mL, ou menor do que 10 ng/mL quando medida a 20°C.

[0059] Em algumas modalidades, as entidades químicas descritas aqui (incluindo seus sais farmacologicamente aceitáveis, e/ou hidratos e/ou cocrystal dos mesmos) têm uma permeabilidade ao fármaco relativamente baixa. As medições de permeabilidade são baseadas indiretamente na extensão da absorção de uma substância de fármaco em seres humanos e diretamente na medição das taxas de transferência de massa através da membrana intestinal humana. Alternativamente, sistemas não humanos capazes de prever a absorção de fármaco em seres humanos podem ser usados (tais como métodos de cultura *in vitro*). Uma substância de fármaco é considerada altamente permeável quando a extensão da absorção em seres humanos é determinada como sendo cerca de 90% ou mais da dose administrada com base em uma determinação do equilíbrio de massa ou em comparação com uma dose intravenosa. Caso contrário, a substância de fármaco é considerada como pouco permeável (ver, por exemplo, [https://books.google.com/books?id=4cfzT2ZY8hUC&pg=PA102&lpg=PA102&dq=low+permeability+drug+definition&source=bl&ots=WXEDT3C0sL&sig=g1laf7e47KJ-SSV4loN8RSs\\_sM&hl=en&sa=X&ved=0CFAQ6AEwBmoVChMIrv\\_6oL7FwxIVxBmSCh02ugoi#v=onepage&q=low%20permeability%20drug%20definition&f=false](https://books.google.com/books?id=4cfzT2ZY8hUC&pg=PA102&lpg=PA102&dq=low+permeability+drug+definition&source=bl&ots=WXEDT3C0sL&sig=g1laf7e47KJ-SSV4loN8RSs_sM&hl=en&sa=X&ved=0CFAQ6AEwBmoVChMIrv_6oL7FwxIVxBmSCh02ugoi#v=onepage&q=low%20permeability%20drug%20definition&f=false)).

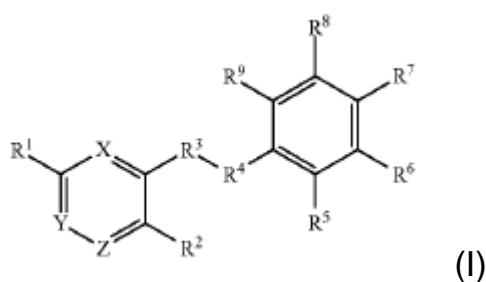
[0060] Em algumas modalidades, as entidades químicas descritas aqui podem ser um fármaco de classe II de BCS, ou sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos. Em outras modalidades, as entidades químicas descritas aqui podem ser um fármaco de classe IV de BCS, ou sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal dos mesmos.

### ENTIDADES QUÍMICAS

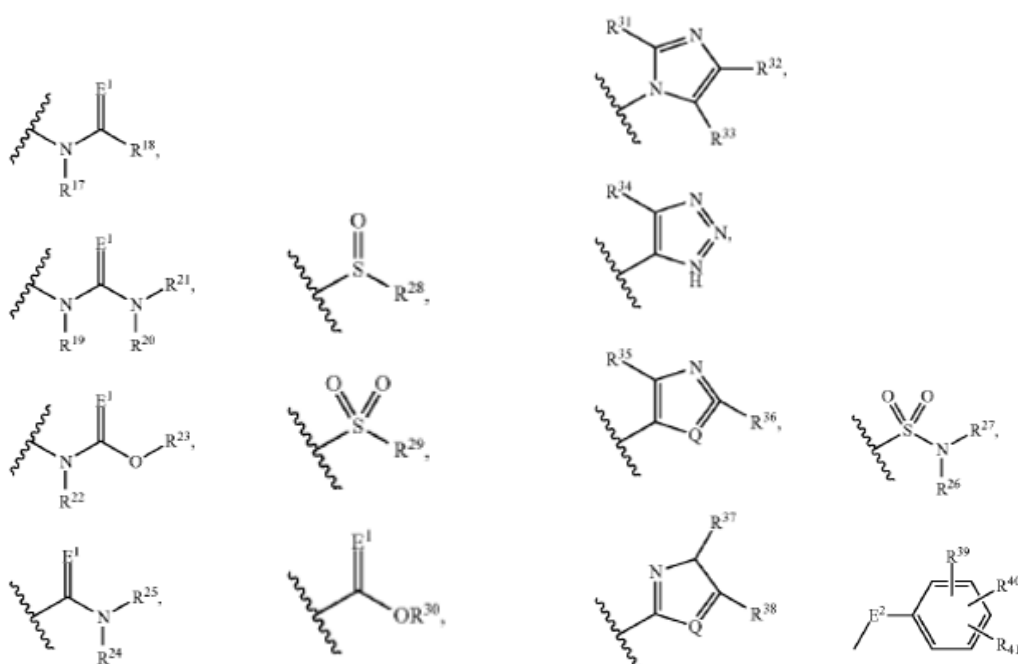
#### ***Niclosamida e Análogos de Niclosamida***

[0061] Em algumas modalidades, a entidade química pode ser niclosamida ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato do mesmo; por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato. Análogos de niclosamida referem-se a compostos, em que um ou mais átomos, grupos funcionais, ou subestruturas em niclosamida é/são substituído(s) com um ou mais átomos, grupos, ou subestruturas diferentes.

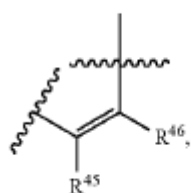
[0062] Em certas modalidades, a entidade química pode ser um composto tendo a fórmula I:



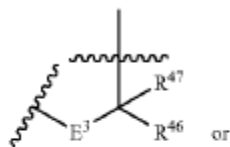
[0063] onde X é N ou CR<sup>10</sup>; Y é N ou CR<sup>11</sup>; Z é N ou CR<sup>12</sup>; e cada dentre R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> é independentemente selecionado a partir de H, haleto (F, Cl, Br, ou I), NO<sub>2</sub>, OH, OR<sup>13</sup>, SR<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-10</sub> alquila, C<sub>2-10</sub> alquenila, C<sub>2-10</sub> alquinila, C<sub>2-6</sub> heterociclila, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>7-14</sub> alcarila, C<sub>3-10</sub> alqu-heterociclila, C<sub>1-10</sub> heteroalquila, ou é descrito por uma das seguintes fórmulas:



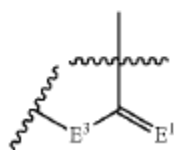
[0064] Em compostos de fórmula I,  $R^3$  e  $R^4$  são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em  $C=O$ ,  $C=S$ ,  $C=NR^{42}$ ,  $NH$ ,  $NR^{43}$ ,  $CHOR^{44}$ ,  $CH_2$ , e similares. Grupos  $R^2$  e  $R^4$ ;  $X$  e  $R^4$ ;  $R^5$  e  $R^3$ ;  $R^9$  e  $R^3$  podem combinar para formar um anel de seis membros, usando conexões descritas por um dos grupos:



XV



XVI



XVII

;

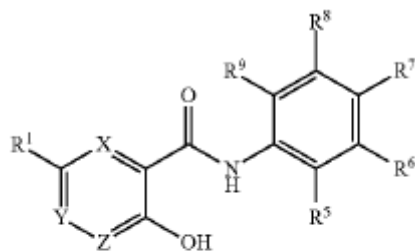
[0065] Para compostos de fórmula I, cada  $E^1$  é independentemente  $O$ ,  $S$ , ou  $NR^{42}$ ; cada  $E^2$  é independentemente  $CR^{49}R^{50}$ ,  $O$  ou  $S$ ; cada  $E^3$  é independentemente  $CR^{51}R^{52}$ ,  $O$ ,  $S$ , ou  $NR^{53}$ ; cada  $Q$  é, indepen-



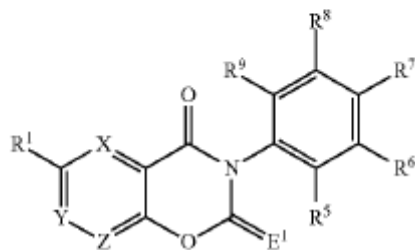
dentemente, O, S, ou NR<sup>54</sup>. R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são cada qual independentemente, acila, C<sub>1-10</sub> alquila, C<sub>2-10</sub> alquenila, C<sub>2-10</sub> alquinila, C<sub>2-6</sub> heterociclila, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>7-14</sub> alcarila, C<sub>3-10</sub> alqu-heterociclila, C<sub>1-10</sub> heteroalquila; R<sup>18</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>54</sup> são cada qual, independentemente, C<sub>1-10</sub> alquila, C<sub>2-10</sub> alquenila, C<sub>2-10</sub> alquinila, C<sub>2-6</sub> heterociclila, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>7-14</sub> alcarila, C<sub>3-10</sub> alqu-heterociclila, C<sub>1-10</sub> heteroalquila; R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>47</sup>, R<sup>48</sup>, R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup>, e R<sup>53</sup> são cada qual, independentemente, H, C<sub>1-10</sub> alquila, C<sub>2-10</sub> alquenila, C<sub>2-10</sub> alquinila, C<sub>2-6</sub> heterociclila, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>7-14</sub> alcarila, C<sub>3-10</sub> alqu-heterociclila, C<sub>1-10</sub> heteroalquila; R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>38</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>49</sup>, e R<sup>50</sup> são cada qual, independentemente, H, haleto, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-10</sub> alquila, C<sub>2-10</sub> alquenila, C<sub>2-10</sub> alquinila, C<sub>2-6</sub> heterociclila, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>7-14</sub> alcarila, C<sub>3-10</sub> alqu-heterociclila, ou C<sub>1-10</sub> heteroalquila.

[0066] Em certas modalidades, a entidade química pode ser um composto tendo qualquer uma das fórmulas XVIII-XXI:

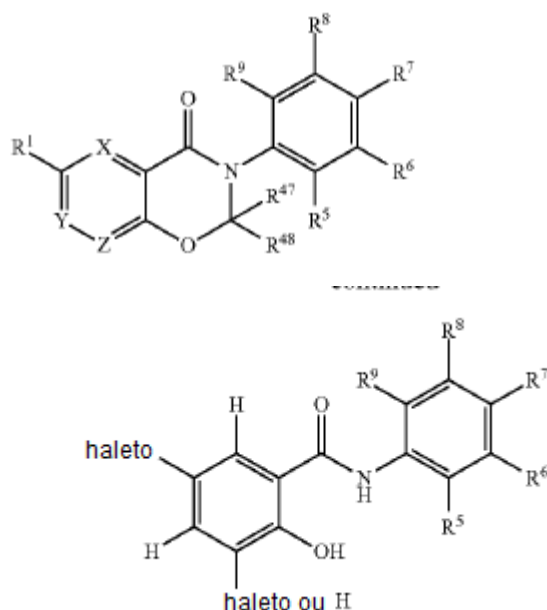
XVIII



XIX



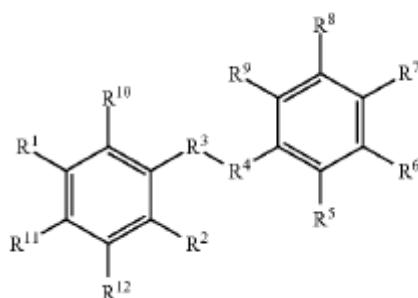
XX



[0067] em que X, Y, Z, E<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>47</sup>, e R<sup>48</sup> são como definidos acima.

[0068] Em certas modalidades, a entidade química pode ser um composto tendo A fórmula XXII:

XXII

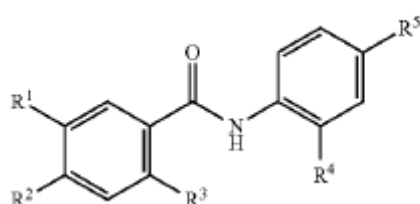


[0069] em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, haleto, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, acila, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila (preferivelmente C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila), C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> heteroalquila (preferivelmente C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> heteroalquila); e em que R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são como definidos acima. Em certas modalidades, R<sup>3</sup> é C=O, enquanto R<sup>4</sup> é NH ou R<sup>3</sup> é NH enquanto R<sup>4</sup> é C=O. Nestas e certas outras modalidades, apenas dois dentre R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, e R<sup>12</sup> estão presentes, e um é H ou OH, enquanto o outro é halogênio (por

exemplo, Cl, Br, ou F). Em outras modalidades, um dentre  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , e  $R^{12}$  é H ou OH, um dentre  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , e  $R^{12}$  é halogênio (por exemplo, Cl, Br, ou F), e os outros são hidrogênio.

[0070] Nestas e certas outras modalidades, apenas dois dentre  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , e  $R^9$  estão presentes e estes são  $\text{NO}_2$  e halogênio (por exemplo, Cl, Br, ou F). Em outras modalidades, um dentre  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , e  $R^9$  é  $\text{NO}_2$ , um dentre  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , e  $R^9$  é halogênio (por exemplo, Cl, Br, ou F), e os restantes são hidrogênio. Em certas modalidades, análogos de niclosamida incluem, porém, não são limitados a análogos de niclosamida em que um grupo halogênio é deslocado dentro do mesmo anel ou ambos grupos halogênio são deslocados dentro do mesmo anel, niclosamidas em que o grupo nitro é deslocado dentro do mesmo anel, análogos de niclosamida onde o grupo hidroxila é deslocado dentro do mesmo anel, análogos de niclosamida onde ambos grupos halogênio e hidróxi e/ou nitro são deslocados enquanto mantendo os substituintes dentro do anel aromático, compostos, exceto tendo (3-cloro-4-nitrofenil) no lugar de (2-cloro-4-nitrofenila), análogos de niclosamida tendo uma deslocalização de grupo nitro e hidroxila, análogos de niclosamida compreendendo uma única troca de halogênio, análogos de niclosamida compreendendo uma dupla troca de halogênio, análogo de niclosamidas compreendendo uma troca de Cl— para Br—, análogos de niclosamida compreendendo uma troca de Cl— a F—, e similares.

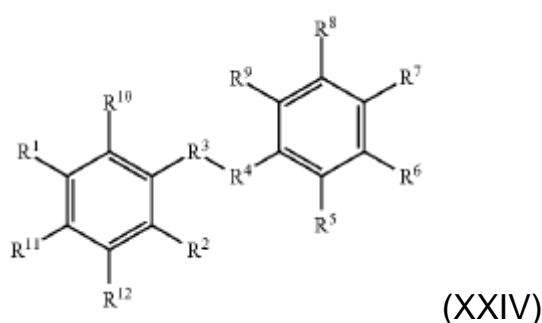
[0071] Em certas modalidades, os análogos de niclosamida incluem, porém, não são limitados a compostos de acordo com a Fórmula XXIII:



XXIII

[0072] em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , e  $R^5$ , estão independentemente presentes ou ausentes, e quando presentes são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em Cl, Br, alquila, metila, hidroalquila, e similares. Estes análogos devem ser ilustrativos e não limitativos.

[0073] Em certas modalidades, a entidade química pode ser um composto tendo a fórmula XXIV, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo:

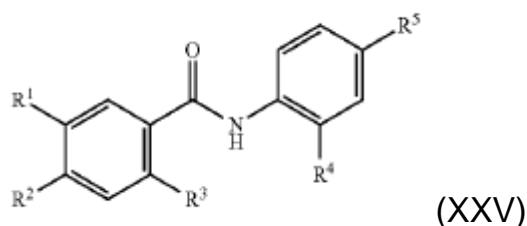


[0074] em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, haleto,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, acila, CN,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alquila (preferivelmente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alquila), e  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  heteroalquila (preferivelmente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  heteroalquila); e em que  $R^3$  é C=O, e  $R^4$  é NH; ou  $R^3$  é NH, e  $R^4$  é C=O, em que pelo menos um dentre  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é diferente de H.

[0075] Em certas destas modalidades, dois dentre  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são independentemente selecionados a partir de haleto,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, acila, CN,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alquila (preferivelmente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alquila), e  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  heteroalquila (preferivelmente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  heteroalquila), e os outros são H; e dois dentre  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , e  $R^9$  são independentemente selecionados a partir de haleto,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, acila, CN,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alquila (preferivelmente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alquila), e  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  heteroalquila (preferivelmente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  heteroalquila), e os outros são H.

[0076] Em certas modalidades, a entidade química pode ser um composto tendo a fórmula XXV, ou um sal farmacologicamente aceitável

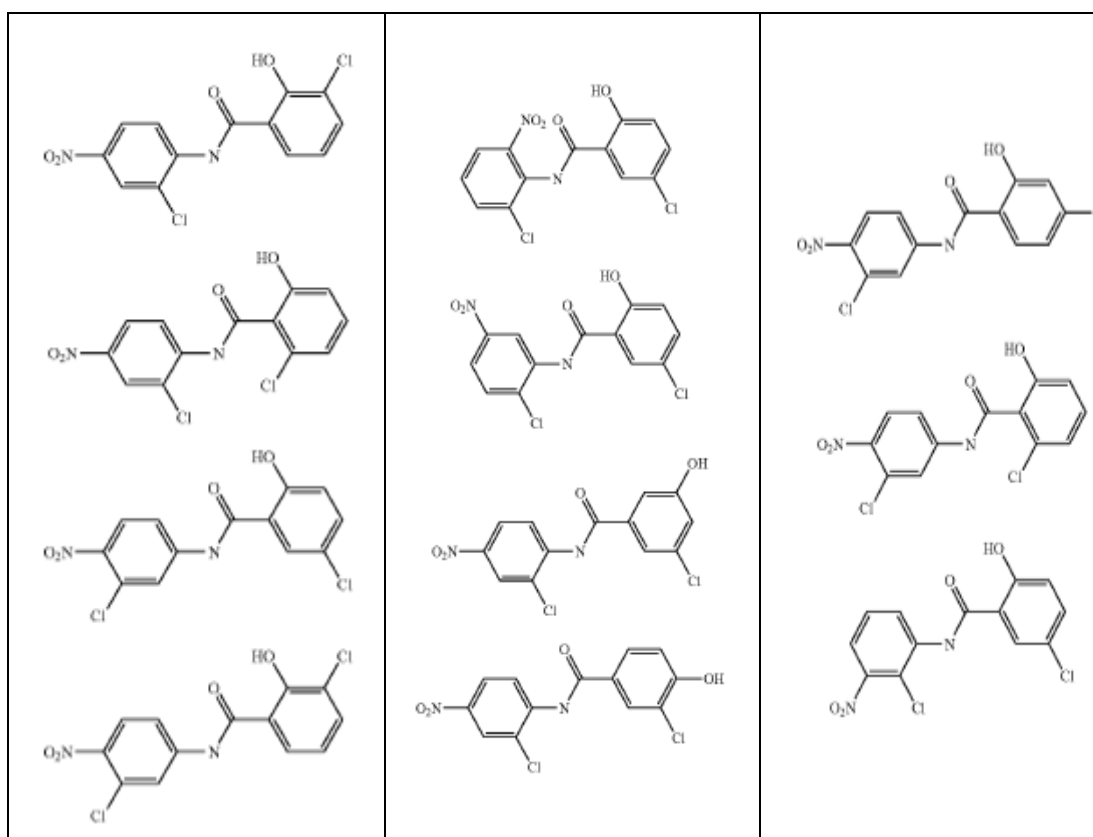
vel e/ou hidrato do mesmo.

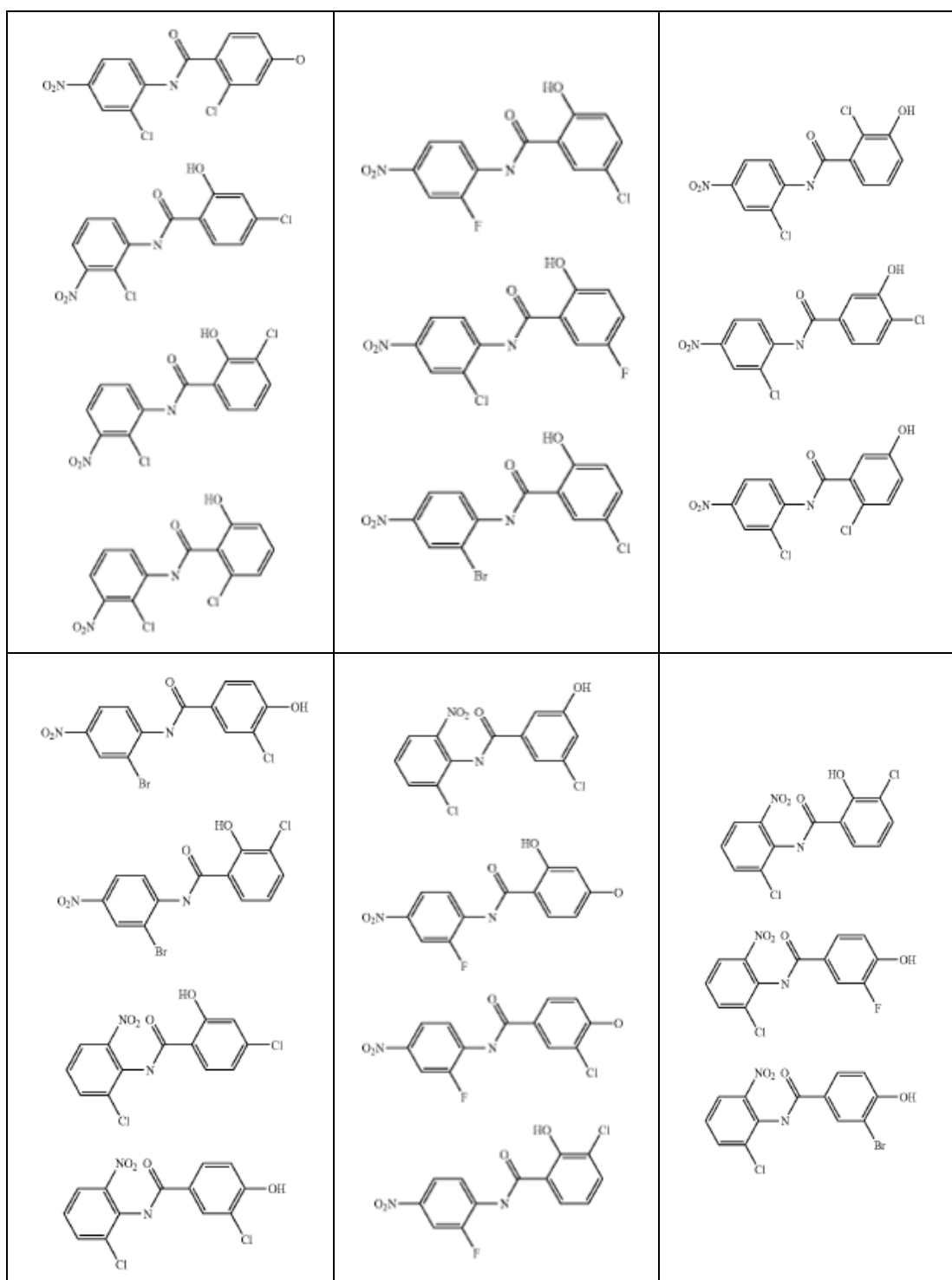


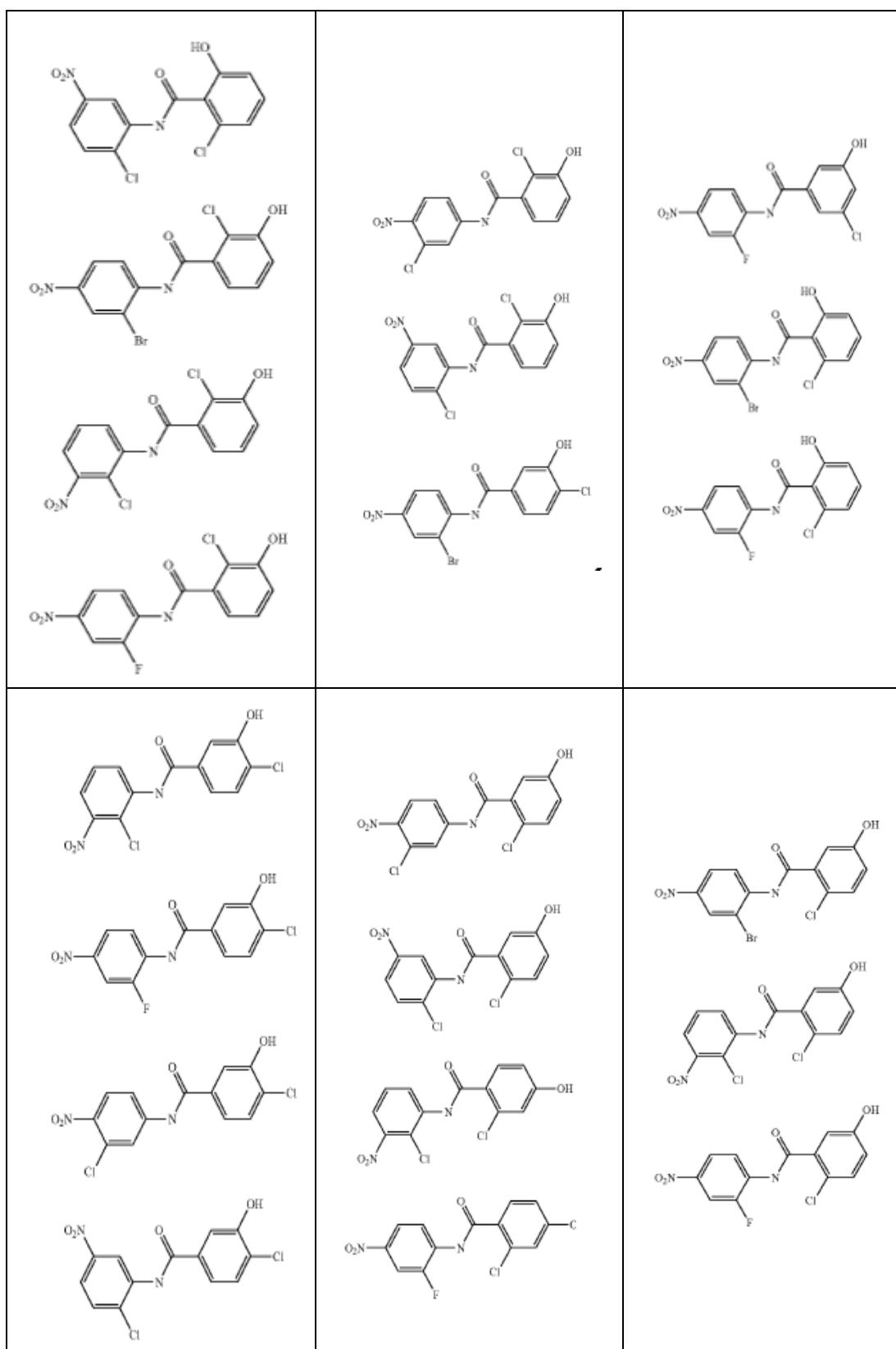
[0077] em que um ou mais dentre  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , e  $R^5$  é haleto,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OH}$ , acila,  $\text{CN}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alquila (preferivelmente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alquila), ou  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  heteroalquila (preferivelmente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  heteroalquila); e os outros são hidrogênio.

[0078] Exemplos de análogos de niclosamida incluem, porém, não são limitados àqueles delineados nas Tabelas 1-3.

**TABELA 1**







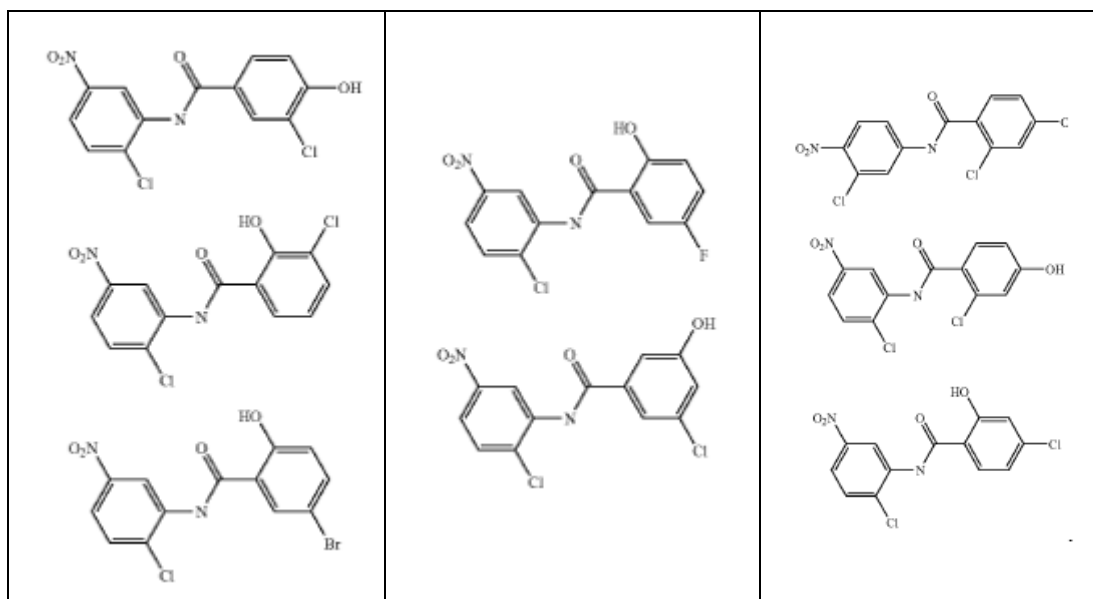


TABELA 2

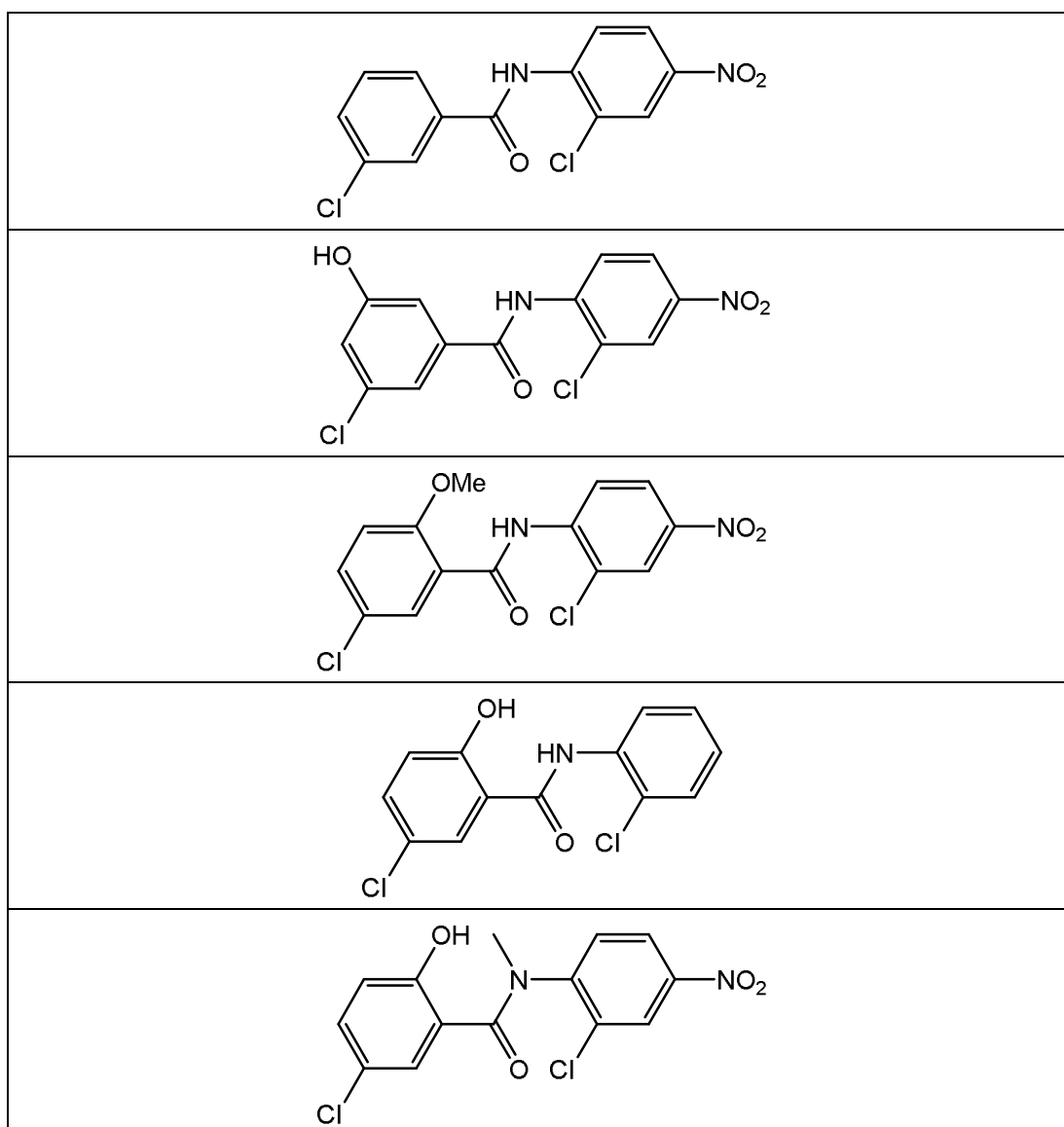
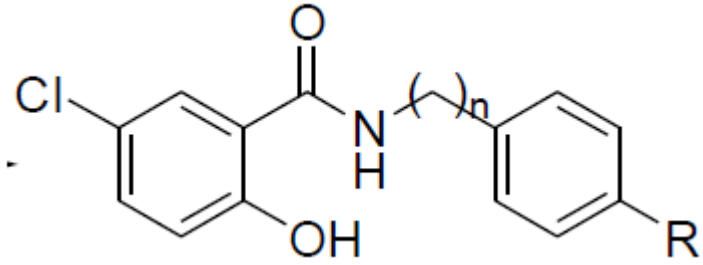
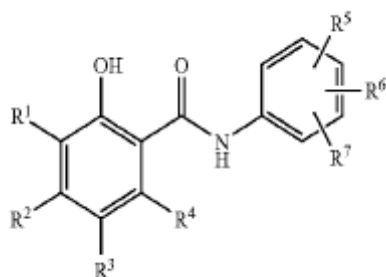




TABELA 3


$n = 0; R = Cl$
$n = 1; R = H$
$n = 2; R = H$

[0079] Em certas modalidades, a entidade química pode ser um composto tendo a fórmula (XXVI):



(XXVI)

[0080]  $R^1$  representa  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{2-6}$ alquenila,  $C_{2-6}$ alquinila,  $C_{3-8}$ cicloalquila,  $C_{4-8}$ cicloalquenila ou arila, todas das quais podem opcionalmente ser também substituídas com  $C_{1-8}$ alquila,  $C_{3-8}$ cicloalquila,  $C_{4-8}$ cicloalquenila ou fenila; ou  $R^1$  representa uma biciclo- $C_{4-10}$ alquila ou triciclo- $C_{4-10}$ alquila; e em que, quando  $R^1$  é  $C_{3-8}$ cicloalquila, biciclo- $C_{4-10}$ alquila, triciclo- $C_{4-10}$ alquila ou arila,  $R^1$  pode opcionalmente ser substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, hidróxi, ciano, nitro,  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{2-6}$ alquenila,  $C_{2-6}$ alquinila,  $C_{3-8}$ cicloalquila,  $C_{4-8}$ cicloalquenila,  $C_{1-6}$ alcóxi,  $C_{1-6}$ haloalcóxi e  $C_{1-6}$ haloalquila;  $R^2$  e  $R^4$  independentemente representam hidrogênio, halogênio,  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{2-6}$ alquenila,  $C_{2-6}$ alquinila,  $C_{3-8}$ cicloalquila,  $C_{4-8}$ cicloalquenila ou  $C_{1-6}$ alcóxi;

[0081] pelo menos um dentre  $R^5$ ,  $R^6$  e  $R^7$  representa  $C_{1-}$

<sub>6</sub>haloalcóxi, e o restante de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> independentemente representam hidrogênio, nitro, ciano, halogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>2-6</sub>alquenila, C<sub>2-6</sub>alquinila, C<sub>3-8</sub>cicloalquila, C<sub>4-8</sub>cicloalquenila, C<sub>1-6</sub>haloalquila, —OR<sup>10</sup>, —NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, —C(O)OR<sup>10</sup>, —COR<sup>10</sup>, —C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, —SH, —S(O)<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, —S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, —S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, arila ou heteroarila, em que a referida arila ou heteroarila pode opcionalmente ser substituída com um ou mais C<sub>1-6</sub>alquila, halogênio, hidróxi ou fenila; R<sup>3</sup> representa hidrogênio, halogênio, ciano, —OR<sup>10</sup>, —NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, —C(O)OR<sup>10</sup>, —COR<sup>10</sup>, —C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, —S(O)<sub>n</sub>R<sup>10</sup>, —S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, —NHCOR<sup>10</sup> ou —NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;

[0082] n é 0, 1 ou 2; e

[0083] cada R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são selecionados independentemente a partir do grupo consistindo em hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>2-6</sub>alquenila, C<sub>2-6</sub>alquinila, C<sub>3-8</sub>cicloalquila, C<sub>4-8</sub>cicloalquenila, C<sub>1-6</sub> haloalquila e C<sub>1-6</sub> haloalcóxi; e sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos e pró-fármacos dos mesmos.

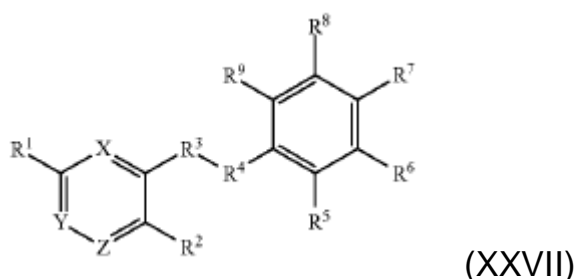
[0084] Outros exemplos de análogos de niclosamida incluem, porém, não são limitados àqueles delineados na Tabela 4.

#### TABELA 4

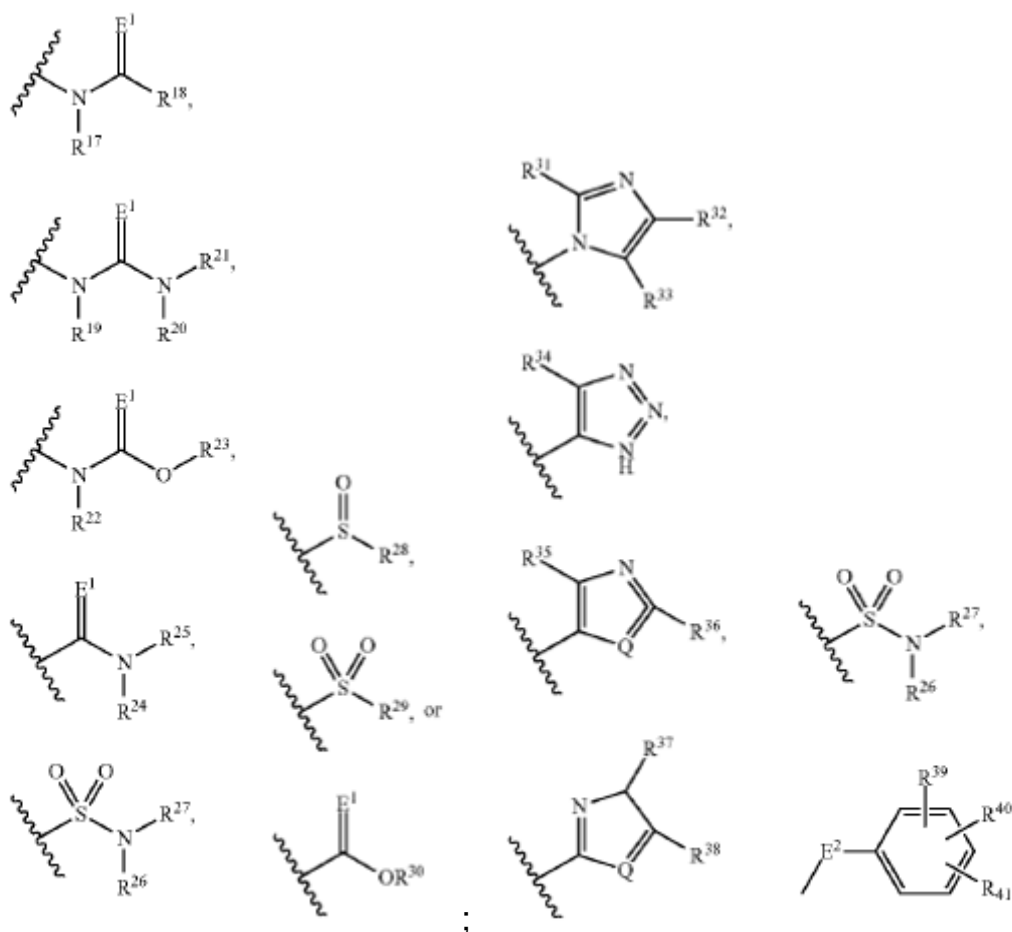
5-Cloro-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-3-(1,1-dimetil-propil)-2-hidróxi-benzamida
3-terc-Butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-2-hidróxi-5-metanossulfonil-6-metil-benzamida
3-Bromo-5-terc-butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-6-hidróxi-2-metil-benzamida
5-Bromo-3-terc-butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-2-hidróxi-benzamida
5-Cloro-3-terc-butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-2-hidróxi-6-metil-benzamida
3-terc-Butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-5-fluoro-2-hidróxi-6-metil-benzamida
3-terc-Butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-2-hidróxi-5-metóxi-6-metil-benzamida

3-terc-Butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-6-etil-2-hidróxi-5-metóxi-benzamida
3-terc-Butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-5-etanossulfonilamino-2-hidróxi-6-metil-benzamida
3-terc-Butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-2-hidróxi-6-metil-5-(propano-1-sulfonilamino)-benzamida
3-terc-Butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-2-hidróxi-6-metil-5-(propano-2-sulfonilamino)-benzamida
3-terc-Butil-5-ciano-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-2-hidróxi-6-metil-benzamida
3-Acetil-5-terc-butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-6-hidróxi-2-metil-benzamida
3-terc-Butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-2-hidróxi-5-metanossulfinil-6-metil-benzamida
3-terc-Butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-2-hidróxi-6-metil-5-metilsulfanil-benzamida
3-terc-Butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-2-hidróxi-5-metanossulfonilamino-6-metil-benzamida; e
3-Acetilamino-5-terc-butil-N-(4-ciano-2-trifluorometóxi-fenil)-6-hidróxi-2-metil-benzamida

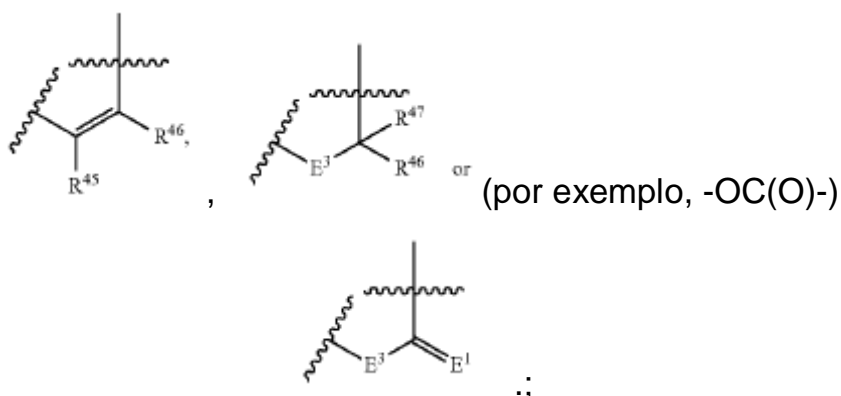
[0085] Em certas modalidades, a entidade química pode ser um composto tendo a fórmula XXVII:



[0086] onde X é N ou CR<sup>10</sup>; Y é N ou CR<sup>11</sup>; Z é N ou CR<sup>12</sup>; e cada dentre R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> é independentemente selecionado a partir de H, haleto (F, Cl, Br, ou I), NO<sub>2</sub>, OH, OR<sup>13</sup>, SR<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, CN, CF<sub>3</sub>, acila, C<sub>1-10</sub> alquila, C<sub>2-10</sub> alquenila, C<sub>2-10</sub> alquinila, C<sub>2-6</sub> heterociclila, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>7-14</sub> alcarila, C<sub>3-10</sub> alqu-heterociclila, C<sub>1-10</sub> heteroalquila, ou é descrito por uma das seguintes fórmulas:



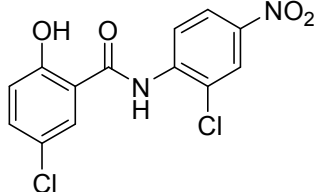
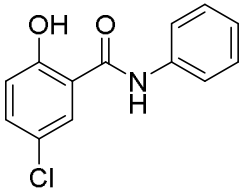
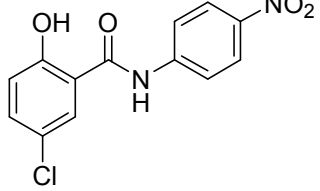
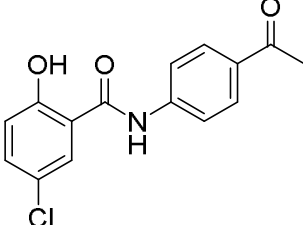
[0087] Em compostos de fórmula XXVII,  $R^3$  e  $R^4$  são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em  $C=O$ ,  $C=S$ ,  $C=NR^{42}$ ,  $NH$ ,  $NR^{43}$ ,  $CHOR^{44}$ ,  $C_{1-6}$  alquilenos (por exemplo,  $CH_2$ ),  $S=O$ ,  $S(O)_2$ ,  $NHC_{1-6}$  alquilenos (por exemplo,  $NHCH_2$ ),  $C_{1-6}$  alquilenos  $NH$  (por exemplo,  $CH_2NH$ ),  $C_{1-6}$  alquilenos  $NR^{43}$ ,  $NHC(O)$ ,  $C(O)NH$ . Grupos  $R^2$  e  $R^4$ ;  $X$  e  $R^4$ ;  $R^5$  e  $R^3$ ;  $R^9$  e  $R^3$  podem combinar para formar um anel de seis membros, usando conexões descritas por um dos grupos:

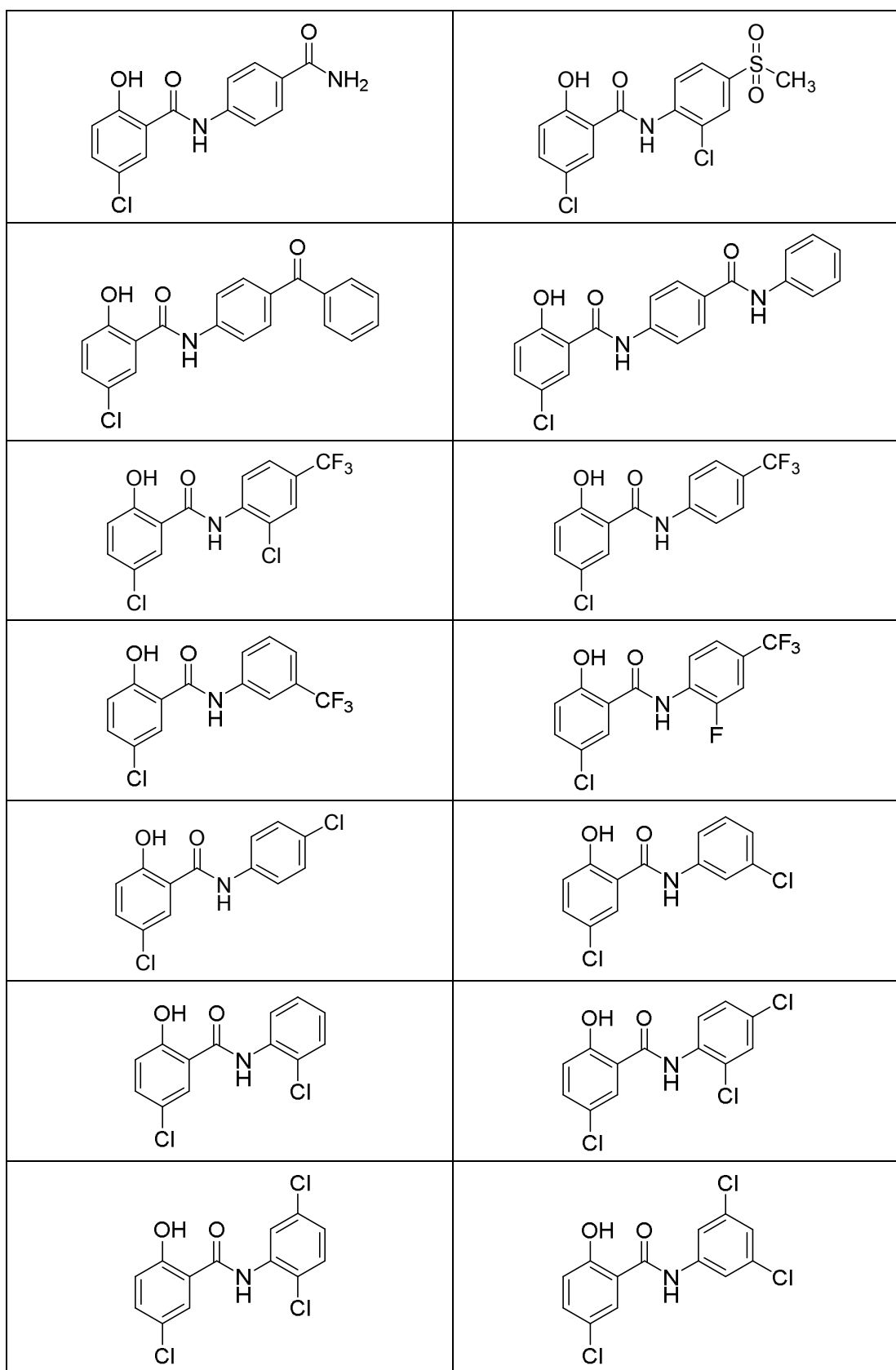


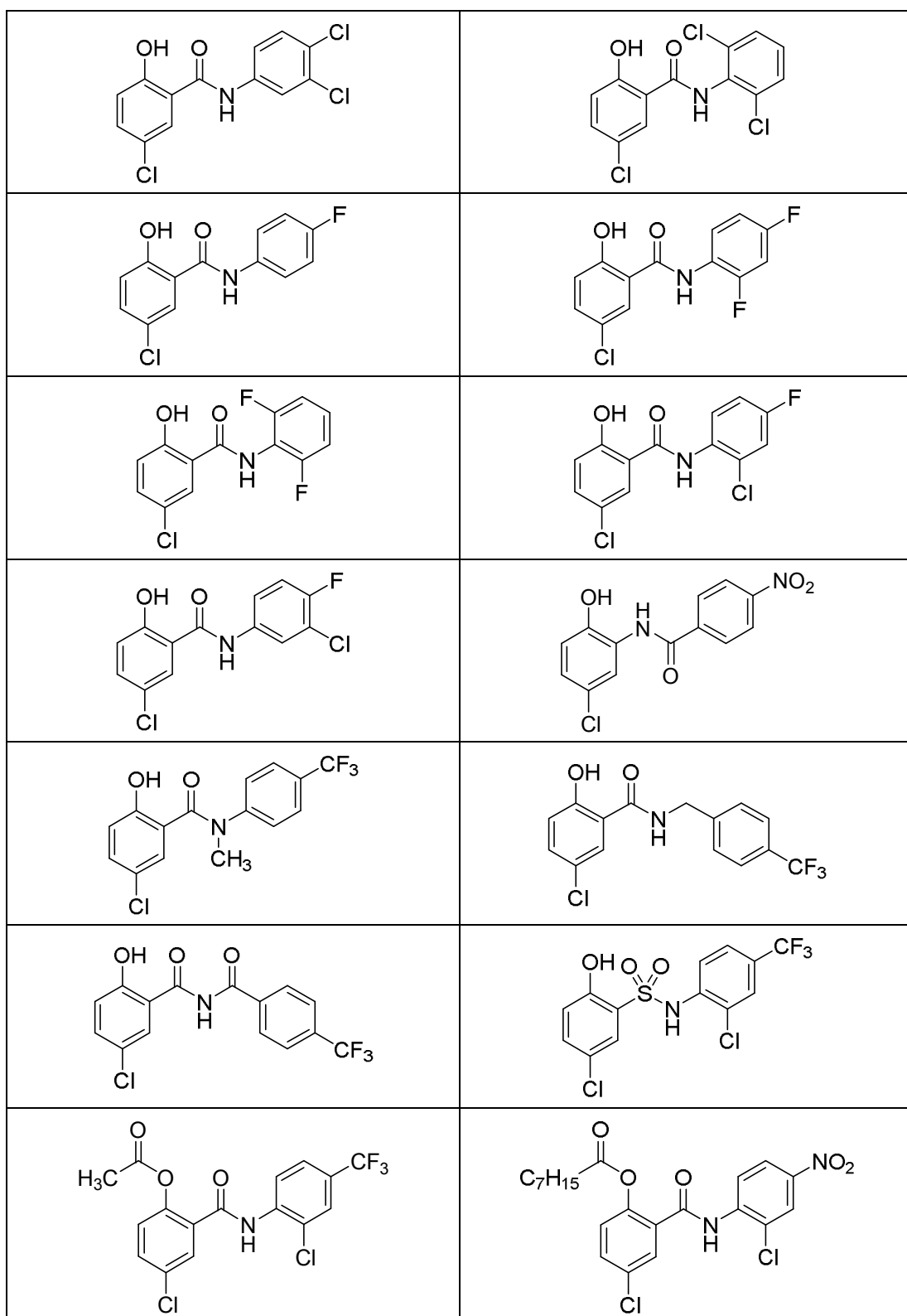
[0088] Para compostos de fórmula I, cada  $E^1$  é independentemente O, S, ou  $NR^{42}$ ; cada  $E^2$  é independentemente  $CR^{49}R^{50}$ , O ou S; cada  $E^3$  é independentemente  $CR^{51}R^{52}$ , O, S, ou  $NR^{53}$ ; cada Q é, independentemente, O, S, ou  $NR^{54}$ .  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são cada qual independentemente, acila,  $C(O)OC_{1-6}$  alquila,  $C_{1-10}$  alquila,  $C_{2-10}$  alquenila,  $C_{2-10}$  alquinila,  $C_{2-6}$  heterociclila,  $C_{6-12}$  arila,  $C_{7-14}$  alcarila,  $C_{3-10}$  alqu-heterociclila,  $C_{1-10}$  heteroalquila;  $R^{18}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{54}$  são cada qual, independentemente, H,  $C_{1-10}$  alquila,  $C_{2-10}$  alquenila,  $C_{2-10}$  alquinila,  $C_{2-6}$  heterociclila,  $C_{6-12}$  arila,  $C_{7-14}$  alcarila,  $C_{3-10}$  alqu-heterociclila,  $C_{1-10}$  heteroalquila;  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ , e  $R^{53}$  são cada qual, independentemente, H,  $C_{1-10}$  alquila,  $C_{2-10}$  alquenila,  $C_{2-10}$  alquinila,  $C_{2-6}$  heterociclila,  $C_{6-12}$  arila,  $C_{7-14}$  alcarila,  $C_{3-10}$  alqu-heterociclila,  $C_{1-10}$  heteroalquila;  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{49}$ , e  $R^{50}$  são cada qual, independentemente, H, haleto,  $NO_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $C_{1-10}$  alquila,  $C_{2-10}$  alquenila,  $C_{2-10}$  alquinila,  $C_{2-6}$  heterociclila,  $C_{6-12}$  arila,  $C_{7-14}$  alcarila,  $C_{3-10}$  alqu-heterociclila, ou  $C_{1-10}$  heteroalquila.

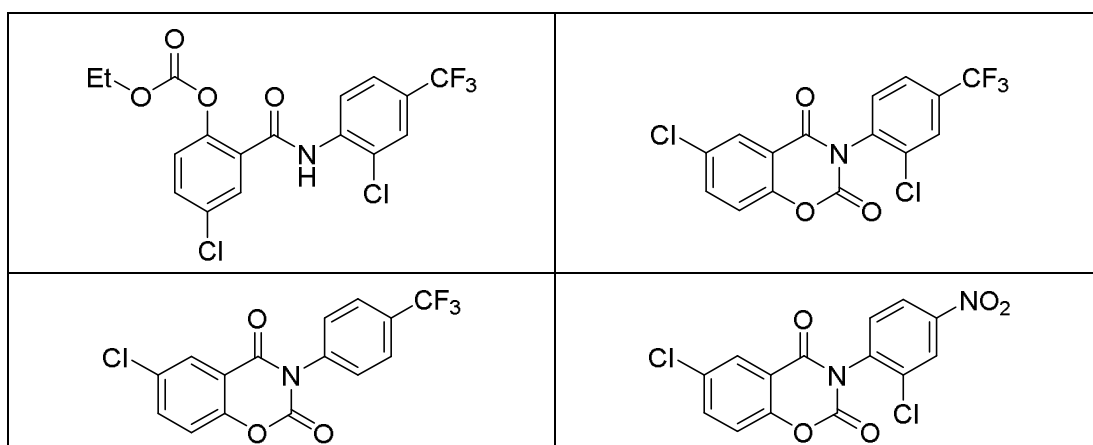
[0089] Outros exemplos de análogos de niclosamida incluem, porém, não são limitados àqueles delineados na Tabela 5.

**TABELA 5.**



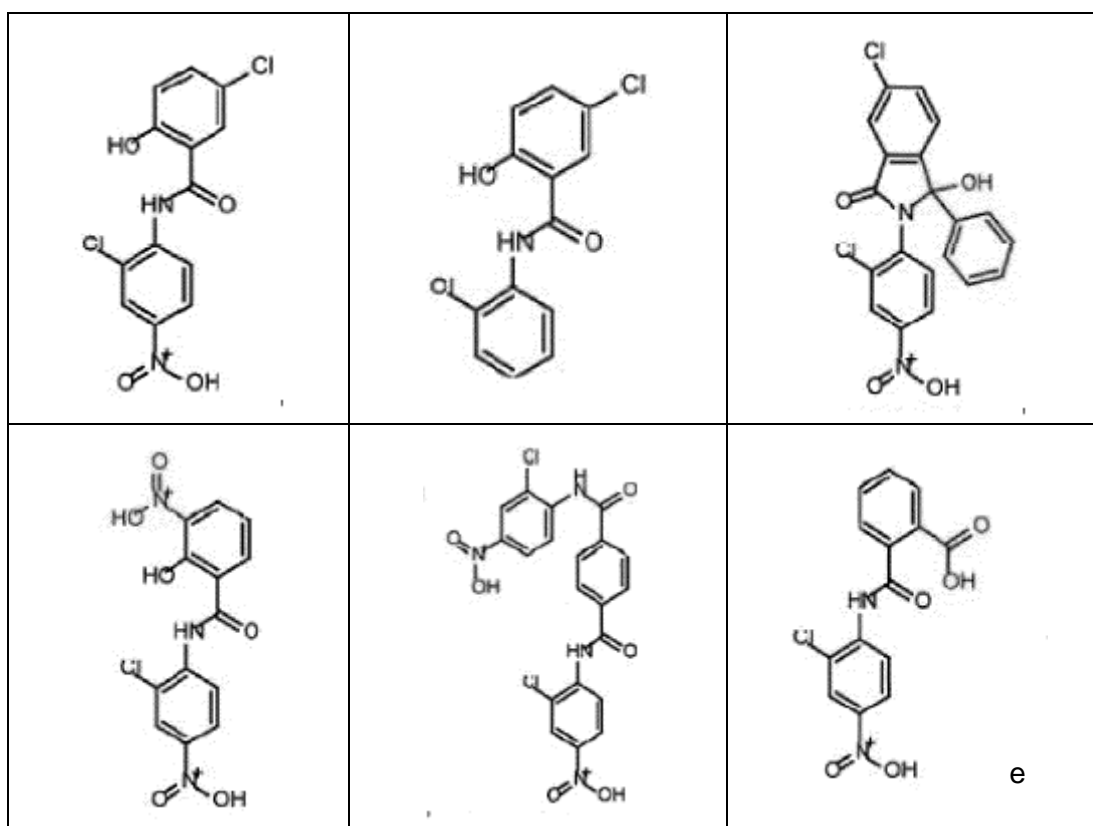




[0090] Em certas modalidades anteriores, acila é uma porção química com a fórmula R—C(O)—, onde R é selecionado a partir de C<sub>1-10</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> heterociclila (por exemplo, heteroaromática), e C<sub>6-12</sub> arila.

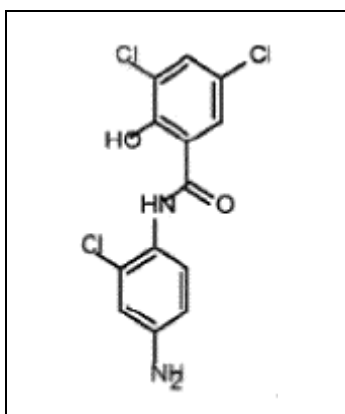
[0091] Outros exemplos de análogos de niclosamida incluem, porém, não são limitados àqueles delineados na Tabela 6.

**TABELA 6**

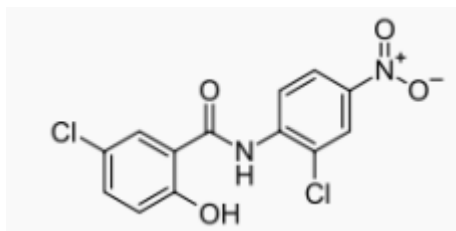


e





[0092] Em certas modalidades, a entidade química é niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável ou hidrato do mesmo. “Niclosamida” refere-se a um composto tendo a seguinte estrutura química:



[0093] Niclosamida é conhecida pela designação IUPAC: 2’5-dicloro-4’-nitrossalicilanilida e pela designação CAS: CAS: 5-cloro-N-(2-cloro-4-nitrofenil)-2-hidroxibenzamida. Niclosamida tem uma solubilidade em água relativamente baixa em cerca de 5-8 mg/L a 20°C., é moderadamente solúvel em éter, etanol e clorofórmio, e é solúvel em acetona. O sal de etanolamina dissolve em água destilada 180-280 mg/L a 20°C.

[0094] Niclosamida está disponível em várias formas de sal ou solvatadas. Estas incluem, porém não estão limitadas a, sal de etanolamina conhecido pela designação IUPAC sal de 2-aminoetanol de 5-cloro-salicil-(2-cloro-4-nitro) anilida ou a designação CAS 5-cloro-N-(2-cloro-4-nitrofenil)-2-hidroxibenzamida com 2-aminoetanol (1:1) – veja, por exemplo, US 2013/0231312; o sal de piperazina conhecido pela designação IUPAC sal de piperazina de 5-cloro-salicil-(2-cloro-4-nitro)anilida ou a designação CAS 5-cloro-N-(2-cloro-4-nitrofenil)-2-hidroxibenzamida com piperazina (2:1); e mono-hidrato de niclosamida

conhecido pela designação IUPAC mono-hidrato de 5-cloro-salicil-(2-cloro-4-nitro) anilida ou a designação CAS 5-cloro-N-(2-cloro-4-nitrofenil)-2-hidroxibenzamida com mono-hidrato (1:1).

[0095] Niclosamida está comercialmente disponível em uma variedade de formulações incluindo, porém, não limitada a BAYER 73®, BAYER 2353®, BAYER 25 648®, BAYLUSCID®, BAYLUSCIDE®, CESTOCID®, CLONITRALID, DICHLOSALE®, FENASAL®, HL 2447®, IOMESAN®, IOMEZAN®, LINTEX®, MANOSIL®, NASEMO®, NICLOSAMID®, PHENASAL®, TREDEMINE®, SULQUI®, VERMITID®, VERMITIN®, YOMESAN®, e similares.

[0096] Os compostos aqui descritos estão comercialmente disponíveis ou podem ser facilmente preparados a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis de acordo com a metodologia estabelecida na técnica de síntese orgânica. Os métodos gerais da síntese do composto podem ser encontrados em, por exemplo, Stuart Warren e Paul Wyatt, *Workbook for Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, segunda edição, Wiley, 2010. Veja também, por exemplo, a Patente US 8.148.328, que está aqui incorporada por referência em sua totalidade e Mook, et al., *Bioorg. Med. Chem* **2015**, *23*, 5829, que está incorporada aqui por referência em sua totalidade.

[0097] Em outras modalidades, a entidade química pode ser selecionada a partir dos compostos que são divulgados de forma genérica, subgenérica e especificamente em qualquer uma ou mais dentre WO 2004/006906; WO 2006/120178; US 2009/0062396; WO 2012/143377; WO 2012/068274; Patente U.S. 7.132.546; Patente U.S. 7.989.498; e Patente U.S. 8.263.857; cada uma das quais está aqui incorporada por referência em sua totalidade.

### **Outras Entidades Químicas**

[0098] Em algumas modalidades, a entidade química pode ser um agente anti-helmíntico selecionado a partir de nitazoxanida, closantel,

pamoato de pirvínio, e salinomicina. Veja, por exemplo, Senkowski, W., et al., *Mol. Cancer Ther.* **2015**, *14*, 1504.

## COCRISTAIS DE ENTIDADES QUÍMICAS

### **Visão Geral**

[0099] Em algumas modalidades, a entidade química pode ser na forma de um cocrystal que inclui **(i)** a entidade química (por exemplo, um agente de desacoplamento mitocondrial (por exemplo, niclosamida ou um análogo de niclosamida) ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo; e **(ii)** um ou mais coformador(es) farmacologicamente aceitável(eis). O termo "cocrystal" quando aqui usado refere-se a um material cristalino compreendido de dois ou mais sólidos únicos em temperatura ambiente em uma relação estequiométrica ou não estequiométrica, que são mantidos juntos na treliça de cristal por uma ou mais interações não covalentes (por exemplo, ligações de hidrogênio, pi-empilhamento, complexação hospede-hospedeiro e interações de van der Waals).

[00100] Em algumas modalidades, pelo menos uma dentre uma ou mais interações não covalentes é uma ligação de hidrogênio. Em certas destas modalidades, a entidade química é o doador de ligação de hidrogênio, e um dentre um ou mais coformadores é o receptor de ligação de hidrogênio. Em outras modalidades, a entidade química é o receptor de ligação de hidrogênio, e um dentre um ou mais coformadores é o doador de ligação de hidrogênio.

[00101] Os cocrystal descritos aqui podem incluir um ou mais solvato(s) (por exemplo, água ou um solvente orgânico contendo um ou mais grupos hidroxila, por exemplo, um C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> álcool ou diol, por exemplo, um C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> álcool ou diol, por exemplo, etanol ou propileno glicol) moléculas na treliça cristalina. Entretanto, os solvatos de entidades químicas que também não compreendem um coformador (por exemplo, um conformero sólido) não são abrangidos pela definição de

cocrystal mencionada na presente invenção.

[00102] Em algumas modalidades, o cocrystal inclui mais que um coformador. Por exemplo, dois, três, quatro, cinco ou mais coformadores podem ser incorporados em um cocrystal com a entidade química. A relação de uma entidade química para cada um dentre um ou mais coformador(es) farmacologicamente aceitável(eis) pode(m) ser estequiométrica ou não estequiométrica. Como um exemplo não limitante, relações de 1:1, 1:1,5 e 1:2 de entidade química:coformador são consideradas.

[00103] A entidade química e cada um dentre um ou mais coformador(es) farmacologicamente aceitável(éis) podem cada qual ser independentemente especificados como uma forma livre, ou mais especificamente, um ácido livre, base livre, ou *zwitterion*; um sal, ou mais especificamente por exemplo, um sal de adição de base inorgânico tais como sais de sódio, potássio, lítio, cálcio, magnésio, amônio, alumínio ou sais de adição de base inorgânicos, ou sais de adição de ácido inorgânicos tal como sais de adição de ácido HBr, HCl, sulfúrico, nítrico, ou fosfórico ou um sal de adição de ácido orgânico tais como sal de adição de ácido acético, propiônico, pirúvico, malônico, succínico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, metanossulfônico, etanossulfônico, esteárico ou láctico; um anidrato ou hidrato de uma forma livre ou sal, ou mais especificamente, por exemplo, a hemihidrato, mono-hidrato, di-hidrato, tri-hidrato, quadra-hidrato, penta-hidrato; ou um solvato de uma forma livre ou sal.

### ***A Entidade Química***

[00104] Em algumas modalidades, a entidade química (por exemplo, um agente de desacoplamento mitocondrial (isto é, componente (i) acima) pode formar uma ou mais ligação(ões) de hidrogênio com o um ou mais coformador(es) farmacologicamente aceitável(eis) no cocrystal. Em algumas modalidades, a entidade química pode aceitar uma ou

mais ligação(ões) de hidrogênio do um ou mais coformador(es) farmacologicamente aceitável(eis) no cocrystal. Em algumas modalidades, a entidade química pode formar uma ou mais ligação(ões) de hidrogênio com o um ou mais coformador(es) farmacologicamente aceitável(eis), e a entidade química pode aceitar uma ou mais ligação(ões) de hidrogênio com o um ou mais coformador(es) farmacologicamente aceitável(eis) no cocrystal.

[00105] Em algumas modalidades, a entidade química (por exemplo, um agente de desacoplamento mitocondrial (isto é, componente **(i)** acima) inclui um ou mais grupos funcionais selecionados a partir do grupo consistindo em: éter, tioéter, hidróxi, sulfidrina, aldeído, cetona, tiocetona, éster de nitrato, éster de fosfato, éster de tiofosfato, éster, tioéster, éster de sulfato, ácido carboxílico, ácido fosfórico, ácido fosfínico, ácido sulfônico, amido, amina primária, amina secundária, amônia, amino terciário, sp<sup>2</sup> amino, tiocianato, cianamida, oxima, nitrila, diazo, haloalquila, nitro, anel heterocíclico, anel de heteroarila, epóxido, peróxido, e ácido hidroxâmico.

[00106] Em algumas modalidades, a entidade química (por exemplo, um agente de desacoplamento mitocondrial (isto é, componente **(i)** acima) é niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável ou hidrato do mesmo; ou um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável ou hidrato do mesmo. Em algumas destas modalidades, a entidade química pode ser um composto tendo qualquer uma das fórmulas (I) e (XVIII)-(XXV), por exemplo, a fórmula XXIV, XXV, ou XXVII; ou qualquer um da lista dos coformadores delineados abaixo. Em certas destas modalidades, a entidade química pode ser um análogo de niclosamida tendo qualquer uma das fórmulas (I) e (XVIII)-(XXV), por exemplo, fórmula XXIV ou XXV; ou XXVI; ou qualquer um da lista de coformadores delineados abaixo. Em certas destas modalidades, a entidade química pode ser uma niclosamida ou um sal far-

maceuticamente aceitável ou hidrato do mesmo (por exemplo, niclosamida).

### **Coformadores**

[00107] Em algumas modalidades, pelo menos um dentre um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) pode(m) formar uma ou mais ligação(ões) de hidrogênio com a entidade química no cocrystal. Em algumas modalidades, pelo menos um dentre um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) pode(m) aceitar uma ou mais ligação(ões) de hidrogênio de uma entidade química no cocrystal. Em algumas modalidades, pelo menos um dentre um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) pode(m) formar uma ou mais ligação(ões) de hidrogênio com a entidade química no cocrystal, e pelo menos um dentre um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) pode(m) aceitar uma ou mais ligação(ões) de hidrogênio de uma entidade química no cocrystal.

[00108] Em algumas modalidades, pelo menos um dentre um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) compreende um ou mais grupos funcionais selecionados a partir do grupo consistindo em: éter, tioéter, hidróxi, sulfidríla, aldeído, cetona, tiocetona, éster de nitrato, éster de fosfato, éster de tiofosfato, éster, tioéster, éster de sulfato, ácido carboxílico, ácido fosfórico, ácido fosfínico, ácido sulfônico, amido, amina primária, amina secundária, amônia, amino terciário, sp<sup>2</sup> amino, tiocianato, cianamida, oxima, nitrila, diazo, haloalquila, nitro, anel heterocíclico, anel de heteroarila, epóxido, peróxido, e ácido hidroxâmico.

[00109] Em certas modalidades, cada entre o um dentre um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) é(são) independentemente selecionado a partir de acetamida, benzamida, (+/-)-limoneno, 1-(fenilazo)-2-naftilamina, 1,2,6-hexanetriol, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-(fosfo-s-(1-glicerol)), 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-

fosfocolina, 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-(fosfo-rac-(1-glicerol)), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-(fosfo-rac-(1-glicerol)), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina, ácido 1,5-naftaleno-dissulfônico, ácido 1-hidróxi-2-naftoico, 1-o-tolilbiguanida, 2-etil-1,6-hexanediol, ácido 4-aminobenzoico, 4-aminopiridina, ácido 4-aminossalicílico, ácido 4-clorobenzeno-sulfônico, 4-etoxifenil ureia, 7-oxo-dhea, acácia, acácia mucilagem, xarope de acácia, acessulfame, acessulfame potássico, ácido aceto-hidroxâmico, bissulfito sódico de acetona, alcoóis de lanolina acetilados, monoglicerídeos acetilados, acetilcisteína, citrato de acetiltributílica, copolímero de acrilatos, copolímero de ácido acrílico-acrilato de isooctila, adenina, ácido adípico, alanina, albumina agregada, albumina coloidal, albumina humana, albuminas, ácido algínico, betaína de ácido alquil amônio sulfônico, sulfonato de alquil aril sódico, alantoína, alopurineol, alil alfa-ionona, alfa-terpineol, alfa-tocoferol, acetato de alfa-tocoferol, aminobenzoato sódico, acetato de amila, anetol, ácido cítrico anidroso, dextrose anidrosa, lactose anidrosa, fosfato sódico tribásico anidroso, citrato trissódico anidroso, arginina, arlacel, assafetida, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, asparagina, aspartame, ácido aspártico, injeção de cloreto de sódio bacteriostática, sulfato de bário, cloreto de benzalcônio, ácido benzenossulfônico, cloreto de benzetônio, brometo de benzododecínio, ácido benzoico, acetato de benzila, álcool benzílico, benzoato de benzila, cloreto de benzila, beta-caroteno, betanaftol, betose, bibapcitiada, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto, ácido bórico, brocinato, estearato de butila, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, butilparabeno, ácido butírico, ácido C-11-1-aminociclohexanocarboxílico, lactato de C12-15 alquila, cafeína, calcobutrol, caldiamida sódico, caloxetate trissódico, calteridol cálcio, ácido canfórico, ácido capríco, captano, captisol, carboxipolimetileno, carmina, cera de carnauba, amarelo carnauba cera, carragenina, cálcio de carragenina,

sal de carragenina, carragenato de sódio, ceresina, cetearete-12, cetearete-15, cetearete-30, álcool cetearílico/cetearete-20, etil-hexanoato de cetearila, cetete-10, cetete-2, cetete-20, cetete-23, álcool cetoeste-arílico, cloreto de cetrimônio, álcool cetílico, cera de esteres de cetila, palmitato de cetila, cloreto de cetilpiridínio, clorocresol, cloroxilenol, colesterol, crisina, cinamaldeído, ácido cinâmico, citrato, ácido cítrico, mono-hidrato de ácido cítrico, clemizol, sulfato de éter de cocamida, óxido de cocamina, coco betaina, coco dietanolamida, coco monoetanolamida, coco-caprilato, coco-glicerídeos, creatina, creatinina, cresol, sulfato cúprico, ácido ciclâmico, ciclometicona, ciclometicona 5, cisteína, dalfampridina, decil metil sulfóxido, ácido desidroacético, benzoato de denatônio, ácido desoxicólico, dextrana, dextrana 40, dextratos, dextrina, dextrose, mono-hidrato de dextrose, monoglicerídeos diacetilados, ácido diatrizoico, fosfato sódico anidroso dibásico, fosfato sódico dibásico, di-hidrato de fosfato sódico dibásico, dodeca-hidrato de fosfato sódico dibásico, hepta-hidrato de fosfato sódico dibásico, ftalato de dibutila, sebacato de dibutila, ftalato de dietila, pirocarbonato de dietila, sebacato de dietila, fosfato de dietilaminoetil estearamida, monoetil éter de dietileno glicol, monometil éter de dietileno glicol, ftalato de dietil-hexila, adipato de diisopropila, dilinoleato de diisopropila, diisopropilbenzotizil-2-sulfenamida, fluido médico de dimeticona 360, dimetil isossorbeto, dimetilftalato, dimetil sulfóxido, bentonita de dimetildioctadecilamônio, dimetilglicina, copolímero de dimetilsiloxano/metilvinilsiloxano, dinosebe-amônio, dipropileno glicol, cocoanfodiacetato dissódico, citrato de hidrogênio dissódico, sulfossuccinato de laurete dissódico, lauril sulfossuccinato dissódico, sulfossuccinato de monoetanolamina de oleamido dissódico, sulfossalicilato dissódico, disofenina, ácido dl-a350 láctico, dl-acetilriptofano, dl-alfa-tocoferol, acetato de dl-alfa-tocoferol, dl-dipalmitoilfosfatidilglicerol, dl-diestearoilfosfatidilcolina, ácido dl-glutâmico, ácido dl-tartárico, d-



manose, dmdm hidantoína, docosanol, docusato sódico, d-ribose, edetato de cálcio dissódico, edetato dissódico, edetato sódico, ácido edético, fosfatidil glicerol de ovo, fosfolípidos de ovo, entsufona, entsufona sódica, epilactose, cloridrato de epitetraciclina, ácido eritórbico, eritritol, cloridrato de etanolamina, etil maltol, oleato de etila, vanilato de etila, vanilina de etila, di-hidrocloreto de etilenodiamina, hidroxiestearato de etil-hexila, etilparabeno, eucaliptol, eugenol, exantazima, ésteres de ácido graxo, glicerídeos de ácido graxo, éster de pentaeritriol de ácido graxo, ácidos graxos, citrato de álcool graxo, alcoóis graxos, cloreto férrico, óxido férrico, óxido ferrososférrico, fumarato ferroso, óxido ferroso, fluoresceína, frutose, ácido fumárico, dicetopiperazina de fumarila, óxido de gadolínio, ácido galactárico, galactose, gama ciclodextrina, genisteína, ácido gentísico, etanolamida de ácido gentísico, etanolamina de ácido gentísico, gluceptato sódico, ácido glicônico, gliconolactona, glicosamina, glicose, ácido glicurônico, ácido glutâmico, cloridrato de ácido glutâmico, glutamina, ácido glutárico, glutationa, caprilato de glicerila, dibehenato de glicerila, diestearato de glicerila, isoestearato de glicerila, laurato de glicerila, monostearato de glicerila, oleato de glicerila, palmitato de glicerila, palmitoestearato de glicerila, ricinoleato de glicerila, estearato de glicerila, estearato de glicerila - laurete-23, estearato de glicerila/peg estearato, estearato de glicerila/peg-100 estearato, estearato de glicerila/peg-40 estearato, estearato de glicerila-estearamidoetil dietilamina, trioleato de glicerila, glicina, cloridrato de glicina, diestearato de glicol, estearato de glicol, ácido glicólico, glicirrizina, cloridrato de guanidina, hexilresorcinol, ácido hipúrico, histidina, hialuronato sódico, hidrocortisona, hidroquinona, ácido hidroso-cítrico, ácido etanossulfônico de hidroxietilpiperazina, hidroxiestearato de hidroxioctacosanila, caproato de hidroxiprogesterona, hidroxipropil beta-ciclodextrina, histreno, anisato de ilício, imidazol, imidureia, indigotin-dissulfonato de sódio, ácido iodoxâmico, cloridrato de iofetamina, ipri-

flavona, isoleucina, isoestearato de isopropila, miristato de isopropila, miristato de isopropila - álcool miristílico, palmitato de isopropila, estearato de isopropila, ácido isoesteárico, álcool isoesteárico, lactato, mono-hidrato de lactitol, ácido lactobiônico, lactose, landalgina, lanolina, cloreto de lauralcônio, óxido de lauramina, sulfato de laurete, ácido láurico, dietanolamida láurica, dietanolamida mirística láurica, lauroil sarcosina, lauril lactato, lauril sulfato, lecitina, leucina, levomentol, ácido levulínico, lidofenina, lactato l-sódio, lisina, ácido maleico, ácido málico, ácido malônico, maltitol, maltodextrina, maltol, maltose anidrosa, ácido mandélico, manitol, maprofix, mebrotfenina, triglicerídeos de cadeia média, medronato dissódico, ácido medrônico, mentol, metacresol, metionina, metil salicilato, metil estearato, metilcloroisotiazolinona, metilisotiazolina, metilparabeno, metilparabeno sódico, cloreto de miripírio, mono e diglicerídeo, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico monobásico anidroso, di-hidrato de fosfato sódico monobásico, monohidrato de fosfato sódico monobásico, citrato de monoglicerídeos, monoglicerídeos, citrato monossódico, glutamato monossódico, citrato monoesteárico, monotioglicerol, ácido mirístico, álcool miristílico, lactato de miristila, niacinamida, nicotinamida, ácido nicotínico, *N*-metil glicamina, ácido octanoico, olete-20, álcool oleílico, oleato de oleíla, ácido orótico, ácido oxálico, oxidrato dissódico, oxiquolina, óxido de palmitamina, ácido palmítico, ácido pamoico, pentadecalactona, coato de pentaeritritol, pentetato pentassódico, pentetato cálcico trissódico, ácido pentético, fenol, fenonipe, fenoxitanol, fenilalanina, álcool feniletílico, fosfolípideo, piperazina, hexa-hidrato de piperazina, procaína, produto *wat*, prolina, propenil guaetol, propil galato, carbonato de propileno, propileno glicol, propileno glicol - lecitina, alginato de propileno glicol, diacetato de propileno glicol, dicaprilato de propileno glicol, monolaurato de propileno glicol, monopalmitoestearato de propileno glicol, palmitoestearato de propileno glicol, ricinoleato de propileno gli-

col, propileno glicol/diazolidinil ureia/metilparabeno/propilparabeno, propilparabeno, propilparabeno sódico, ácido *p*-toluenossulfônico, piridoxamina, piridoxina (ácido 4-piridóxico), quercetina, resveratrol, riboflavina, sacarina, sacarina cálcica, sacarina sódica, sacarina sódica anidrosa, ácido salicílico, ésteres de ácido graxo saturados, ácido sebáico, serina, 1,2-etanodissulfonato de sódico, 2-naftalenossulfonato de sódico, acetato de sódio, acetato de sódio anidroso, alginato de sódio, alquil sulfato sódico, aluminossilicato de sódio, ascorbato de sódio, benzoato de sódio, bicarbonato de sódio, bissulfato de sódio, bissulfato acetona de sódio, bissulfito de sódio, bitartarato de sódio, borato de sódio, deca-hidrato de borato de sódio, carbonato de sódio, deca-hidrato de carbonato de sódio, mono-hidrato de carbonato de sódio, carboximetil beta-glicano de sódio (ds 065-085), caseinato de sódio, celulose de sódio, sulfato de citoestearila de sódio, clorato de sódio, cloreto de sódio, injeção de cloreto de sódio, sulfato de colestearila de sódio, citrato de sódio, citrato de sódio hidroso , cocoil sarcosinato de sódio, ciclamato de sódio, desoxicolato de sódio, ditionito de sódio, dodecilbenzenossulfonato de sódio, etilparabeno de sódio, sulfoxilato de formaldeído de sódio, gliconato de sódio, hidróxido de sódio, hipoclorito de sódio, iodeto de sódio, lactato de sódio, laurete-2 sulfato de sódio, laurete-3 sulfato de sódio, laurete-5 sulfato de sódio, lauroil sarcosinato de sódio, lauril sulfato de sódio, lauril sulfoacetato de sódio, metabissulfito de sódio, nitrato de sódio, oleato de sódio, fosfato de sódio, di-hidrato de fosfato de sódio, fosfito de sódio, poliacrilato de sódio, poliacrilato de sódio (2500000 MW), polimetafosfato de sódio, propionato de sódio, pirofosfato de sódio, carboxilato de pirrolidona de sódio, glicolato de amido de sódio, glicolato de amido de sódio tipo um milho, glicolato de amido de sódio tipo uma batata, glicolato de amido de sódio de batata tipo B, estearato de sódio, estearil fumarato de sódio, succinato hexa-hidrato de sódio, sulfato de sódio, sulfato de sódio

anidroso, deca-hidrato de sulfato de sódio, sulfito de sódio, monoalquilolamida undeciclênica sulfossuccinada de sódio, tartarato de sódio, tioglicolato de sódio, tiomalato de sódio, tiosulfato de sódio, tiosulfato de sódio anidroso, trimetafosfato de sódio, tripolifosfato de sódio, xilenossulfonato de sódio, ácido sorbico, sorbitano, isoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, mono-oleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, triestearato de sorbitano, sorbitol, esqualano, 2-etilhexanoato estanoso, cloreto de estearalcônio, hectoreto de estearalcônio/carbonato de propileno, estearamidoetil dietilamina, estearatos, ácido esteárico, dietanolamida esteárica, estearoxitrimetilsilano, álcool estearílico, ácido succínico, sucralose, sacarose, diestearato de sacarose, laurato de sacarose, palmitato de sacarose, poliésteres de sacarose, estearato de sacarose, xarope de sacarose, sulfacetamida de sódio, sulfobutiléter beta-ciclodextrina, tagatose, ácido tartárico, tegácido, *terc*-butil-hidroquinona, tetrofosmina, teofilina, timerosal, treonina, timol, tocoferol, tocofersolam, tragacanto, triacetina, fosfato sódico tribásico, mono-hidrato de fosfato sódico tribásico, tribehenina, tricaprilina, fosfato de tricetearete-4, lauril sulfato de trietanolamina, citrato de trietila, tri-hidroxiestearina, fosfato de trilanete-4, fosfato de trilaurete-4, trimiristina, tris, di-hidrato de citrato trissódico, hedta trissódico, triestearina, trolamina, tromantadina, trometamina, triptofano, tiloxapol, tirosina, ácido undecilênico, ureia, uretano, ursodiol, valina, vanilina, versamida, viscarina, vitamina E, acetato de vitamina E, vitamina K5, xilitol e sulfato de zinco. Veja, também, Patente U.S. 7.927.613, que está incorporada aqui por referência em sua totalidade. Outros coformadores farmacologicamente aceitáveis incluem aqueles delineados nas listas de “Generally Regarded as Safe” (“GRAS”) e/ou de US FDA “Everything Added to Food in the United States” (“EAFUS”).

[00110] Em certas modalidades, pelo menos um dentre um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) é(são) selecionado(s) a partir do grupo consistindo em cafeína, ureia, ácido *p*-aminobenzoico, teofilina, benzoato de benzila, e nicotinamida. Em outras modalidades, o um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) é(são) diferente(s) daquele(s) selecionado(s) a partir do grupo consistindo em cafeína, ureia, ácido *p*-aminobenzoico, teofilina, benzoato de benzila, e nicotinamida. Em outras modalidades, o um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) é(são) diferente(s) daquele(s) selecionado(s) a partir do grupo consistindo em acetamida, benzamida, 2-aminotiazol, e isoniazida. Em ainda outras modalidades, o um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) é(são) um aminoácido (por exemplo, prolina, por exemplo, D-prolina ou L-prolina, ou prolina racêmica). Em outra modalidade, o um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) é(são) uma heteroarila de 5-10 (por exemplo, 5-9, 5-6, ou 5) membros, por exemplo, uma heteroarila contendo nitrogênio, por exemplo, imidazol.

[00111] Em certas modalidades, pelo menos um dentre um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) é(são) um API secundário. Em certas destas modalidades, o API secundário é independentemente selecionado a partir de (-)-amlodipina, (-)-halofenato, (R)-salbutamol, (R)-salbutamol, (R,R)-formoterol, (S)-doxazosina, (S)-fluoxetina, (S)-oxibutinina, 1,2-naftoquinona, 17-metiltestosterona, 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, 195mPt-cisplatina, 1-naftil salicilato, 1-naftilamina-4-, 1-teobromineacético, 1 $\alpha$ -hidroxicolecalciferol, 2,4,6-tribromo-*m*-cresol, 2,6-diamino-2'-butilóxi-3,5'-azopiridina, 2-[[[(1*r*)-2-(1*h*-imidazol-4-il)-1-metiletil]imino]fenilmetil]-fenol, 21-acetoxipregnenolona, 2-amino-4-picolina, 2-aminotiazol, ácido 2-etoxibenzoico, 2-naftol, 2-naftil benzoato, 2-naftil lactato, 2-naftil salicilato, 2-*p*-sulfanilylanilinoetanol, 2-tiouracila, 3',3'',5',5''-tetra-

bromofenoltaleína, ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, 3-Bromo-D-cânfora, 3-Hidroxicânfora, Diacetato de 3-O-Lauroilpiridoxol, 3-pentadecilcatecol, 3-quinuclidinol, 4,4'-oxidi-2-butanol, 4,4'-sulfínildianilina, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, ácido 4-amino-3-fenilbutírico, ácido 4-aminossalicílico, 4-cloro-m-cresol, 4-hexilresorcinol, 4-saliciloilmorfolina, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, ácido 5-aminolevulínico, 5-azacitidina, ácido 5-bromossalicil-hidroxiâmico, 5F-DF-203, 5-FU, antagonistas de 5-HT3, 6-azauridina, 6-mercaptopurina, 8-hidroxi-quinolina, 9-aminocamptotecina, A-151892, A-5021, abacavir, abaperidona, abarelix, abciximabe, abecarnil, abetimus, abiraterona, ABLC, ABT-751, AC-5216, acadesina, acamprosato, acamprosato, acarbose, acebrofilina, acebutolol, acecainida, acecarbromal, aceclofenaco, acedapsona, acediassulfona, acefilina, aceglutamida, aceglutamida, acemetacina, acenocoumarol, aceponato, acetal, acetamidoeugenol, acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, acetarsona, acetazolamida, acetiamina, aceto-hexamida, ácido aceto-hidroxiâmico, acetofenazina, acetofenida, acetofenona, acetossulfona, acetoxolona, acetrizoato, acetila, acetilcarnitina, acetilcolina, acetilcolina, acetilcisteína, acetileucina, acetilfeneturida, acetilsalicilato, ácido acetilsalicílico, aciclovir, acifrano, acipimox, acitazanolaste, acitretina, aclarrubicina, aclatônio, aconitina, acranil®, acriflavina, acrisorcina, acrivastina, acrivastina, derivado de actagardina, actarite, ACTH, aciclovir, adapaleno, ADCON-L, adefovir, adefovir dipivoxila, adenoscano, trifosfato de adenosina, ADEPT, adinazolam, adifenina, ADL-10-0101, adrafinila, adrenalona, adrenocromo, adrogolida, AEOL-10150, aestinol, AET, AF-2259, afloqualona, AG-041R, AG-2037, AGN-194310, agomelatina, ahistano, AHL-157, AIT-034, AIT-202, AJ-9677, AJG-049, ajmalina, akzo desogestrel, alacepril, alapivoxil, albaconazol, alben-dazol, albuterol, albutoína, alclofenaco, alclometasona, alcurônio, al-dioxa, aldol, aldosterona, alendronato, ácido alendrônico, alexidina,

alfacalcidol, alfadolona, alfaxalona, alfentanil, alfimeprase, alfuzosina, alfuzosina, algestona, algestona, algina, alglucerase, alibendol, aliscireno, alitertinoína, alizaprida, alcanina, alcofanona, alantoína, alobarbita, alopurinol, isotiocianato de alila, alilestrenol, almagato, alminoprofeno, almitrina, almotriptano, aloe-emodina, aloína, alosetrona, alovedina, aloxiprina, alfa-, alfa-1 protease, alfaprodina, alpidem, alpiroprida, alprazolam, alprenolol, alsactida, ALT-711, Altiazida, altiniclina, altretamina, hexa-hidrato de cloreto de alumínio, aluminona, solução de acetato de alumínio, clorato de alumínio, hidroxicloreto de alumínio, sulfato potássico de alumínio, sulfato sódico de alumínio, alussulfeto, alverina, alvimopano, alvocidibe, ALX-0646, AM-24, AM-36, AM-477, amantadina, amantânio, ambazona, ambenônio, ambrisentano, ambroxol, ambucaína, ambufilina, ambulida, brometo de ambutônio, ancidonida, AMD-3100, amdinocilina, andinocilim pivoxila, amdoxovir, amelubante, americanaína, amezínio, anfenaco, amidafrina, amidinomicina, amifostina, amiglumida, amicacina, amilorida, aminacrina, aminaptina, aminitrozol, preparações de aminoácido, ácido aminocaproico, aminoglutetimida, aminoguanidina, amino-hipurato, aminometradina, aminopentamida, aminofilina, aminopromazina, aminopirina, aminoquinurida, aminorex, amiodarona, amiodipina, amifenazol, amiprilose, amissulprida, amitriptilina, amitriptilina + cetamina, amitriptilinoxido, amlexanox, amoníaco, cloreto mercúrico amoniado, benzoato de amônio, mandelato de amônio, salicilato de amônio, valerato de amônio, amobarbital, amocarzina, amodiaquina, amorolfina, amoscanate, amossulalol, amotrifeno, amoxapina, amoxicilina, amoxicilina + clavulanato de potássio, AMPAlex, anfetamina, anfetaminil, anfotericina B, ampicilina, ampiroxicam, ampligem, amprenavir, amrinose, anrrubicina, ansacrina, antolmetim guacila, amilocaína, AN-152, esteroides anabólicos, anagestona, anagrelida, anastrozol, anazoleno, ancitabina, ancrode, andolaste, androisoxazol, androstenodiol, anecortave, anetol,

anetol tritona, angiogenix, angiotensina, anidrovimblastina, anidulfungina, anilerdina, aniracetam, anisindiona, anisomicina, anisotropina, anistreplase, antazolina, antiolimina, antralina, antramicina, antrarrobina, inibidor de antrax, antiangiogênico, anticorte, antidepressivos, anti-invasinas, tartarato potássico de antimônio, tioglicolato sódico de de antimônio, tioglicollamida de antimônio, antiprogestina, antipirina, salicilato de antipirina, antitrombina III, ansiolíticos, AP-521, AP-5280, apalcilina, apaziquona, apazona, apocodeína, apomina, apomorfina, apraclonidina, aprepitante, aprindina, aprobarbital, apronalida, aprotinina, aptiganel, AQ4N, aquavam, AR-116081, AR-A2, ácido araquidônico, aranidipina, arbecacina, arbidol, arbutamina, arcitumomabe, ardeparina, arecolina, argatrobam, arginina, Ariflo®, aripiprazol, arofilina, arotinolol, arsacetina, trióxido arsênico, arsfenamina, arteéter, artefeno, arteméter, artemisinina, artemotil, artesunato, arzoxifeno, AS-3201, ASA, ascaridol, ácido ascórbico, asenapina, asimadolina, asocarboxazida, asoprisnil, asoxima, ácido aspártico, aspidina, aspidinol, aspirina, dipiridamol de aspirina, aspoxicilina, AST-120, astemizol, asulacrina, AT-1015, atamestano, atazanavir, atenolol, atenolol + clortalidona, atenolol + nifedipina, atevirdina, atipamezol, dimaleato de atiprimode, ATL-146e, atomoxetina, atorvastatina, atosibam, atovaquona, atovaquona + proguanil, atracúrio, atrasentam, atrial natriurético, atrolactamida, atropina, augmentina, auranofina, aurotioglicose, avasimibe, avobenzona, AWD-12-281, azacitidina, azaciclonol, azanidazol, azapropazona, azasserina, azassertrona, azatadina, azatipprina, AZD-4282, AZD-6140, ácido azelaico, azelastina, azelnidipina, azidanfenicol, azidocilina, azimilida, azintamida, azitromicina, azlocilina, azosemida, aztreonam, azuleno, bacampicilina, bacitracina, baclofeno, baicaleína, balofloxacino, balsalazida, bambuterol, bametano, bamifilina, bamipina, barbital, barnidipina, BAS-118, alumina básica, baslilximabe, batimastate, batroxobina, Bay-41-2272, Bay-41-8543, BAY-43-9006,



BAY-57-1293, bazedoxifeno, BBR-3464, BBR-3576, BBR-3610, BCH-1868, bebeerina, beclamida, beclometasona, befloxatona, befunolol, bemegrida, benactizina, benazepril, benciclano, bendazaco, bendroflumetiazida, benetonide, benexato, benfluorex, benfotiamina, benfurodil, benidipina, benorilato, benoxaprofeno, benoxinato, bemperidol, bemproperina, benserazida, bentazepam, benthiromida, bentoquatam, benzafibrato, benzalcônio, benzarona, benzatina, benzbromarona, benzetônio, benzetimida, benzilônio, benziodarona, benznidazol, benzocaína, benzoctamina, benzonatato, cloreto de benzoxônio, peróxido de benzoíla, benzoilpas, benzfetamina, benzpiperilona, benzquinamida, benztiiazida, benztropina, benzidamina, benzoato de benzila, benzil-hidrocloro-tiazida, benzilmorfina, befênio, bepotastina, bepridil, beraprote, berberina, bergapteno, bermoprofeno, besipirdina, beta-histina, betaína, betametasona, betamiprona, betasina, betaxolol, betazol, betanecol, betanidina, betoxicaína, bevantolol, bevônio, bexaroteno, bezitramida, BG-9928, BIA-2-024, BIA-2-093, BIA-3-202, bialamicol, biapenem, bibenzônio, bibrocatol, bicalutamida, bicifadina, bicisato, bicíclico, bidisomida, bietamiverina, bietanautina, bietasserpina, bifermelano, bifluranol, bifonazol, bimatoprote, bimoclomol, bimosiamose, binifibrato, binodenosona, biomed-101, biotina, biperideno, biriperona, birlcodar, bisacodila, bisantreno, bisbentiamina, bisdequalínio, bismuto, bismuto, bismuto, aluminato de bismuto, bismuto etila, bismuto sódico, triglicolamato sódico de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto, subnitrito de bismuto, subsalicilato de bismuto, bisoprolol, bisoprolol + HCTZ, bisoprolol + triclorometiazida, bisoxatina, bitionol, bitolterol, bitoscanate, BL-3875, bleomicina, blo-nanserina, BMS-184476, BMS-387032, BN-82451, BNP-7787, BO-653, bolandiol, bolasterona, boldenona, bopindolol, cloreto de bornila, salicilato de bornila, bortezomiba, bosentana, braditor, braim natriurético, bralobarbital, brasofensina, brequinar, bretílio, verde brilhante,

brimonidina, brinzolamida, brivudina, brodimoprim, bromazepam, bronfenaco, brometo de bronhexina, bromindiona, bromisovalum, bromocriptina, bromo-difenidramina, bromoforme, bromoprida, bromosalicicloranilida, bromperidol, bronfeniramina, broparoestrol, bropirimina, brostalicina, brotizolam, brovincamina, broxiquinolina, brozuridina, brucina, bucetina, bucilamina, bucindolol, bucladesina, buclizina, buclosamida, bucolome, bucricaína, bucumolol, budesonida, budesonida + formoterol, budipina, budralazina, bufeniode, bufetolol, bufexamaco, buflomedil, buformina, bufuralol, bumadizona, bumetanida, bunaftina, bunamiodil sódico, bunazosina, bunitrolol, bupivacaína, bupranolol, buprenorfina, bupropiona, buramato, busserrelina, buspirona, bussulfano, bussulfano, butabarbital, butacaína, butacetina, butalamina, butalbital, butalilonal, butambeno, butamirato, butanilicaína, butaperazina, butaverina, butazolamida, ácido butedrônico, butenafina, butetal, butetamato, butetamina, butalital, butiazida, butibufeno, butidrina, butobendina, butoconazol, butoctamida, butofilolol, butorfanol, butoxicaína, butriptilina, butrópio, butiltiourato, butirato propio, buzepida, BVT-5182, BXT-51072, C-1311, cabergolina, cabergolina, ácido cacodílico, cactinomicina, iodo de cadexômero, salicilato de cádmio, cadralazina, cafaminol, cafeína, calcifediol, calcipotrieno, calcipotriol, calcipotriol + beclometasona, calcitriol, 3-aurotio-2-propanol-1-sulfonato de cálcio, acetilsalicilato de cálcio, bromolactobionato de cálcio, carbonato de cálcio, gliconato de cálcio, glicerofosfato de cálcio, hopantotenato de cálcio, iodobehenato de cálcio, iodoestearato de cálcio, lactato de cálcio, levulinato de cálcio, mesoxalato de cálcio, N-carbamoilaspártato de cálcio, policarbófilo de cálcio, propionato de cálcio, succinato de cálcio, caldarete, calusterona, camazepam, camostate, cânfora, canforato, canfotamida, camptotecina, candesartana, candesartana cilexetila, candoxatril, canertinibe, canrenona, cantaridina, cantuzumabe mertansina, capecitabina, ácido capobênico, capravirina, capromabe, creme

de capsaicina, captodiamina, captopril, captopril + HCTZ, capurida, carabersate, caramifeno, carazolol, carbacol, carbamazepina, peróxido de carbamida, carbarsona, carbarila, carbazocromo, carbendazim, carbenicilina, carbenoxolona, carbetapentano, carbicarbe, carbidopa, carbidopa + levodopa-1, carbimazol, carbinoxamina, carbocloral, carbocisteína, tetracloreto de carbona, carbonato gel, carboplatina, carboprote, carboprote, carboquona, carbromal, carbubarbe, carbutamida, carbuterol, carfimato, ácido carglúmico, cargutocina, carindacilina, cariporida, cariporida, carisoprodol, carmofur, carmoxirol, carmustina, carnitina, caroverina, caroxazona, carfenazina, carpipramina, carprofeno, carsalam, carteolol, carticaína, carrubicina, carumonam, carvacrol, carvedilol, carvona, cascarilina, caspofungina, catequina, inibidores de catepsina K, inibidores de catepsina S, CC-401, CCI-779, antagonistas de CCR5, CDC-394, CDC-801, CEE-03-310, cefactor, cefadroxila, cefalexina, cefalexina pivoxil, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolina, cefbuperazona, cefcapeno pivoxil, cefclidina, cefdinir, cefditorem pivoxil, cefepima, cefetamete, cefetamete pivoxil, cefixima, cefmenoxima, cefmetazol, cefminox, cefodizime, cefonicida, cefoperazona, cefoperazona + sulbactam, ceforanida, cefoselis, cefotazima, cefotetano, cefotiam, cefotiam hexetila, cefoxitina, cefozoprano, cefpimizol, cefpiramida, cefpirome, cefpodoxima, cefprozil, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteram, ceftazol, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuroxima axetila, cefuzonam, celecoxibe, celgosivir, celiprolol, etil celulose, CEP-1347, CEP-701, cefacetrla, cefaelina, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalosporina C, cefalotina, cefapirina, cefradina, cerivastatina, ceronapril, certoparina, ceruletida, cerviprote, cetalcônio, cetamolol, cet-hexônio, cetricina, cetiedila, cetirizina, cetirizina, cetirizina + pseudoefedrina, cetotiamina, cetoxima, cetraxato, cetrimônio, cetorelix, cetildimetiletilamônio, cetilpiridínio, cevimelina, CG-1521, ácido caulmoógrico, che-

nodiol, CHF-3381, clofedianol, cloracizina, cloral, clorambucila, cloramina-B, cloramina-T, cloramino-cloranfenicol, clorazanila, clorbenzoxamina, clorbetamida, clorciclizina, clordantoína, clorguanida, clorexadol, clorexidina, cloriazepóxido, clorisondamina, clormadinona, clormerodrina, clormezanona, clormidazol, clornafazina, cloroazodina, clorofila, cloroprednisona, cloroprocaína, cloropiramina, cloroquina, cloroteno, clorotiazida, clorotrianiseno, cloroxina, cloroxilenol, clorozotocina, clorfenamina, clorfenesina, clorfeniramina, clorfenoxamida, clorfenoxamina, clorfentermina, clorproetazina, clorproguanila, clorproguanila + dapsona, clorpromazina, clorpropamida, clorprotixeno, clorquinaldol, clortetraciclina, clortalidona, clortenoxazina(e), clorzoxazona, ácido cólico, colina, teofilinato de colina, colina-L-alfoscerato, cromocarbe, cromonar, crisoidina, CHS-828, CI-1031, CI-1040, cibenzolina, ciclesonida, cicletanina, ciclónico, ciclopirox, ciclosporina A, cidofovir, cifenlina, cilansetrone, cilastatina, cilazapril, cilengitida, cilnidipina, cilomilaste, cilostazol, cimetidina, cimetrópico, cinacalcete, cinchonidina, cinchonina, cinchofeno, cinepazete, cinepazida, cinepazida, cinitaprida, cinmetacina, cinamedrina, cinarizina, cinolazepam, cinoxacino, cinoxato, cinromida, cioteronel, cipanfilina, cipralisante, ciprofibrato, ciprofloxacino, ciprofloxacino + ciramadol, cisaprida, cisatracúrio, cisplatina, citalopram, citicolina, Citiolona, citrato, ácido cítrico, citrulina, cizolirtina, CJ-13610, CKD-602, cladribina, clanobutina, claritromicina, clavulano, clavulanato dissódico, ácido clavulânico, cleboprida, clemastina, clemizol, clembuterol, clentiazem, clevidipina, clevidina, clidanaco, clidínio, clinafloxacino, clindamicina, clindamicina, clindamicina + tretinoína, clinofibrato, climproste, clobazam, clobenfurol, clobenosida, clobenzepam, clobenzorex, clobenzotropina, clobetasol, clobetasona, clobutinol, clocapramina, clocinizina, cloconazol, clocortolona, clodronato, ácido clodrônico, clofarabina, clofazimina, clofenamida, clofibrate, ácido clofíbrico, cloflucarbam, clofoctol, cloforex,

clomacram, clomestrona, clometacina, clometiazol, clometocilina, clomifeno, clomipramina, clomociclina, clonazepam, clonidina, clonitazeno, clonitrato, clonixina, clopamida, clopentixol, cloperastina, clopidogrel, clopiraco, cloprednol, cloranolol, ácido clorazépico, clorexolona, cloricromeno, clorindiona, clorprenalina, clortermina, clospirazina, clostebol, clotiapina, clotiazepam, clotrimazol, clotrimazol + betametasona, cloxacilina, cloxazolam, cloxotestosterona, cloxiquina, clozapina, CMI-392, CMT-3, CNI-1493, CNS-5161, cobamamida, cocaetileno, cocaína, codeína, cofator, colchicina, colesevelam, colestilam, colestipol, daropato de colforsina, colfosceril, *collagraft*, colocintina, colpormona, coluracetam, pro-fármaco de combretastatina A-4, composto B, conjugado de conivaptina, conetivina, convalatoxina, coparafinato, corticorelina ovina, corticosterona, cortisona, cortivazol, cosintropina, cotarnina, cotinina, co-trimazina, cumetarol, CP-248, CP-461, CPC-211, CPI-1189, CRA-0450, fosfato de creatinol-O, CRL-5861, crobenetina, croconazol, ácido cromoglicíco, cromolina, cropropamida, crotamitona, crotetamida, cristacida, CS-502, CS-758, CS-834, CT-052923, CT-32228, citrato cúprico, cuproxolina, CVT-2584, CX-659S, ciacetacida, ciamemazina, cianidina, CYC400, ciclacilina, ciclandelato, ciclazocina, ciclexanona, ciclexedrina, ciclidrol, inibidores de ciclina D1, ciclizina, ciclobarbitol, ciclobendazol, ciclobenzaprina, ciclobutirol, ciclocumarol, ciclodrina, ciclofenila, cicloguanila, ciclometicaína, cicloniumelodida, ciclopentamina, ciclopentiazida, ciclopentobarbitol, ciclopentolato, ciclofosfamida, ciclopiroxalamina, ciclosserina, ciclotiazida, ciclovalona, cimarina, cinserina, cinarina(e), inibidores de cip26, cipro-heptadina, ciproterona, cisteamina, fibrose cística *ther*, citarabina, D-24851, D-4418, DA-5018, DA-6034, DA-7867, DA-7911, DA-8159, dacarbazina, daclizumabe, dactinomicina, dalbavancina, dalfopristina, dalfopristina + quinupristina, dalteparina, daltrobam, danaparoide, danazol, dantrona, dantroleno, dapiprazol, dapivirina, dapoxetina, dapsona, daptomicina, darbepoeti-

na alfa, darifenacina, daunorrubicina, DAX< SciClona, DB-67, D-canfocarboxílico, DCF-987, DDT, deamino-oxitocina, deanol, debrisoquina, decametônio, decimemida, decitabina, declopramida, deferiprona, deferoxamina, deflazacorte, defosfamida, degarelix, ácido desidroascórbico, desidroemetina, ácido desidrocólico, delapri + manidipina, delapril, delavirdina, delmadinona, delmopinol, delorazepam, delucemina, demanila, demecário, demeclociclina, demecolcina, demegestona, demexiptillina, denaverina, dendrímeros, denileucina diftitox, denopamina, denopterina, ácido desoxicólico, desoxicorticosterona, desoxidi-hidro-estreptomicina, desoxiepinefrina, depreotida, depsipectida, deptropina, dequalínio, dersalazina, deserpidina, desferrioxamina, desflurano, desipramina, deslanosida, desloratadina, deslorrelina, desmopressina, desogestrel, desogestrel + estradiol, desogestrel + etinilestrade (1), desomorfina, desonida, desoximetasona, detaxtrano, devacade, dexametasona, dexanabinol, dexecadotril, dexefaroxano, dexetimida, dexibuprofeno, dexcetoprofeno, dexloxiglumida, dexmedetomidina, dexmetilfenidato, dexpantenol, dexrazoxano, dextran-1, dextranômero, dextroanfetamina, dextrometorfano, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, DF-1012, DFA-IV, D-fencona, D-glicuronolactona, Diab II, diacereína, diampromida, dientazol, diatimossulfona, diatrizoato, diazepam, diaziquona, diazóxido, dibecacina, dibenzepina, dibromopropamidina, dibucaína, dicloralfenazona, dicloramina T, diclorisona, álcool diclorobenzílico, dicloro-hidrina, diclorofeno, diclorofenarsina, diclorfenamida, diclofenaco, diclofenaco + HA, dicloxacilina, dicoumarol, dicumarol, diciclomina, didanosina, didesoxiadenosina, didox, dienestrol, dienogeste, dienogeste + estradiol, dietadiona, dietazina, dietilamida, dietilbromo-acetamida, dietilcarbamazina, dietilpropiona, dietilstilbestrol, difemerina, difenamizol, difenoxina, difempiramida, diflomotecano, diflorasona, difloxacino, diflucortolona, diflunisal, difluprednato, digitalina, digitoxina, digoxina, di-hexiverina,

di-hidralazina, di-hidrocodeína, di-hidrocodeinona enol, di-hidroergocriptina, di-hidroergocriptina, di-hidroergotamina, di-hidromorfina, di-hidroestreptomicina, di-hidrotaquisterol, di-hidroxiálumínio, diisopromina, diisopropil paraoxona, diisopropilamina, dilazepe, dilevalol, diloxanida, diltiazem, ácido dimecrótico, dimeflina, dimeglumina, dimemorano, dimenidrinato, dimenoxadol, dimefeptanol, dimercaprol, dimetacrina, dimetadiona, dimetazano, dimetindeno, dimetisoquina, dimetiesterona, dimetocaína, dimetoxanato, dimetil sulfóxido, dimetiltiambuteno, dimetofrina, dimorfolamina, dinoprostona, diosmectite, diosmina, dioxadrol, dioxafetila, dioxetedrina, dioxibenzo-na, difemanil, difenadiona, difenciprona, difenidramina, difenidol, dife-noxilato, difenilpiralina, difetarsona, difteria & toxoides dp tétano e va-cina contra a coqueluche acelar adsorvida, dipipanona, dipivefrina, dipiridamol, dipiridamol, dipirocetila, dipirona, diquafosol, diritromicina, pamidronato dissódico, disofenina, disopiramida, distigmina, dissulfa-mida, disulfiram, ditazol, ditiazanina, ditranol, ditiocarbe, dixantógeno, dixirazina, DJ-927, DK-507k, Ácido DL-Lático, DMDC, DMXAA, DNA Stealth, dobesilato, dobutamina, docarpamina, docetaxel, ácido doco-saexaenoico, docosanol, docusato, dofetilida, mesilato de dolasetrona, domiodol, domifeno, domitrobam, domperidona, donepezil, donitripta-no, dopamina, dopexamina, doramapimode, doranidazol, doripenem, dorzolamida, dorzolamida + timolol, dosmalfato, dosulepina, dotarizina, dotiepina, doxacúrio, doxapram, doxazosina, doxefazepam, doxenitoí-na, doxepina, doxercalciferol, doxifluridina, doxofilina, doxorubicina, doxiciclina, doxilamina, DPC-817, DPI-3290, DQ-113, drofenina, dro-loxifeno, drometrisol, dromostanolona, dronabinol, dronedarona, drope-ridol, droprenilamina, dropropizina, drospirenona, drotaverina, droteba-nol, droxicam, droxidopa, droxidopa, DU-125530, duloxetina, duramici-na, durapatite, dutasterida, DW-1141, DW-286a, DW-471, DX-9065a, DY-9760e, diclonina, didrogesterona, dimantina, difilina, E-1010, E-

2101, antagonistas de E2F, E-3620, E-5564, E-5842, E-6259, EAA-90, ebastina, eberconazol, ebrotidina, ebseleno, eburnamonina, ecabapida, ecabete, ecadotril, ecgonidina, ecgonina, ecotiofato, econazol, ecopipam, ecraprote, ectilureia, ED-71, edaravona, edatrexato, edetato de cálcio dissódico, edetato dissódico, edetato sódico, edetato trissódico, edonentam, edotreotida, edoxudina, edrecolomabe, edrofônio, efalite, efaproxiral, efavirenz, eflerizina, eflornitina, efloxato, eflucimibe, efonidipina, EGIS-7229, eglumegade, egualeno, elarofibano, elcatonina, ácido elcosapentaenoico, eledoisina, eletriptano, elgodipina, ácido elágico, eliptínio, eltoprazina, elvucitabina, elzasonano, embelina, embramina, emedastina, emeprônio, emetina, emitefur, EMM-210525, emodina, emorfazona, EMR-62203, entricitabina, emilcamato, enalapril, enalaprilato, enalilpropimal, encainida, enciprazina, endralazina, ácido enfenâmico, enflurano, enilconazol, eniluracil, ENMD-0995, enocitabina, enol-3-IPA, enoxacino, enoxaparin, enoximona, enoxolona, emprostil, enrasentano, entacapona, entecavir, enviomicina, eoinefrina, epalrestato, epavir, EPC-K1, eperisona, epervudina, efedrina, epicilina, epimestrol, epinastina, epirizol, epirubicina, epitioestanol, eplerenona, eplivanserina, epoprostenol, epostano, eprazinona, epristerida, eprosartana, eprozinol, eptapirona, eptaplatina, eptastigmina, eptazocina, eptifibatida, equilenina, equilina, ERA-923, erdosteína, ergocornina, ergocorninina, mesilatos ergoloides, ergonovina, ergosterol, ergotamina, eritadenina, erlotinibe, ertapenem, tetranitrato de eritritila, eritrocentaurina, acistrato de eritromicina, eritromicina eritrofleína, estolato de eritromicina, glico-heptonato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, propionato de eritromicina, estearato de eritromicina, estinoprato de eritromicina, esaprazol, escitalopram, esculina, eseridina, esmolol, esomeprazol, estazolam, éster, estradiol, estradiol, estramus-tina, estriol, estrogênio, estrona, eszopiclona, etafedrina, etafenona, etamifilina, etanercepte, etanidazol, etaqualona, eterobarbe, etacridina,



ácido etacrínico, etadiona, etambutol, etamivano, etansilato, etanolamina, etaverina, etclorvinol, etenzamida, etiazida, etinamato, etinil estradiol, etinil estradiol, etionamida, etisterona, etoheptazina, etopropazina, etosuximida, etotoína, etoxzolamida, etibenzotropina, álcool etílico, etil biscoumacetato, cloreto de etila, dibunato de etila, etil éter, etil icosapentato, etil loflazepato, etil loflazepato, etilamina, etileno, etilestrenol, etilideno, etilmetil-tiambuteno, etilmorfina, etilnorepinefrina, etinodiol, etinilcitidina, etidocaína, etidronato, ácido etidrônico, etifelmina, etifoxina, etilefrina, etilevodopa, etiprednol, etiroxato, etizolam, etodolaco, etodroxizina, etofenamato, etofibrato, etofilina, clofibrato de etofilina, nicotinato de etofilina, etoglucida, etomidato, etomidolina, etonitazeno, etonogestrel, etoperidona, etoposídeo, fosfato de etoposídeo, etoricoxibe, etoxadrol, etozolin, etretinato, etriptamina, etimemazina, eucatropina, eugenol, EUK-134, EUK-189, evans blue, everolimus, exalamida, exametazima, exatecana, exemestano, exifona, exisulinde, Exosurf®, ezetimibe, Fator IX, Fator VIII, Fator XIII, fadolmidina, fadrozol, falecalcitriol, fanciclovir, famotidina, fampridina, fandofloxacino, fantofarona, faropenem, daloxato de faropenem, fasidotril, fasudil, brometo de fazadínio, febarbamato, febuprol, febuxostate, fedotozina, felbamato, felbinaco, felodipina, felipressina, femoxetina, fembenicilina, fembufeno, fembutrazato, fencanfamina, fencamina, ácido fenclózico, fendilina, fendosal, fenetilina, fenfluramina, fenipentol, fenofibrato, fenoldopam, fenoprofeno, fenoterol, fenoverina, fenoxazolina, fenoxedil, fenozolona, fempentadiol, fempiprano, fempi-verínio, femproporex, fenquizona, fenretinida, fenspirida, fentanila, fentiazaco, fenticlor, fenticonazol, brometo de fentônio, fepradinol, feprazona, edetato sódico férrico, ferrioxamina B, ferrocolinato, gliconato ferroso, ferumoxitol, fesoterodina, fexofenadina, fibrostate, fidaresta, fiduxosina, finasterida, finrozol, fipexida, FK-960, flavopiridol, flavoxato, flecainida, fleroxacino, flesinoxano, flibanserina, floctafenina, flomoxe-

fe, flopropiona, florantirona, flosequinano, floxacilina, floxuridina, fluacizina, fluanisona, fluarizina, fluasterona, fluazacorte, flucloronida, flucloxacilina, fluconazol, flucitosina, fludarabina, fludesoxiglicose F18, fludiazepam, fludrocortisona, ácido flufenâmico, fluindiona, flumazenil, flumecinol, flumequina, flumetasona, flumetiazida, flunisolida, flunitrazepam, flunoxaprofeno, fluocinolona acetonida, fluocinolona SAL, fluocinonida, fluocortim butila, fluocortolona, fluoresceína, fluoresona, fluorometolona, fluorosalano, fluorouracila, fluoxetina, fluoximesterona, flupentixol, fluperolona, flufenazina, flupirtina, acetato de fluprednideno, fluprednisolona, fluproquazona, flurandrenolida, flurazepam, flurbiprofeno, fluritromicina, flurogestona, flurotila, fluoxeno, fluspirileno, flutamida, flutazolam, fluticasona, flutoprazepam, flutrimazol, brometo de flutrôpio, fluvastatina, fluvoxamina, ácido fólico, ácido folínico, fomepizol, fominobeno, fomivirseno, fomocaína, fonazina, fondaparinux, formebolona, formestano, formocortal, formoterol, fosamprenavir, foscarnete, fosfestrol, fosfluconazol, fosfomicina, fosfomicina, fosfosal, fosinopril, fosfenitoína, fotemustina, fropenem, frovatriptano, frutose, frutose-1,6-difosfato, FTC, FTY-720, fudosteína, fulvestrante, fumagilina, fumagilina, furaltadona, furazabol, furazolidona, cloreto de furazólio, furonazida, furosemida, fursultiamina, furtretônio, ácido fusídico, G1, YM BioSciences, G25, GABA-A Alfa5, gabapentina, gabexato, gaboxadol, gadobenato, gadobutrol, gadodiamida, gadolínio, ácido gadopentético, gadoteridol, gadoversetamida, ácido gadoxético, galantamina, galantamina, galarrubicina, trietiodeto de galamina, ácido gálico, maltolato de gálio, nitrato de gálio, galopamil, ganaxolona, ganciclovir, ganirelix, ganstigmina, gantofibano, garenoxacino, garnocestim, gatifloxacino, gefarnato, gefitinibe, gencabeno, gencitabina, gemeproste, genfibrozil, gemifloxacino, gentamicina, violeta genciana, gentiopicrina, ácido gentísico, gepefrina, gepirona, gestodeno, gestodeno + etinileste, caproato de gestonorona, gestrinona, gimatecana, giractida, gitoxi-

na, GL-406349, Glafenina, glatirâmero, Glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisolamida, glisojepida, globulina (humana), glucametacina, ácido gluco-heptônico, ácido glicônico, glicosamina, glicossulfona, glifosfamida, ácido glutâmico, glutaraldeído, glutetimidina, gliburida, glibutiazol(e), glibuzol, glicerol, glicerofosfato, glicocicamina, salicilato de glicol, gliconiazida, glicopirrolato, gli-hexamida, glimidina, glipinamida, GMDP, ouro sódico, gosserreline, GPI-1485, GPI-5693, *graftskin*, granisetrona, grepafloxacino, griseofulvina, guaiacol, guaiapato, guaiazuleno, guaifenesina, guaimesal, gualacolsulfonato, guameciclina, guanabenz, guanadrel, guanetidina, guanfacina, guanoxabenz, guanoxano, gugulipídeo, gusperimus, GW-280430A, GW-320659, GYKI-16084, hachimicina, halazepam, halcinonida, halobetasol, halofantrina, halometasona, haloperidol, halopredona, haloprogina, halopropano, halotano, haloxazolam, harcosserida, HE-2000, healos, hematoporfirina, hepronicato, heptabarbital, heptaminol, hetacilina, hetaamido, hexacetonida, hexaclorofeno, hexadimetrina, hexafluorênio, hexametônio, hexamidina, hexapropimato, hexedina, hexestrol, hexestrol Bis( $\beta$ -dietilaminoetil éter), hexetal, hexetidina, hexobarbital, hexobendina, metil sulfato de hexocíclico, hexoprenalina, hextende, hexilcaína, HF-0299, HGP-2, HGP-6A, hidrosmina, histamina, Histapirrodina, histrelina, HM-101, HMN-214, homatropina, homocanfina, homoclorciclizina, ácido hopantênico, HP-228, huperzina A, hialuronano, hiantona, ácido hidnocárpico, hidralazina, hidrastina, hidrastinina, hidroclorotiazida, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, hidrocortisona, hidroflumetiazida, hidromorfona, hidroquinidina, hidroquinina, hidroquinona, hidróxido, hidroxocobalamina, hidroxianfetamina, hidroxicloroquina, hidroxidiona, hidroxietil éter, hidroxinaftoato, hidroxipetidina, hidroxifenamato, hidroxipropil celulose, hidroxiestilbamidina, hidroxitetracaína, hidroxizina, Hylan G-F 20, himecromona, hiosciamina, hipericina, IACFT, ácido ibandrônico, ibopamina, ibopamina, Ibritu-

momabe, ibrolipim, ibudilaste, Ibufenaco, ibuprofeno, ibuprofeno piconol, ibuproxam, ibutilida, ICA-17043, icodextrina, idarrubicina, Idazoxano, IdB-1016, idebenona, IDN-5109, idoxifeno, idraparinux, idrocilamida, ifemprodil, ifosfamida, iguratimode, ilaprazol, ilomastate, iloperidona, iloprote trometamol, ILX23-7553, imatinibe, imidapril, salicilato de imidazol, imipenem, imipramina, N-Óxido de imipramina, imiquimode, imolamina, implitapida, improssulfano, inativado, inaperisona, incadronato, ácido incadrônico, indalpina, indanazolina, indapamida, indecainide, indeloxazina, indeloxazina, indenolol, indinavir, indiplona, indisetrona, indissulam, indobufeno, indocianina verde, indometacina, indoprofeno, indoramin, induclem, infliximabe, inibitor, inibidores, inosina pranobex, inositol, inositol niacinato, agonista inverso Mer, iobenguano, ácido iobenzâmico, iobitridol, ácido iocármico, ácido iocetâmico, iodamida, iodeto, iodo, iodipamida, iodixanol, ácido iodoalfiônico, iodocloridroxiquina, iodoforme, iodopiracete, iodopirrol, iodoquinol, iodosubgalato, iofetamina 123I, ácido ioglicâmico, iohexol, ácido iomeglâmico, iomeprol, iopamidol, ácido iopanoico, iopentol, iofendilato, ácido iofenólico, iopromida, ácido ioprônico, iopidol, iopidona, ácido iotalâmico, iotrolano, ioversol, ácido ioxáglico, ioxilano, IP-751, ipidacrina, IPL-576092, ipodato, iponiazida, ipratrópio, ipratrópio, brometo de ipratrópio, iprazocromo, ipriflavona, iprindol, iproclozida, ipsapirona, irbesartana, IRFI-042, IRFI-165, iridomirmecina, irindalona, irinotecana, irofulveno, sorbitex de ferro, irsogladina, IS-741, isaglitazona, ISAtx-247, isbogrel, isepamicina, isoaminila, isobutil p-aminobenzoato, isconazol, isoetarina, isofloxitepina, isoflurano, isofluorato, isoladol, isometadona, isometepteno, isoniazida, isonixina, isoprometazina, iodeto de isopropamida, álcool isopropílico, isopropil unoprostona, isoproterenol, isosorbeto, dinitrato de isosorbeto, mononitrato de isosorbeto, isotipendila, isotretinoína, isovalerila, isoxepaco, isoxicam, isoxsuprina, isradipina, israpafante, ISV-403, itasetrona, ITF-282, itoprida,

itraconazol, itramina, itriglumida, iturelix, ivabradina, ixabepilona, J-104132, J-107088, J-113397, Janex-1, josamicina, JTV-519, K-777, ácido caínico, calimato, calidina, KB-130015, KCB-328, cebuzona, cetamina, cetanserina, cetazolam, cetoxal, cetobemidona, cetoconazol, cetoprofeno, cetorolaco, cetorolaco, cetotifeno, celina, cinetina, KNI-272, KP-103, KP-157, KP-544, KRN-5500, KT-136, KUL-7211, KW-2170, KW-6002, KW-7158, L-365260, L-5-hidróxi-triptofano, L-745337, L-758298, L-826141, labetalol, lacidipina, ácido láctico, lactitol, lactulose, lafutidina, lamifibano, lamivudina, lamotrigina, landiolol, lanicemina, laniquidar, lanoconazol, lanoteplase, lanreotida, lansoprazol, carbonato de lantânio, lapatinibe, laquinimode, lasofoxifeno, latamoxefe, latanoprost, lauroguadina, acetato de laurólíneo, lawsona, LAX-111, lazabemida, LB-30057, L-cisteína, lefetamina, leflunomida, leflunomida, leiopirrol, lenampicilina, lentinano, lepirrudina, lercanidipina, lerisetrona, lesopitrona, letepirim, letosteína, letrozol, leucocianidina, leuproli- da, acetato de leuprolida, leuprorrelina, levalorfano, levaminsol, levromacalim, levetiracetam, levobetaxolol, levobunolol, levobupivacaína, levocabastina, levocetirizina, levodopa, levodropropizina, levofloxacino, acetato de levometadil, levomoprolol, levonorgestrel, levofacetoperano, levopropoxifeno, levorfanol, levosimendano, levosulprida, levotiroxina, levovirina, lexidronam, lexipafante, LF-15-0195, LF-16-0687, LGD-1550, LH, LH-RH, liarozote, licofelona, licostinel, lidadronato, lidamidina, lidocaína, lidofenina, lidoflazina, limaproste, lincomicina, lindano, linezolida, ácido linoleico, ácido linolênico, liotironina, lipase, lipo-dexametasona, lipo-flurbiprofeno, Lipogel HA, LiquiVent, liranaftato, lisinopril, lisofilina, lisurida, lítio, citrato de lítio, lixivaptano, LJP-1082, LLUAlpha, LMP-160, LMP-420, loanzapina, lobaplatina, lobelina, lobenzarite, Iodoxamida, lofentanil, lofepramina, lofexidina, loflucarbano, lomefloxacino, lomerizina, lomifilina, lomustina, lonafarnibe, lonapaleno, lonazolaco, lonidamina, loperamida, óxido de loperamida, lopera-

zolam, loproinona, loracarbefe, lorajmina, loratadina, lorazepam, lorca-  
nida, lormetazepam, lornoxicam, losartana, loteprednol, lotrafibano,  
lovastatina, loxapina, loxiglumida, loxoprofeno, Lu-35-138, lubeluzol,  
lubiprostona, lucantona, lucantona, lumefantrina, lumiracoxibe, lurtote-  
cana, texafirina de lutécio, LV-216, LX-104, LY-156735, LY-293111,  
LY-293558, LY-355703, liapolato, limeciclina, linestrenol, lipressina,  
acetilsalicilato de lisina, salicilato de lisina, lisofosfolipídeos, M-40403,  
mabuprofeno, mabuterol, fator estimulador de colônia de macrófago,  
MADU, mafenida, mafosfamida, magaldrato, magenta I, magnésio,  
carbonato de magnésio, cloreto de magnésio, citrato de magnésio, gli-  
conato de magnésio, lactato de magnésio, salicilato de magnésio, ma-  
litiona, malotilato, ácido mandélico, isoamila de ácido mandélico,  
mangafodipir, manidipina, manomustina, fosfato de manose-6, mapro-  
tilina, maribavir, marimastate, maxacalcitol, mazindol, mazipredona,  
MC-5723, MCC-478, MCI-154, acetato de m-cresila, MDAM, MDI-101,  
MDI-403, MDL-100907, mebendazol, mebeverina, mebhidrolina, me-  
brofenina, mebutamato, mecamilamina, mecloretamina, óxido de me-  
cloretamina, mecilinam, meclizina, meclociclina, meclofenamato, ácido  
meclofenâmico, meclofenoxato, mecloqualona, mecisteína, medaze-  
pam, medifoxamina, medrogestona, ácido medrônico, medroxiproges-  
terona, medrisona, ácido mefenâmico, mefenorex, mefexamida, meflo-  
quina, mefrusida, megestrol, meglumina, meglutol, melagatranol, ago-  
nista de melanocortina-4, melarsoprol, melengestrol, melevodopa, me-  
linamida, melitraceno, meloxicam, melperona, melfalana, meluadrina,  
memantina, MEN-10700, MEN-10755, menadiol, menadiona, menado-  
xima, membutona, menogaril, MENT, mentol, valerato de mentila,  
meobentina, meparfinol, mepartricina, mepazina, brometo de mepen-  
zolato, meperidina, mefenesina, mefenoxalona, mefentermina, mefeni-  
toína, mefobarbital, mepindolol, mepitiostano, mepivacaína, mepixan-  
ox, meprednisona, meprobamato, meproscilarina, meptazinol, mequi-

tazina, meraleína, meralurida, merbromina, mercaptomerina, ácido mercumalílico, oleato mercúrico, oxicianeto de mercúrico, merimepodibe, meropenem, mersalila, mertiatida, mesalamina, mesalazina, mesna, mesoridazina, mestanolona, mesterolona, mestranol, mesulfeno, metaclazepam, metampicilina, metapramina, metaproterenol, metaraminol, metazocina, metergolina, metformina, metacolina, metaciclina, metadona, metafurileno, metanfetamina, metandriol, metandrostenolona, metantelina, metapirileno, metaqualona, metarbital, metazolamida, metdilazina, metenamina, metenolona, metestrol, metetoína, metecilina, metimazol, metiodal, ácido metiônico, metionina, metisazona, metitural, metixeno, metocarbamol, metohexital, metotrexato, metotrimепrazina, metoxamina, metoxsalen, metoxicinnamato, metoxiflurano, metoxifenamina, metoxipromazina, metscopolamina, metsuximida, meticlo-tiazida, azul de metila, metil nicotinato, metil propil éter, metil salicilato, metil terc-butil éter, cloreto de metilbenzetônio, metilbromida, metilco-balamina, metildopa, azul de metileno, metilergonovina, metilhexano-amida, metilfenidato, metilprednisolona, metilprednisolona, metilpred-nisolona, metiltiouracila, metiltrienolona, metiprilona, metissergida, áci-do metiazínico, metipranolol, metoclopramida, iodeto de metocurina, metofenazato, metolazona, metopimazina, metopona, metoprolol, me-tralindol, metrizamida, ácido metrizoico, metrom s, metirapona, metiro-sina, mexazolam, mexenona, mexiletina, mezlocilina, MFH-244, mian-serina, mibefradil, miboplatina, micafungina, miconazol, micronicina, midaxifilina, midazolam, midecamicina, acetato de midecamicina, mi-desteína, midodrina, midostaurina, mifepristona, miglitol, miglustate, mildronato, milnaciprano, miloxacino, milrinona, miltefosina, minaprina, minociclina, ácido minodrônico, minoxidil, miocamicina, mirtazapina, misoprostol, mitencinal, mitiglinida, mitobronitol, mitoguazona, mitolac-tol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mitoxantrona, MIV-210, miva-cúrio, mivazerol, mizolastina, mizoribina, MKC-733, MLN-519, MLN-

576, moclobemida, modafinil, moexipril, mofaroteno, mofebutazona, mofegilina, mofetil, mofezolaco, MOL-6131, molindona, molsidomina, mometasona, monatepil, monobenzona, monoetanolamina, monolaurina, monoterpene dióis, montelucaste, monteplase, moperona, mopidamol, moprolool, moracizina, morazona, moricizina, moroxidina, morfazinamida, morfina, morfina-6-glicuronida, mosapramina, mosaprida, motexafina, motretinida, moveltipril, moxalactam, moxastina, moxaverina, moxestrol, moxifloxacino, moxisilito, moxonidina, M-PGA, MPI-5010, MPI-5020, MPL, MRS-1754, MS-209, MS-275, MS-325, MS-377, mupirocina, muscarina, muzolimina, MX-1013, micofenolato, ácido micofenólico, mirofina, N-(hidroximetil)-nicotinamida, N,N,N',N'-tetraetilftalamida, N-[4-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]butil]naftaleno-2-carboxamida, N2-formil-sulfisomidina, N4-sulfanililsulfanilamida, N4-β-D-glicosilsulfanilamida, nabilona, nabumetona, N-acetilcisteína, N-acetilmetionina, nadifloxacino, nadolol, nadoxolol, nafamostat, nafarelina, nafcilina, nafronila, naftidofurila, naftifina, naftopidil, nalbufina, ácido nalidíxico, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, NAMI, naminidil, nandrolona, napadisilato, nafazolina, naftaleno, naproxeno, betainato de naproxeno, naratriptano, narceína, narcobarbital, natamicina, nateglinida, N-butildeóxi-nojirimicina, Brometo de N-butilscolopamônio, NC-503, NC-531, NCX-1000, NCX-4016, NCX-456, NCX-950, n-docosanol, NE-100, nealbarbital, nebivolol, nebstinel, nebracetam, nedaplatina, nedocromil, nefazodona, nefiracetam, nefopam, negamicina, nelfinavir, nemonaprida, neostigmina, nepadutante, neramexano, ácido neridrônico, neriifolina, N-etilanfetamina, neticonazol, netilmicina, nevirapina, NGD-98-2, nialamida, niaprazina, nicametato, nicaravono, nicardipina, nicergolina, niceritrol, niclosamida, nicoclonato, nicofuranose, nicomol, nicomorfin, nicorandil, nicotinamida, nicotina, ácido nicotínico, benzil éster de ácido nicotínico, álcool nicotinílico, nifedipina, nifecalante, nifenalol, ácido niflúmico, nifuratel,



nifurfolina, nifuroxazida, nifuroxima, nifurpirinol, nifurprazina, nifurtimox, nifurtoinol, nifurzida, NIK-254, nicetamida, nilutamida, nilvadipina, nimesulida, nimetazepam, nimodipina, nimorazol, nimustina, ninopterina, NIP-142, NIP-531, niperotidina, nipradilol, niridazol, nisoldipina, nitazoxanida, nitisinona, nitracrina, nitrazepam, nitrendipina, nitroflurbiprofeno, nitrofurantoína, nitrofurazona, nitroglicerina, nitromersol, nitronaproxeno, nitroxazepina, nitroxolina, nizatidina, nizofenona, NM-3, NM-702, N-metilefedrina, N-metilepinefrina, N-metilglicamina, NN-414, NNC-05-1869, nobel, nogalamicina, nolatrexede, nolomirol, nolpitântom, nomegestrol, nomifensina, noprilsulfamida, norboletona, nordazepam, nordefrina, ácido nordi-hidroguaiarético, norelgestromina, norepinefrina, noretandrolona, noretindrona, noretinodrel, norfenefrina, norfloxacino, norgesterona, norgestimato, norgestrel, norgestrienona, norlevorfanol, normetadona, normetandrona, normorfina, norfenazona, norpipanona, norpseudoefedrina, nortriptilina, norvinisterona, noscapina, novembichina, novobiocina, noxiptilina, noxitiolina, NS-1209, NS-1231, NS-126, NS-220, NS-2330, inibidores de NS5A, NS-7, NS-8, NSC-330507, NSC-619534, NSC-697726, N-sulfanilil-3,4-xilamida, nucleosídeos NU-6027, NV-07, NVP-SRA880, NW-1029, NXY-059, Nyli-drin, NZ-314, NZ-419, cloreto de obidoxima, OC-108, ocinaplona, octabenzona, octacaína, octamoxina, octaverina, octenidina, octodrina, octopamina, octotiamina, octreotídeo, octila, ofloxacino, oleandrina, ácido oleico, olmesartana - medoxomil, o-lodo-hipurato, olopatadina, ácido olpadrônico, olsalazina, oltipraz, OM-294DP, omacor, omapatrilato, omeprazol, omiloxetina, omoconazol, onapristona, ondansetrona, ONO-3403, ONO-4128, ONO-8815 Ly, ONT-093, OPC-14523, OPC-31260, OPC-51803, OPC-6535, opiniazida, analgésicos opioides, opipramol, orazamida, orazipona, Org-12962, Org-24448, oritavancina, orlistate, ormeloxifeno, ornidazol, ornipressina, ornitina, ornoprostil, ácido orótico, orfenadrina, ortocaína, osalmida, osanetante, osaterona,

oseltamivir, OSI-7836, OSI-7904, ospemifeno, brometo de otilônio, ouabaína, oxaceprol, oxacilina, oxaflozano, oxaliplatina, oxalit-C, oxamarina, oxametacina, oxamniquina, oxandrolona, oxantel, oxapropanio, oxaprozina, oxatomida, oxazepam, oxazolam, oxcarbazepina, oxeladina, oxendolona, oxetazaina, oxetorona, oxiconazol, ácido oxidrônico, ácido oxiniácico, oxiracetam, oxitrópio, oxolamina, ácido oxolinix, oxofenarsina, oxprenolol, oxibenzona, oxibutinina, oxicinchofeno, oxicodeona, oxigente, oximesterona, oximetazolina, oximetolona, oximetúria, oximorfona, oxipendila, oxipertina, oxifembutazona, oxifenciclimina, oxifenisatina, oxifenônio, oxipinocanfona, oxipurinol, oxitedrina, oxitetraciclina, ozagrel, ácido p-(benzilsulfonamido)-benzoico, P-100, P-1202, P32/98, PA-824, PACAP 38, pactitaxel, PADRE, pagoclona, inibidores de PAI, palindore, palivizumabe, palonosetrona, pamabrom, pamaquina, pamicogral, pamidronato, ácido p-aminobenzoico, ácido p-aminohipúrico, p-amino-propiofenona, ácido p-aminossalicílico, panavir, pancurônio, panipenem, pantetina, pantoprazol, ácido pantotênico, papaína, papaverina, paracetamol, paraflutizida, paraldeído, parametadiona, parametasona, paranilina, paratormônio, parecoxibe, paretóxicaína, pargilina, paricalcitol, paromomicina, paroxetina, paroxipropiona, parsalmida, patrin-2, pazinaclona, pazufloxacino, p-bromoacetanilida, PC-NSAIDs, PD-0166285, pecilocina, pefloxacino, pegvisomante, peletierina, pemetrexede, pemirolaste, pemolina, pempidina, PEN-203, penamecilina, penbutolol, penciclovir, penetamato, penfluridol, penicilamina, penicilina G, penicillina G Procaína, penicilina N, penicilina O, penicilina V, penimepiciclina, penntuss, pentaeritritol, pentaeritritol, pentaeritritol cloral, pentagastrina, pentagestrona, pentalito, pentamônio, pentamidina, pentazocina, pentetato, ácido pentético, pentetreotida, pentienato, pentifilina, pentigetida, pentisomida, pentobarbital, pentolínio, pentorex, pentosana, pentostatina, pentoxifilina, pentoxila, pentrinitrol, pentilenotetrazol, peplomicina, peptídeo, peptí-

deo, perazina, perfiromicina, perflubrona, perfosfamida, pergolida, perhexilina, periciazina, perifosina, álcool perilílico, perimetazina, perindopril, periodila, perisoxal, perlapina, permanganato, permetrina, perospirona, perfenazina, petróleo benzina, PH-10, fanquinona, farmacor, farmaprojetos no. 6362, farmaprojetos no. 4994, farmaprojetos no. 5325, farmaprojetos no. 5972, farmaprojetos no. 6446, farmaprojetos no. 6590, farmaprojetos no. 6656, farmaprojetos no. 6691, farmaprojetos no. 6743, farmaprojetos no. 6748, fenacaína, fenacemida, fenacetina, fenadoxona, fenalimal, fenamete, fenamida, fenazocina, fenazopiridina, fembutamida, fenciclidina, fendimetrazina, fenelzina, fenesterina, fenetarbital, feneticilina, feneturida, fenformina, fenglutarimida, fenindamina, fenindiona, feniprazina, feniramina, fenmetrazina, fenobarbital, fenobutodil, fenocol, fenocida, fenolftaleína, fenolphtalol, fenolsulfonftaleína, fenol-tetracloroftaleína, fenoperidina, fenosulfazol, fenoxibenzamina, fenoxipropazina, femprobamato, femprocumona, fenserina, fensuximida, fentermina, fentetiotaleína, fentolamina, acetil-salicilato de fenila, aminossalicilato de fenila, salicilato de fenila, fenilbutazona, fenilefrina, feniletanolamina, fenilmercúrio, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenilpropanolamina, fenilpropil-metilamina, feniltoloxamina, feniramidol, fenitoína, fetenilato, floroglucinol, folcodina, foledrina, foramida, fosfato, fosfato, fosfocreatina, fosfocisteamina, fosforilcolina, ftalilsulfatiazol, ftalissulfacetamida, p-hidroxiefedrina, filoquinona, fisoligmina, ácido fítico, PI-88, piberalina, piboserode, picilorex, picloxidina, picoperina, picossulfato, picotamida, picumaste, pidotimode, pifarina, picetoprofeno, pildralazina, pilocarpina, piloplex, pilsicainida, pimeclona, pimecrolimus, pimefilina, pimilproste, piminodina, pimobendano, pimozida, pinacidil, pinavério, pinazepam, pindolol, pioglitazona, pipaciclina, pipamazina, pipamperona, pipazetato, pipebuzona, pipecúrio, pipecurônio, ácido pipemídico, brometo de pipenzolato, piperacetazina, piperacilina, adipato de piperazina, piperidiona, piperidolato,

piperilato, análogos de piperina, piperocaína, piperonal, piperoxano, piperilona, pipobromano, pipossulfano, pipotiazina, pipoxolano, pipradrol, piprozolina, piracetam, pirarrubicina, pirazolaco, pirbuterol, pirenóxina, pirenzepina, piretanida, pirfenidona, piribedil, piridocaína, pirifibrato, piritramida, piritrexim, pirlindol, pirmenol, piroctona, piroheptina, ácido piromídico, piroxicam, piroxicam betadex, cinamato de piroxicam, pirozadil, pirprofeno, pitavastatina, pivagabina, pivaloiloximetila, pivalilbenzidrazina, pivampicilina, pivampicilina/pivmecilinam, pivcefalexina, pivmecilinam, pixantrona, pizotifeno, pizotilina, PKI-166, p-lactofenetídeo, plafibrida, ativador de plasminogênio, plasmocida, platonina, plaunotol, PLD-118, PLD-147, pleconaril, plicamicina, p-metildifenidramina, PMS-601, Pneumococcal, PNU-288034, podofilotoxina, polaprezinco, metilsulfato de poldina, policresuleno, polidexida, polidocanol, vacina poliovírus, inibidores de poli-ADPRT, poliestradiol, polifenona E, politiazida, porfímero, posaconazol, posatirrelina, potássio, potássio, cloreto de potássio, gliconato de potássio, p-aminobenzoato de potássio, povidona, povidona-iodo, PP-117, PR-2699, PR-608, practolol, prajmalina, pralidoxima, pralnacasano, pramipexol, pramiracetam, pramiverina, pranlintídeo, pramoxina, pranidipina, pranlucaste, pranoprofeno, prasterona, prazosartana, pravastatina, prazepam, praziquantel, prazosina, prednicarbato, prednimustina, prednisolona, dietilaminoacetato de prednisolona 21, prednisolona farnesil, prednisolona sódica, prednisona, prednival, prednilideno, pregabalina, pregnan-3 $\alpha$ -ol-20-ona, premarina + trimegestona, prenalterol, prenoxidiazina, prenilamina, prezatida, pridinol, prifínio, prilocaína, primamina, primidona, prinomastate, PRO-2000, probenecida, probucol, procainamida, procaína, procarbazona, procaterol, proclorperazina, procodazol, prociclidina, procimato, prodipina, proflavina, progabida, progesterona, proglumetacina, proglumida, proheptazina, prolactina, prolintano, prolônio, promazina, promedol, promegestona, promestrie-

no, prometazina, pronetalol, propacetamol, propafenona, propagermânio, propalilonal, propamidina, propano-1,2-diol, propanidida, propantelina, proparacaína, propatila, propenidazol, propentofilina, propicilina, propiomazina, ácido propiônico, propionil l-carnitina, propipocaína, propiram, propiverina, propizepina, propofol, propoxicaína, propoxifeno, propranolol, propilhexedrina, propiliodona, propiltiouracila, propifenazona, proquazona, proscilaridina, prostaciclina, prostaglandina E1, prostaglandina E2, prostaglandina F2 $\alpha$ , prossultiamina, proteína C, proteobromo, protipendila, protiofato, protionamida, ácido protizínico, protoanemonin, protoclol, protoporfirina IX, protriptilina, pró-urocinase, proxazol, proxetila, proxibarbal, proxigermânio, proxifilina, prozapina, prucaloprida, prulifloxacino, pseudococaína, pseudoefedrina, pseudoefedrina, pseudoefedrina + triprolidina, psilocibina, PSK-3841, p-sulfanilil-benzilamina, PT-141, pteropterin, puromicina, PX-12, pirantel, pirazinamida, carbamato de piridinol, piridostigmina, fosfato de piridoxal 5, piridoxina, pirilamina, pirimetamina, pirinolina, pirissuccideanol, piritona, piritildiona, piritinol, pirocatecol, pirogadol, pironaridina, pirofosfato, pirovalerona, piroxilina, pirrobutamina, pirrocaína, pirrolntrina, pamoato de pirvínio, quazepam, quercetina, quetiapina, quinacilina, quinacrina, quinagolida, quinapril, quinaprilato, quinapiramina, quimbolona, quinestradiol, quinestrol, quinetazona, quinfamida, quinidina, quinina, quinocida, quinupramina, quinupristina, R-107500, R-667, rabeprazol, racecadotril, racemetorfano, raloxifeno, raltitrexede, ramatrobana, ramifenazona, ramipril, ramosetrona, projeto Ramot No. 1097, ranimustina, ranitidina, bismuto de ranitidina, ranolazina, rampirase, rapacurônio, rasagilina, raubasina, ravuconazol, raxofelaste, razoxano, RC-529, rebamipida, rebimastate, reboxetima, remacemida, remifentanil, reminetante, remoxiprida, renzaprida, repaglinida, sal de repertaxim L-lisina, repinotano, repirinaste, reposal, reproterol, rescimetol, rescinamina, reserpilina, reserpina, resibufogenina, resiquimo-

de, resorcinol, reteplase, retigabina, ácido retinoico, revimide, R-flurbiprofeno, rho (D) imune, inibidores de rho-kinase, ribavirina, riboflavina, ribostamicina, ácido ricinoleico, ridogrel, rifabutina, rifalazil, rifametano, rifamida, rifampicina + trimetoprim, rifampina, rifamicina SV, rifapentina, rifaximina, rifaximina creme, rilmazafona, rilmenidina, riluzol, rimantadina, rimazólio, rimexolona, rimiterol, rimonabante, riodoxol, rioprostil, risedronato, ácido risedrônico, risperidona, ritanserina, ritipenem, ritodrina, ritonavir, rituximabe, rivastigmina, rizatriptano, RJR-2403, RNA Stealth, Ro-0094889, Ro-61-1790, rociverina, rocurônio, rofecoxibe, roflumilaste, rocitamicina, rolipram, rolitetraciclina, romurtida, ronifibrato, ropinirol, ropivacaína, roquinimex, rosaprostol, rosaramicina, rosa bengal, rosiglitazona, rosoxacino, rostaporfina, rosuvastatina, rotigotina, rotraxato, roxarsona, roxatidina, roxifibana, roxindol, roxitromicina, RPR-109881A, RPR-130401, R-roscovitina, RS-0406, RSR-13, rubijervina, rubitecana, ruboxiestaurina, rufinamida, rufloxacino, rupatadina, rutina, RWJ-54428, S-0139, S-15535, S-18886, S-34730, S-3578, S-36496, S-36527, S-5751, S-8510, S-8921, sabcomelina, sabeluzol, S-adenosilmetionina, safinamida, salacetamida, salazosulfadimidina, salbutamol, salicina, álcool salicílico, salicilamida, ácido salicilamida O-acético, salicilanilida, ácido salicílico, ácido salicil-silfúrico, salinazid, salmeterol, salsalato, salverina, samário <sup>153</sup>Sm, sampatrilato, sanciclina, saperconazol, sapropterina, saquinavir, saralasin, saredutante, saredutante, sarizotana, sarizotana, sarpogrelato, sarpogrelato, satigrel, satigrel, satraplatina, satraplatina, satumomabe, satumomabe, SB-237376, SB-237376, SB-238039, SB-238039, SB-277011, SB-277011, escarlete vermelho, SCH-00013, SCH-00013, Sch-23863, Sch-23863, Sch-57790, Sch-63390, escilarrenina, escopolamina, escopolamina, N-óxido de escopolamina, tecnologia SCS, secalciferol, secnidazol, secobarbital, selegilina, selenometionina, sematidil, semotiadil, seocalcitol, sepimostate, seratrodaste, sertaconazol,

sertaconazol, sertindol, sertindol, sertralina, sertralina, sestamibi, setastina, setastina, sevelâmero, sevelâmero, sevoflurano, sevoflurano, SG-210, sibutramina, sicanina, sildenafil, silodosina, silprostona, lactato de prata, picrato de de prata, sulfadiazina de prata, simetrida, sinfibrato, sinvastatina, sincalida, brometo de sintrópio, sisomicina, sitafloxacino, sitamaquina, sitaxsentana, sivelestate, SJA-6017, SL-65-1498, SLV-306, SLV-308, Sm153 lexicidronam, S-metilmationina, SMP-300, SN-38, SNAP-7941, SOA-132, soblidotina, sobrerol, sobuzoxano, arsanilato de sódio, arsfenamina de sódio, cloreto de sódio, dibunato de sódio, folato de sódio, formaldeídossulfoxilato de sódio, hialuronato de sódio, iodometamato de sódio, nitrito de sódio, nitroprussida de sódio, oxibato de sódio, fenol-sulfonato de sódio, fenilbutirato de sódio, fosfato de sódio, prasterona sulfato de sódio, propionato de sódio, salicilato de sódio, tetradecil sulfato de sódio, sofalcona, solassulfona, solifenacina, sorbinicato, sorbitol, sorivudina, sotalol, soterenol, ácido soziodólico, ácido espaglúmico, esparfloxacino, esparteína, SPA-S-843, espasmolitol, SPD-754, espectinomicina, SPI-339, espiperona, espirapril, espirogermanio, espirolactona, SR-121463, SR-144190, SR-146131, SR-271425, SR-27897, SR-31747, SR-58611, SS732, SS-750, SSR-149415, SSR-180575, SSR-181507, SSR-591813, SST-101, SSY-726, ST-200, estaquifilina, estalimicina, estampidina, estansoso, estansoporquina, estanolona, estanozolol, *staph aureus ther*, inibidores de STAT4, estavudina, estembolona, estepronim, estibocaptato, estibofeno, estilbamidina, estiripentol, estreptodornase, estreptomicina, estreptonicozida, estreptonigrina, estreptozocina, ranelato de estrôncio, cloreto de estrôncio-89, sucímero, succinimida, succinilcolina, succinilcolina, succinilsulfatiazol, succisulfona, suclofenida, sucralfato, sufentanil, sulbactam, sulbactam + ampicilina, sulbenicilina, sulbentina, sulbutiamina, sulconazol, suleptanato, sulesomabe, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfaclorpiridazina, sulfacrisoidina, sulfacitina, sulfadia-

zina, sulfadicramida, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaetidol, sulfaguanidina, sulfaguanol, sulfaleno, ácido sulfalóxico, sulfamerazina, sulfâmetro, sulfametazina, sulfametizol, sulfametomidina, sulfametoxazol, sulfametoxipirazina, sulfametoxipiridazina, sulfametrol, sulfamidocri-soidina, sulfamoxol, sulfanilamida, ácido sulfanílico, sulfanililureia, sulfaperina, sulfafenazol, sulfaproxilina, sulfapirazina, sulfapiridina, sulfar-sida, sulfarsfenamina, sulfassalazina, sulfasomizol, sulfasimazina, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfinalol, sulfimpirazona, sulfiram, sulfisomidina, sulfisoxazol, sulfobromoftaleína, sulfonetilmetano, sulfoniazida, ácido sulfônico, sulfonmetano, sulforidazina, sulfoxona, sulindaco, sulisatina, sulisobenzona, sulmarina, sulmazol, suloctidila, sulfano azeul, sulpirida, sultamicilina, sultiame, sultoprida, ácido sultosílico, sumanirol, sumatriptano, SUN-N8075, suplataste, suprofeno, suramina, tensoativo TA, suriclona, suxibuzona, SYM-1010, SYM-2081, SYM-2207, sinclo-seno, Syn-1253, Syn-2190, Syn-2869, sinefrina, sirosingopina, T-1095, T-1249, T-3912, T-588, T-67, T-82, TA-2005, TA-2005, TA-993, tabi-morrelina, tacalcitol, tacedinalina, tacrina, tacrolimus, tadalafil, tafeno-quina, tafluposida, TAK-375, TAK-427, TAK-559, taka-diastrase, talam-panel, talampicilina, talaporfina, talastina, talbutal, talinolol, talipexol, talnetante, talniflumato, taltirrelina, tamoxifeno, tansulosina, tandospi-rona, tanoforme, taprosteno, tariquidar, TAS-103, tasosartana, ácido taurocólico, taurolidina, tazanolaste, tazaroteno, tazobactam, tazobac-tam + piperacilina, TBC-3711, TCH-346, tebipenem, teboroxima, teca-denosona, tecastemizol, Tecnécio <sup>99</sup>Tc, teclotiazida, teclozan, tedisa-mil, teflurano, tegafur, tegafur + uracila, tegaserode, teicoplanina, telbi-vudina, telenzepina, telitromicina, telmesteína, telmisartana, inibidores de telomerase, temazepam, temiverina, temocapril, temocilina, temo-porfina, temozolomida, tenatoprazol, tenecteplase, tenidape, teniposí-deo, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenonitrozol, tenoxicam, ácido tenu-azônico, teprenona, terazosina, terbinafina, terbutalina, terconazol, ter-



fenadina, tergurida, terlipressina, terodilina, terofenamato, terpina, ter-  
talolol, álcool terc-pentílico, tesaglitazar, tesmilifeno, testolactona, tes-  
tosterona, tetrabamato, tetrabarbital, tetrabenazina, tetracaína, te-  
tracloroetileno, tetracina, tetraciclina, tetrahydrozolina, tetrândrina, te-  
trantoína, tetrazepam, tetrofosmina, tetroxoprim, Tevenel®, tezacitabi-  
na, tezosentana, talidomida, tenaldina, tenildiamina, teobromo, teofi-  
brato, teofilina, tiabendazol, tiacetazona, tiacinsarina, tialbarbital, tiami-  
na, tiamiprina, tianfenicol, tiamilal, tiazesim, tiazinâmio, tiazolinobuta-  
zona, tiazolsulfona, tibenzazolina, tiemalate, tietilperazina, timerfonato,  
timerosal, tiobarbital, tiobutabarbital, tiocarbamizina, tiocarbarsona, tio-  
colchicina, tiocresol, ácido tióctico, tioglicerol, tioguanina, tioimrag, ti-  
opental, tiosforamida, tiopropazato, tioproperazina, tioridazina, tios-  
sulfato, tiotixeno, tiovir, tifenamil, tiram, tonzilamina, tozalinona, trom-  
boplastina, turfil nicotinato, timectacina, timol, timopentina, timil N-  
isoamilcarbamato, ácido tiroprópico, tiroxina, tiadenol, tiagabina, tia-  
menidina, tianeptina, tiaprida, ácido tiaprofênico, tiaramida, tiazofurina,  
tibeônio, tibolona, ticarcilina, ticlopidina, tocrinafeno, tiemônio, tige-  
ciclina, tigemonam, tigloidina, tilidina, tilisolol, tilmacoxibe, ácido tiludrô-  
nico, timentina, timepídio, timiperona, timolol, timonácico, etil etiopur-  
purina de estanho, tinazolina, tinidazol, tinoridina, tiocarlida, tiocloma-  
rol, tioconazol, tiopronina, tiotrópio, tioxolona, tipepidina, tipifarnibe,  
tipranavir, tiquizium, tirapazamina, tiratricol, tirilazade, tirofibano, tiro-  
pramida, sulfato de titânio, tiuxetano, tixocortol, tizanidina, TLK-199,  
TLK-286, análogo de TNF-β, TNP-470, TO-186, tobramicina, tocinida,  
tocanfila, tocladesina, tocorretinato, todralazina, tofenacina, tofimidate,  
tofisopam, tolazamida, tolazolina, tolbutamida, tolcapona, tolciclato,  
tolciclâmida, tolevâmero, ácido tolfenâmico, tolindato, toliprolol, tolme-  
tina, tolnaftato, tolonidina, tolônio, toloxatona, tolperisona, tolpropami-  
na, tolrestate, tolserina, tolterodina, tolvaptano, tolicaína, topiramato,  
topoisomerase, topotecana, torasemida, torcetapibe, torcitabina, tore-

mifeno, torsemida, tositumomabe, tossulfloxacino, tramadol, tramazolina, trandolapril, ácido tranexâmico, tranilaste, ácido trans-retinoico, tranilcipromina, trapidil, trastuzumabe, travoprost, traxanox, traxoprodil, trazodona, tremacanha, trembolona, trengestona, treossulfano, trepibutona, treprostinol, tretinoína, tretoquinol, TRH, TRI-50b, triacetina, triancinolona, triancinolona, triancinolona, triancinolona acetona, triantereno, triapina, triaziquona, triazolam, tribenosídeo, tribromofenato, triclorfona, triclorometiazida, triclorometina, tricloroetileno, triclobisônio, triclocarbana, triclofenol piperazina, triclofos, triclosana, tricromila, iodeto de tridihexetila, trientina, trietanolamina, trietenomelamina, trifluoperazina, trifluperidol, triflupromazina, trifluridina, triflusal, triflutato, trihexifenidila, trimazosina, trimebutina, trimecaína, trimeprazina, trimetazidina, trimetadiona, trimetafano, trimetobenzamida, trimetoprim, trimetozina, trimetrexato, trimipramina, trimoprostil, triolstano, trioxsaleno, tripamida, triparanol, tripelenamina, triprolidina, triptorrelina, tritiozina, tritoqualina, TRK-530, TRK-820, troclosenol, trofosfamida, troglitazona, troleandomicina, trolnitrato, tromantadina, trometamol, trometamol, trometamina, trometamina, tropacina, tropesina, tropicamida, tropina, tropisetrona, trospectomicina, tróspio, trovafloxacino, troxacitabina, troxerrutina, troxipida, vermelho tripano, triparsamida, triptofano, TSH, TSN-09, TU-2100, tuaminoheptano, tubercidina, cloreto de tubocurarina, tulobuterol, TV-3326, TY-11223, TY-12533, TYB-3215, tibamato, tiloxapol, timazolina, tiramina, tiropanoato, ubenimex, ufenamato, ácido undecilênico, unoprostona, UR-8880, mostarda de uracila, uralit-U, urapidila, ureia, uredepa, uretano, 5'-trifosfato de uridina, urinastatina, ácido ursodesoxicólico, ursodiol, ushercell, uzarina, vacina, Vacina contra Difteria, Vacina Polivalente, valaciclovir, valdecoxibe, valdetamida, valetamato, valganciclovir, valnoctamida, valomaciclovir, valproato, ácido valproico, valpromida, valrocemida, valrubicina, valsartana, valsopodar, vardenafil, varespladibe, vírus da varicela, vatani-

dipina, VEA, vecurônio, velnacrina, venlafaxina, veraliprida, verapamil, verteporfina, vesnarinona, vetrabutina, VF-233, VI-0134, vidarabina, vigabatrina, vilazodona, viloxazina, viminol, vimbarbital, vimblastina, vimburnina, vincamina, vinconato, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vimpocetina, vinil éter, vinilbital, viquidil, viridina, visnadina, vitamina A, vitamina B12, vitamina C, vitamina D2, vitamina D3, vitamina K5, vitaminas prenatais, antagonistas de VLA-4, VNP-4010M, voglibose, voriconazol, vorozol, VUF-K-8788, warfarina, WF-10, WMC-79, matriz de cicatrização de ferimento, WP-170, xaliprodeno, xamoterol, xanomelina, niacinato de xantinol, xemilofibano, xembucina, xibonolol, xibornol, ximelagatrana, ximoprofeno, xipamida, xorfanol, XR-5118, XR-5944, xilometazolina, xilose, YH-1885, YM-511, YM-598, yohimbina, YT-146, Z-321, Z-335, zafirlucaste, zalcitabina, zaldarida, zaleplona, zaltoprofeno, zanamivir, zanapezil, zatebradina, ZD-0473, ZD-0947, ZD-6126, ZD-9331, zebularina, zelandopam, zenarestate, ziconotida, zidovudina, zileutona, zimeldina, acetato de zinco, acexamato de zinco, ibuprofenato de zinco, p-fenolsulfonato de zinco, salicilato de zinco, zinostatina, estimalâmero de zinostatina, zipeprol, ziprasidona, zofenopril, zofempril + HCTZ, ácido zoledrônico, zolimidina, zolmitriptano, zolpidem, zomepiraco, zonampanel, zoniporida, zonisamida, zopiclona, zopolrestate, zorrubicina, zosuquidar, zotepina, ZP-123, Z-tamoxifeno, zuclopentixol,  $\alpha$ 1-antitripsina,  $\alpha$ -bisabolol,  $\alpha$ -cloralose, álcool  $\alpha$ -etilbenzílico, fosfato de  $\alpha$ -glicose-1,  $\alpha$ -fenilbutiramida,  $\alpha$ -santonina,  $\alpha$ -terpineol,  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -aletina,  $\beta$ -benzalbutiramida,  $\beta$ -caroteno,  $\beta$ -eucaína,  $\beta$ -propiolactona,  $\beta$ -sitosterol, ácido  $\gamma$ -aminobutírico,  $\gamma$ -hidroxibutirato, ácido  $\gamma$ -linolênico, ácido  $\delta$ -aminolevulínico,  $\epsilon$ -acetamidocaproico, e ácido  $\epsilon$ -aminocaproico. Veja, também, Patente U.S. 7.927.613, que está incorporada aqui por referência em sua totalidade. Outros coformadores farmacologicamente aceitáveis incluem aqueles delineados nas listas de “Generally Regar-

ded as Safe” (“GRAS”) e/ou de US FDA “Everything Added to Food in the United States” (“EAFUS”).

[00112] Em algumas modalidades, pelo menos um dentre um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) é(são) niclosamida ou um sal farmacêuticamente aceitável ou hidrato do mesmo; ou um análogo de niclosamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou hidrato do mesmo. Em algumas destas modalidades, pelo menos um dentre um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) pode(m) ser um composto tendo qualquer uma das fórmulas (I), (XVIII)-(XXV), e XXVII, por exemplo, a fórmula XXIV ou XXV; ou qualquer um dos compostos delineados acima. Em certas destas modalidades, pelo menos um dentre um ou mais coformador(es) farmacêuticamente aceitável(eis) pode(m) ser um análogo de niclosamida tendo qualquer uma das fórmulas (I), (XVIII)-(XXV), e XXVII, por exemplo, a fórmula XXIV ou XXV; ou XXVI; ou qualquer um dos compostos especificamente delineados acima. Em certas destas modalidades, a entidade química pode ser uma niclosamida ou um sal farmacêuticamente aceitável ou hidrato do mesmo (por exemplo, niclosamida).

### ***Combinações Não Limitantes***

[00113] Em algumas modalidades, o cocrystal inclui **(i)** niclosamida ou um análogo de niclosamida; e **(ii)** um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato de niclosamida; ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato de um análogo de niclosamida.

[00114] Em algumas modalidades, o cocrystal inclui **(i)** niclosamida; e **(ii)** um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato de niclosamida; ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato de niclosamida de um análogo de niclosamida.

[00115] Em algumas modalidades, o cocrystal inclui **(i)** niclosamida ou um análogo de niclosamida; e **(ii)** um API secundário.

[00116] Em algumas modalidades, o cocrystal inclui **(i)** um sal far-

maceuticamente aceitável e/ou hidrato de niclosamida; ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato de niclosamida de um análogo de niclosamida; e **(ii)** um API secundário.

[00117] Em algumas modalidades, o cocrystal inclui **(i)** niclosamida; e **(ii)** um API secundário.

[00118] Em algumas modalidades, o cocrystal inclui **(i)** um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato de niclosamida; ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato de niclosamida de um análogo de niclosamida; e **(ii)** um aminoácido (por exemplo, prolina, por exemplo, D-prolina, ou L-prolina, ou prolina racêmica).

[00119] Em algumas modalidades, o cocrystal inclui **(i)** niclosamida; e **(ii)** um aminoácido (por exemplo, prolina, por exemplo, D-prolina, ou L-prolina, ou prolina racêmica).

[00120] Em algumas modalidades, o cocrystal inclui **(i)** um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato de niclosamida; ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato de niclosamida de um análogo de niclosamida; e **(ii)** uma heteroarila de 5-10 (por exemplo, 5-9, 5-6, ou 5) membros, por exemplo, uma heteroarila contendo nitrogênio, por exemplo, imidazol.

[00121] Em algumas modalidades, o cocrystal inclui **(i)** niclosamida; e **(ii)** uma heteroarila de 5-10 (por exemplo, 5-9, 5-6, ou 5) membros, por exemplo, uma heteroarila contendo nitrogênio, por exemplo, imidazol.

[00122] Para exemplos, veja Samphui, P. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 4588; Imramovský, A. *Crystals* **2012**, *2*, 349-361; e Grifasi, F. *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 4588.

### **Propriedades**

[00123] Em algumas modalidades, os cocrystal resultantes conferem propriedades realçadas e/ou novas e benéficas à entidade química (e/ou o um ou mais dos conformadores, por exemplo, quando um

confôrmero é um API secundário) em comparação com a entidade química em uma forma livre (incluindo ácidos livres, bases livres e *zwitterions*, hidratos, solvatos, etc.), ou um sal ácido ou de base dos mesmos, particularmente em relação a, por exemplo, solubilidade, dissolução, biodisponibilidade, estabilidade,  $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$ , processabilidade da permeabilidade, concentração plasmática terapêutica, higroscopicidade, concentração localizada, cristalização de compostos amorfos, diminuição na diversidade de formas (incluindo polimorfismo e hábito de cristal), mudança na morfologia ou hábito de cristal.

[00124] Em algumas modalidades, os cocristais têm uma biodisponibilidade oral (F) menor do que cerca de 50%, ou menor do que cerca de 40%, ou menor do que cerca de 30%, ou menor do que cerca de 20%, ou menor do que cerca de 10%, ou menor do que cerca de 5%, ou menor do que cerca de 2%, ou menor do que cerca de 1%. Em certas modalidades, as entidades químicas descritas aqui têm uma biodisponibilidade oral (F) menor do que cerca de 20%, por exemplo, menor do que cerca de 19%, menor do que cerca de 18%, menor do que cerca de 17%, menor do que cerca de 16%, menor do que cerca de 15%, menor do que cerca de 14%, menor do que cerca de 13%, menor do que cerca de 12%, menor do que cerca de 11%, menor do que cerca de 10%, menor do que cerca de 9%, menor do que cerca de 8%, menor do que cerca de 7%, menor do que cerca de 6%, menor do que cerca de 5%, menor do que cerca de 4%, menor do que cerca de 3%, menor do que cerca de 2%, menor do que cerca de 1%, ou menor do que cerca de 0,5%.

[00125] Em algumas modalidades, os cocristais têm uma solubilidade aquosa relativamente baixa. A solubilidade aquosa baixa refere-se a um composto tendo uma solubilidade em água que é menor do que ou igual a 10 mg/mL, quando medida a 20°C. Em certas modalidades, as entidades químicas descritas aqui têm solubilidade aquosa

menor do que ou igual a 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 150 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 microgramas/mL, ou também 10, 5 ou 1 microgramas/mL, ou mais 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 150, 100 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 ou 10 ng/mL ou menos de 10 ng/mL quando medido a 20 °C.

[00126] Em algumas modalidades, os cocristais têm uma permeabilidade ao fármaco relativamente baixa.

## ADMINISTRAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

### ***Geral***

[00127] Uma entidade química (por exemplo, um composto que exibe a atividade como agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo; por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo) é administrada a um indivíduo em necessidade da mesma por qualquer rotina que torne o composto biodisponível (por exemplo, biodisponível localmente).

[00128] Em algumas modalidades, uma entidade química (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou seu cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo) é administrada como uma composição farmacêutica que inclui a entidade química e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis e opcionalmente um ou mais outros agentes terapêuticos como aqui descrito.

[00129] Em algumas modalidades, as entidades químicas podem ser administradas em combinação com um ou mais excipientes farmacêuticos convencionais. Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, permutadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, sistemas de liberação de fármaco autoemulsificantes (SEDDS) tais como o succinato de d- $\alpha$ -tocoferol e polietileno glicol 1000, agentes tensoativos utilizados em formas de dosagem farmacêuticas tais como Tweens, poloxâmeros ou outras matrizes de liberação poliméricas similares, proteínas séricas, tais como albumina de soro humano, substâncias de tamponamento tais como fosfatos, tris, glicina, ácido sorbico, sorbato de potássio, misturas parciais de glicerídeos de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trisilicato de magnésio, polivinilpirrolidona, substâncias à base de celulose, polietilenoglicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloco de polietileno-polioxipropileno e lanolina. As ciclodextrinas tais como  $\alpha$ -,  $\beta$  e  $\gamma$ -ciclodextrina, ou derivados quimicamente modificados tais como hidroxialquilciclodextrinas, incluindo 2 e 3-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrinas, ou outros derivados solubilizados podem também ser utilizados para realçar a distribuição dos compostos aqui descritos. Podem ser preparadas formas de dosagem ou composições contendo uma entidade química tal como aqui descrita na faixa de 0,005 % a 100 %, podendo preparar-se o equilíbrio formado a partir de um excipiente não tóxico. As composições consideradas podem conter 0,001 % a 100 % de uma entidade química aqui proporcionada, em uma modalidade de 0,1-95 %, em outra modalidade de 75-85 %, em uma outra modalidade 20-80 %. Os métodos atuais de preparação de tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão evidentes, para aqueles versados nesta técnica; por exemplo, veja Re-



mington: The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>a</sup>. Edição (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012).

[00130] Em algumas modalidades, as entidades químicas aqui descritas ou uma composição farmacêutica das mesmas podem ser administradas ao indivíduo em necessidade das mesmas por qualquer rotina de administração aceita. As rotinas de administração aceitáveis incluem, mas não estão limitadas a, bucal, cutânea, endocervical, endossinusal, endotraqueal, enteral, peridural, intersticial, intra-abdominal, intra-arterial, intrabrônquica, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronariana, intradérmica, intradutal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragengival, intra-ileal, intralinfática, intramedular, intrameningeal, intramuscular, intravascular, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrassinal, intraespinal, intrassinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumor, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal, nasogástrica, oral, parentérica, percutânea, peridural, retal, respiratória (inalatória), subcutânea, sublingual, submucosal, tópica, transdérmica, transmucosal, transtraqueal, uretral, uretral e vaginal.

### ***Administração Local***

[00131] Em algumas modalidades, as entidades químicas aqui descritas ou uma composição farmacêutica das mesmas são adequadas para administração local, por exemplo, administração local por meio de administração tópica da entidade química ou composição da mesma em um local de tratamento particular (por exemplo, o trato digestivo, o trato gastrointestinal ("GI"), olho, articulação ou pele) de modo a fornecer a administração local da entidade química na área que precisa de tratamento (por exemplo, cavidade oral, trato GI, por exemplo, o cólon, olho, pele ou articulações). Em certas modalidades, a exposição sistêmica mínima da entidade química ocorre durante a referida administração local. Exemplos de tais composições incluem, sem limitação,

composições para administração retal, administração oral, administração dérmica ou implante. Em certas modalidades, as composições são para administração diferente da administração oral.

[00132] Em algumas modalidades, as entidades químicas aqui descritas ou uma composição farmacêutica das mesmas são adequadas para administração local ao trato GI. Em certas modalidades, após a administração, a concentração local da entidade química no trato GI é maior (por exemplo, cerca de 2 vezes maior do que cerca de 50 vezes maior, a partir de cerca de 5 vezes maior a cerca de 50 vezes maior; a partir de cerca de 5 vezes maior a cerca de 25 vezes maior; a partir de cerca de 5 vezes maior a cerca de 15 vezes maior, por exemplo, cerca de 50 vezes maior, a cerca de 25 vezes maior, cerca de 20 vezes maior, cerca de 15 vezes maior, cerca de 10 vezes maior, cerca de 5 vezes maior, por exemplo, pelo menos cerca de 10 vezes maior) do que a concentração da entidade química no compartimento do plasma. Em certas destas modalidades, a entidade química no compartimento do plasma está sujeita ao metabolismo de primeira passagem.

[00133] Em algumas modalidades, as entidades químicas aqui descritas ou uma composição farmacêutica das mesmas são adequadas para administração local a um ou mais locais específicos dentro do trato digestivo ou GI. Por exemplo, pelo menos parte da entidade química está presente no trato GI superior (por exemplo, estômago); ou pelo menos parte do agente está presente no trato GI inferior (por exemplo, o intestino grosso, por exemplo, o cólon, por exemplo, o cólon ascendente e/ou o cólon transversal e/ou o cólon distal ou o intestino delgado). Como outro exemplo, pelo menos parte da entidade química está presente no cólon ascendente e/ou no cólon transversal e/ou no cólon distal e/ou no intestino delgado e/ou no estômago. Os métodos da referida administração local podem incluir, sem limitação, administração retal e/ou administração oral.

[00134] Em certas modalidades, as entidades químicas aqui descritas ou uma composição farmacêutica das mesmas são adequadas para administração tópica local ao trato digestivo ou GI, por exemplo, administração retal. As composições retais incluem, sem limitação, enemas, géis retais, espumas retais, aerossóis retais, supositórios, supositórios de gelatina e enemas (por exemplo, enemas de retenção).

[00135] Excipientes farmacologicamente aceitáveis utilizáveis na composição retal como um gel, creme, enema ou supositório retal incluem, sem limitação, um ou mais dos glicerídeos de manteiga de cacau, polímeros sintéticos tais como polivinilpirrolidona, PEG (como unguentos de PEG), glicerina, gelatina glicerizada, óleos vegetais hidrogenados, poloxâmeros, misturas de polietilenoglicóis de vários pesos moleculares e ésteres de ácidos graxos de Vaselina de polietileno glicol, lanolina anidrosa, óleo de fígado de tubarão, sacarinato de sódio, mentol, óleo de amêndoa doce, sorbitol, benzoato de sódio, anóxido SBN, óleo essencial de baunilha, aerossol, parabenos em fenoxietanol, p-oxibenzoato de metila de sódio, p-oxibenzoato de propila de sódio, dietilamina, carbômeros, carbopol, metiloxibenzoato, éter de cetosteáril de macrogol, capilocaprato de cocoíla, álcool isopropílico, propileno glicol, parafina líquida, goma xantana, metabissulfito, edetato de sódio, benzoato de sódio, metabissulfito de potássio, extrato de semente de toranja, metil sulfonil metano e (MSM), ácido láctico, glicina, vitaminas, tais como vitamina A e E e acetato de potássio.

[00136] Em certas modalidades, os supositórios podem ser preparados misturando as entidades químicas aqui descritas com excipientes ou veículos não irritantes adequados, tais como manteiga de cacau, polietilenoglicol ou uma cera de supositório que são sólidos em temperatura ambiente, porém líquidos em temperatura corporal e, portanto, fundem no recto e liberam o composto ativo. Em outras modalidades, as composições para administração retal estão na forma de um

enema.

### FORMULAÇÕES DE ENEMA

[00137] Em algumas modalidades, as formulações de enema contendo as entidades químicas aqui descritas são proporcionadas na forma “pronta para uso”.

[00138] Em algumas modalidades, as formulações de enema contendo as entidades químicas descritas aqui são fornecidas em um ou mais kits ou embalagens. Em certas modalidades, o kit ou embalagem inclui dois ou mais componentes contidos/embalados separadamente, por exemplo, dois componentes, que quando misturados entre si, proporcionam a formulação desejada (por exemplo, como uma suspensão). Em certas destas modalidades, o sistema de dois componentes inclui um primeiro componente e um segundo componente, nos quais: (i) o primeiro componente (por exemplo, contido em um sachê) inclui a entidade química (como descrito em qualquer lugar aqui) e opcionalmente um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, juntos formulados como uma preparação sólida, por exemplo, juntos formulados como uma preparação sólida granulada úmida); e (ii) o segundo componente (por exemplo, contido em um frascote ou frasco) inclui um ou mais líquidos e, opcionalmente, um ou mais outros excipientes farmacologicamente aceitáveis formando juntos um veículo líquido. Antes do uso (por exemplo, imediatamente antes da utilização), os conteúdos de (i) e (ii) são combinados para formar a formulação de enema desejada, por exemplo, como uma suspensão. Em outras modalidades, cada um dos componentes (i) e (ii) é fornecido no seu próprio kit ou embalagem separada.

[00139] Em algumas modalidades, cada um dos um ou mais líquidos é água, ou um solvente fisiologicamente aceitável, ou uma mistura de água e um ou mais solventes fisiologicamente aceitáveis. Tais solventes típicos incluem, sem limitação, glicerol, etilenoglicol, propileno

glicol, polietileno glicol e polipropileno glicol. Em certas modalidades, cada um dos um ou mais líquidos é água. Em outras modalidades, cada um dos um ou mais líquidos é um óleo, por exemplo, óleos naturais e/ou sintéticos que são geralmente usados em preparações farmacêuticas.

[00140] Outros excipientes farmacêuticos e veículos que podem ser utilizados nos produtos farmacêuticos aqui descritos estão listados em vários manuais (por exemplo, D. E. Bugay e WP Findlay (Eds) Pharmaceutical excipients (Marcel Dekker, New York, 1999), EM Hoepfner, A. Reng e P. C. Schmidt (Eds) Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics e Related Areas (Edition Cantor, Munich, 2002) e H. P. Fielder (Ed) Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik e angrenzende Gebiete (Edition Cantor Aulendorf, 1989)).

[00141] Em algumas modalidades, cada um dos um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser independentemente selecionados a partir de agentes de espessamento, agentes de realce de viscosidade, agentes de volume, agentes mucoadesivos, realçadores de penetração, tampões, conservantes, diluentes, aglutinantes, lubrificantes, agentes de deslizamento, desintegrantes, cargas, agentes solubilizantes, agentes modificadores de pH, conservantes, agentes estabilizadores, agentes antioxidantes, agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de suspensão, pigmentos, corantes, agentes isotônicos, agentes quelantes, emulsificantes e agentes de diagnóstico.

[00142] Em certas modalidades, cada um dos um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis pode ser independentemente selecionados a partir de agentes de espessamento, agentes intensificadores de viscosidade, agentes mucoadesivos, tampões, conservantes, diluentes, aglutinantes, lubrificantes, agentes de deslizamento, desintegrantes e cargas.

[00143] Em certas modalidades, cada um dos um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis pode ser independentemente selecionados a partir de agentes de espessamento, agentes intensificadores da viscosidade, agentes de volume, agentes mucoadesivos, tampões, conservantes e cargas.

[00144] Em certas modalidades, cada um de um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis podem ser independentemente selecionados a partir de diluentes, aglutinantes, lubrificantes, agentes de deslizamento e desintegrantes.

[00145] Exemplos de agentes de espessamento, agentes de realce de viscosidade e agentes mucoadesivos incluem, sem limitação: gomas, por exemplo, goma xantana, goma guar, goma de alfarroba, gomas tragacanto, goma caraia, goma indiana, goma *cholla*, goma de semente de psílio e goma arábica; polímeros à base de poli (ácido carboxílico), tais como ácido poli (acrílico, maleico, itacônico, citrâmico, hidroxietil metacrílico ou metacrílico) que possuem grupos fortes de ligação de hidrogênio ou seus derivados tais como sais e ésteres; derivados de celulose, tais como metilcelulose, etilcelulose, metiletilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietil etilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou ésteres de celulose ou éteres ou derivados ou seus sais; argilas tais como argilas de manomilonita, por exemplo, Veegun, argila de atapulgita; polissacarídeos tais como dextrana, pectina, amilopectina, ágar, manano ou ácido poligandactônico ou amidos, tais como amido de hidroxipropila ou carboximetilamido; polipeptídeos tais como caseína, glúten, gelatina, cola de fibrina; quitosana, por exemplo, lactato ou glutamato ou carboximetil-quitina; glicosaminoglicanos tais como ácido hialurônico; metais ou sais solúveis em água do ácido algínico tais como alginato de sódio ou alginato de magnésio; escleroglucana; adesivos contendo óxido de bismuto ou óxido de alumínio; aterocolágeno;

polímeros de polivinila tais como polímeros de carboxivinila; polivinilpirrolidona (povidona); Álcool polivinílico; acetatos de polivinila, éteres de polivinilmetila, cloretos de polivinila, polivinilidenos e/ou similares; polímeros de vinila policarboxilados tais como ácido poliacrílico como mencionado acima; polissiloxanos; poliéteres; óxidos e glicóis de polietileno; polialcóis e poliacrilamidas e derivados e seus sais. Os exemplos preferidos podem incluir derivados de celulose, tais como metilcelulose, etilcelulose, metiletilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietil etil celulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou ésteres ou éteres de celulose ou seus derivados ou seus sais (por exemplo, metil celulose); e polímeros de polivinila tais como a polivinilpirrolidona (povidona).

[00146] Exemplos de conservantes incluem, sem limitação: cloreto de benzalcônio, cloreto de benzoxônio, cloreto de benzetônio, cetrimida, cloreto de sepazônio, cloreto de cetilpiridínio, brometo de domifeno (Bradosol®), tiomersal, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, álcool benzílico, álcool fenil etílico, cloro-hexidina, biguanida de polihexametileno, perborato de sódio, imidazolidinil ureia, ácido sórbico, Purite®), Polyquart®) e perborato de sódio tetrahidratado e similares.

[00147] Em certas modalidades, o conservante é um parabeno, ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, o parabeno é um 4-hidroxibenzoato substituído com alquila, ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster do mesmo. Em certas modalidades, a alquila é uma C1-C4 alquila. Em certas modalidades, o conservante é 4-hidroxibenzoato de metila (metilparabeno), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster do mesmo, 4-hidroxibenzoato de propila (propilparabeno), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster do mesmo, ou uma combinação destes.

[00148] Exemplos de tampões incluem sem limitação: sistema de

tamponamento de fosfato (fosfato de di-hidrogênio de sódio desidratado, dodeca-hidrato de fosfato dissódico, fosfato de sódio bibásico, fosfato de sódio monobásico anidroso), sistema de tamponamento de bicarbonato e sistema de tamponamento de bissulfato.

[00149] Exemplos de desintegrantes incluem, sem limitação: carmelose cálcica, hidroxipropil celulose de baixa substituição (L-HPC), carmelosa, croscarmelose sódica, amido parcialmente pré-gelatinizado, amido seco, carboximetil amido sódico, crospovidona, polissorbato 80 (oleato de polioxietilenossorbitano), amido, glicolato de amido de sódio, amido pré-gelatinizado de hidroxipropil celulose, argilas, celulose, alginina, gomas ou polímeros reticulados, tais como PVP reticulado (Polyplasdone XL de GAF Chemical Corp). Em determinadas modalidades, o desintegrante é crospovidona.

[00150] Exemplos de agentes de deslizamento e lubrificantes (inibidores de agregação) incluem sem limitação: talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, sílica coloidal, ácido esteárico, dióxido de silício aquoso, silicato de magnésio sintético, óxido de silício fino granulado, amido, laurilsulfato de sódio, ácido bórico, óxido de magnésio, ceras, óleo hydrogenado, polietileno glicol, benzoato de sódio, behenato de glicerol de ácido esteárico, polietileno glicol e óleo mineral. Em certas modalidades, o agente de deslizamento/lubrificante é estearato de magnésio, talco e/ou sílica coloidal; por exemplo, estearato de magnésio e/ou talco.

[00151] Exemplos de diluentes, também referidos como “cargas” ou “agentes de volume” incluem sem limitação: fosfato dicálcico di-hidratado, sulfato de cálcio, lactose (por exemplo, mono-hidrato de lactose), sacarose, manitol, sorbitol, celulose, celulose microcristalina, caulim, cloreto de sódio, amido seco, amidos hidrolisados, amido pré-gelatinizado, dióxido de silício, óxido de titânio, silicato de magnésio e alumínio. Em determinadas modalidades, o diluente é lactose (por



exemplo, mono-hidrato de lactose).

[00152] Os exemplos de ligantes incluem sem limitação: amido, amido pré-gelatinizado, gelatina, açúcares (incluindo sacarose, glicose, dextrose, lactose e sorbitol), polietileno glicol, ceras, gomas naturais e sintéticas tais como a acácia tragacanto, celulose de alginato de sódio, incluindo hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, etilcelulose e veegum, e polímeros sintéticos tais como copolímeros de ácido acrílico e ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metil metacrilato, copolímeros de aminoalquil metacrilato, ácido poliacrílico/ácido polimetacrílico e polivinilpirrolidona (povidona). Em algumas modalidades, o aglutinante é polivinilpirrolidona (povidona).

[00153] Em algumas modalidades, as formulações de enema contendo as entidades químicas aqui descritas incluem água e um ou mais (por exemplo, todos) dos seguintes excipientes:

- Um ou mais (por exemplo, um, dois ou três) agentes espessantes, agentes realçadores da viscosidade, aglutinantes e/ou agentes mucoadesivos (por exemplo, ésteres ou éteres de celulose ou seus derivados ou seus sais (por exemplo, metilcelulose) e polímeros de polivinila tais como polivinilpirrolidona (povidona);

- Um ou mais (por exemplo, um ou dois, por exemplo, dois) conservantes, tais como um parabeno, por exemplo, 4-hidroxibenzoato de metila (metilparabeno), ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster do mesmo, 4-hidroxibenzoato de propila (propilparabeno) ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster do mesmo, ou uma combinação destes;

- Um ou mais (por exemplo, um ou dois, por exemplo, dois) tampões, tais como o sistema de tamponamento de fosfato (por exemplo, di-hidrogeno fosfato de sódio desidratado, dodeca-hidrato de fosfato dissódico);

- Um ou mais (por exemplo, um ou dois, por exemplo, dois) agentes de deslizamento e/ou lubrificantes, tais como estearato de magnésio e/ou talco;

- Um ou mais (por exemplo, um ou dois; por exemplo, um) desintegrantes, tal como crospovidona; e

- Um ou mais (por exemplo, um ou dois, por exemplo, um) diluentes, tal como lactose (por exemplo, mono-hidrato de lactose).

[00154] Em certas destas modalidades, a entidade química é niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou co-cristal dos mesmos; por exemplo, niclosamida.

[00155] Em certas modalidades, as formulações de enema contendo as entidades químicas aqui descritas incluem água, metilcelulose, povidona, metilparabeno, propilparabeno, desidrato de di-hidrogeno fosfato de sódio, dodeca-hidrato de fosfato dissódico, crospovidona, mono-hidrato de lactose, estearato de magnésio e talco. Em certas destas modalidades, a entidade química é niclosamida, ou seu sal e/ou hidrato e/ou co-cristal farmacologicamente aceitável; por exemplo, niclosamida.

[00156] Em certas modalidades, formulações de enema contendo as entidades químicas aqui descritas são fornecidas em um ou mais kits ou embalagens. Em certas modalidades, o kit ou embalagem inclui dois componentes contidos/embalados separadamente, os quais, quando misturados entre si, proporcionam a formulação desejada (por exemplo, como uma suspensão). Em certas destas modalidades, o sistema de dois componentes inclui um primeiro componente e um segundo componente, nos quais: (i) o primeiro componente (por exemplo, contido em um sachê) inclui a entidade química (como descrito em qualquer lugar aqui) e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, juntos formulados como uma preparação sólida, por exemplo, juntos formulados como uma preparação de sólidos

granulados úmidos); e (ii) o segundo componente (por exemplo, contido em um frascote ou frasco) inclui um ou mais líquidos e um ou mais outros excipientes farmacologicamente aceitáveis em conjunto formando um veículo líquido. Em outras modalidades, cada um dos componentes (i) e (ii) é fornecido em seu próprio kit ou embalagem separada.

[00157] Em certas dessas modalidades, o componente (i) inclui a entidade química (por exemplo, niclosamida ou um sal e/ou, por exemplo, niclosamida e um ou mais (por exemplo, todos) dos seguintes excipientes:

(a) um ou mais (por exemplo, um) ligantes (por exemplo, um polímero de polivinila, tal como polivinilpirrolidona (povidona));

(b) Um ou mais (por exemplo, um ou dois, por exemplo, dois) agentes de deslizamento e/ou lubrificantes, tais como estearato de magnésio e/ou talco;

(c) Um ou mais (por exemplo, um ou dois, por exemplo, um), tais como a crospovidona e

(d) um ou mais (por exemplo, um ou dois, por exemplo, um) diluentes, tais como lactose (por exemplo, mono-hidrato de lactose).

[00158] Em certas modalidades, o componente (i) inclui de cerca de 40 por cento em peso a cerca de 80 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 50 por cento em peso a cerca de 70 por cento em peso, a partir de cerca de 55 por cento em peso a cerca de 70 por cento em peso, a partir de cerca de 60 por cento em peso a cerca de 65 por cento em peso; por exemplo, cerca de 62,1 por cento em peso) da entidade química (por exemplo, niclosamida, ou um sal e/ou hidrato e/ou cocrystal farmacologicamente aceitável do mesmo, por exemplo, niclosamida).

[00159] Em certas modalidades, o componente (i) inclui a partir de cerca de 0,5 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso (por

exemplo, a partir de cerca de 1,5 por cento em peso a cerca de 4,5 por cento em peso, a partir de cerca de 2 por cento em peso a cerca de 3,5 por cento em peso, por exemplo, cerca de 2,76 por cento em peso) do aglutinante (por exemplo, povidona).

[00160] Em certas modalidades, o componente (i) inclui de cerca de 0,5 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,5 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso, a partir de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso, cerca de 2 por cento em peso, por exemplo, cerca de 1,9 por cento em peso) do desintegrante (por exemplo, crospovidona).

[00161] Em certas modalidades, o componente (i) inclui de cerca de 10 por cento em peso a cerca de 50 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 20 por cento em peso a cerca de 40 por cento em peso, a partir de cerca de 25 por cento em peso a cerca de 35 por cento em peso; por exemplo, cerca de 31,03 por cento em peso) do diluente (por exemplo, lactose, por exemplo, mono-hidrato de lactose).

[00162] Em certas modalidades, o componente (i) inclui a partir de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso) dos agentes de deslizamento e/ou lubrificantes.

[00163] Em determinadas modalidades (por exemplo, quando o componente (i) inclui um ou mais lubrificantes, tais como estearato de magnésio), o componente (i) inclui a partir de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 1 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 1 por cento em peso: de cerca de 0,1 por cento em peso a cerca de 1 por cento em peso, a partir de cerca de 0,1 por cento em peso a cerca de 0,5 por cento em peso, por exemplo, cerca de 0,27 por cento em peso) do lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio).

[00164] Em certas modalidades (quando o componente (i) inclui um

ou mais lubrificantes, tal como talco), o componente (i) inclui de cerca de 0,5 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,5 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso, a partir de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso; cerca de 1,5 por cento em peso a cerca de 2,5 por cento em peso, a partir de cerca de 1,8 por cento em peso a cerca de 2,2 por cento em peso, cerca de 1,93 por cento em peso) do líquido (por exemplo, talco).

[00165] Em certas destas modalidades, cada um dentre (a), (b), (c) e (d) acima estão presentes.

[00166] Em certas modalidades, o componente (i) inclui os ingredientes e as quantidades, como mostrado na Tabela 7.

**TABELA 7**

<b>Ingrediente</b>	<b>Percentual em Peso</b>
niclosamida	40 por cento em peso a cerca de 80 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 50 por cento em peso a cerca de 70 por cento em peso, a partir de cerca de 55 por cento em peso a cerca de 70 por cento em peso; a partir de cerca de 60 por cento em peso a cerca de 65 por cento em peso; por exemplo, cerca de 62,1 por cento em peso)
Crospovidona (Kollidon CL)	0,5 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,5 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso, a partir de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso; cerca de 1,93 por cento em peso)
mono-hidrato de lactose (Pharmatose 200M)	cerca de 10 por cento em peso a cerca de 50 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 20 por cento em peso a cerca de 40 por cento em peso, a partir de cerca de 25 por cento em

<b>Ingrediente</b>	<b>Percentual em Peso</b>
	peso a cerca de 35 por cento em peso, por exemplo, cerca de 31,03 por cento em peso
Povidona (Kollidon K30)	cerca de 0,5 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 1,5 por cento em peso a cerca de 4,5 por cento em peso, a partir de cerca de 2 por cento em peso a cerca de 3,5 por cento em peso, por exemplo, cerca de 2,76 por cento em peso
talco	0,5 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,5 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso, a partir de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso, a partir de cerca de 1,5 por cento em peso a cerca de 2,5 por cento em peso, a partir de cerca de 1,8 por cento em peso a cerca de 2,2 por cento em peso, por exemplo, cerca de 1,93 por cento em peso
Estearato de magnésio	cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 1 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 1 por cento em peso, a partir de cerca de 0,1 por cento em peso a cerca de 1 peso por centavo; a partir de cerca de 0,1 por cento em peso a cerca de 0,5 por cento em peso; por exemplo, cerca de 0,27 por cento em peso

[00167] Em certas modalidades, o componente (i) inclui os ingredientes e as quantidades, como mostrado na Tabela 8.

**TABELA 8**

<b>Ingrediente</b>	<b>Percentual em Peso</b>
niclosamida	Cerca de 62,1 por cento em peso)

<b>Ingrediente</b>	<b>Percentual em Peso</b>
Crospovidona (Kollidon CL)	Cerca de 1,93 por cento em peso
mono-hidrato de lactose (Pharmatose 200M)	Cerca de 31,03 por cento em peso
Povidona (Kollidon K30)	Cerca de 2,76 por cento em peso
talco	Cerca de 1,93 por cento em peso
Estearato de magnésio	Cerca de 0,27 por cento em peso

[00168] Em certas modalidades, o componente (i) é formulado como uma preparação de sólidos granulados úmidos. Em certas destas modalidades, uma fase interna de ingredientes (a entidade química, desintegrante e diluente) é combinada e misturada em um granulador de alto cisalhamento. Um aglutinante (por exemplo, povidona) é dissolvido em água para formar uma solução de granulação. Esta solução é adicionada à mistura da Fase Interna resultando no desenvolvimento de grânulos. Embora não desejando ser limitado pela teoria, acredita-se que o desenvolvimento de grânulos seja facilitado pela interação do aglutinante polimérico com os materiais da fase interna. Uma vez que a granulação é formada e secada, uma fase externa (por exemplo, um ou mais lubrificantes - e não um componente intrínseco da granulação seca) é adicionada à granulação seca. Acredita-se que a lubrificação da granulação é importante para a fluidez da granulação, em particular para a embalagem. Veja, por exemplo, o Exemplo 8.

[00169] Em determinadas das modalidades anteriores, o componente (ii) inclui água e um ou mais (por exemplo, todos) dos seguintes excipientes:

(a') Um ou mais (por exemplo, um, dois, por exemplo, dois) agentes de espessamento, agentes realçadores da viscosidade, aglutinantes e/ou agentes mucoadesivos (por exemplo, ésteres ou éteres de celulose ou celulose ou seus derivados ou seus sais (por exemplo, metilcelulose) e polímeros de polivinila tais como polivinilpirrolidona (povidona);

**(b')** Um ou mais (por exemplo, um ou dois, por exemplo, dois) conservantes, tais como um parabeno, por exemplo, 4-hidroxibenzoato de metila (metilparabeno), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo, 4-hidroxibenzoato de propila (propilparabeno) ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo, ou uma combinação destes, e

**(c')** Um ou mais (por exemplo, um ou dois, por exemplo, dois) tampões, tais como o sistema de tamponamento de fosfato (por exemplo, di-hidrato de di-hidrogenofosfato de sódio, dodeca-hidratado de fosfato dissódico);

[00170] Em algumas das modalidades anteriores, o componente **(ii)** inclui água e um ou mais (por exemplo, todos) dos seguintes excipientes:

**(a'')** um primeiro agente de espessamento, agente realçador da viscosidade, aglutinante e/ou agente mucoadesivo (por exemplo, um éster ou éter de celulose ou celulose ou um derivado ou um sal do mesmo (por exemplo, metil celulose));

**(a''')** um segundo agente de espessamento, agente realçador da viscosidade, aglutinante e/ou agente mucoadesivo (por exemplo, um polímero de polivinila, tal como polivinilpirrolidona (povidona));

**(b'')** um primeiro conservante, tal como um parabeno, por exemplo, 4-hidroxibenzoato de propila (propilparabeno), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo;

**(b''')** um segundo conservante, tal como um parabeno, por exemplo, 4-hidroxibenzoato de metila (metilparabeno) ou um sal ou éster farmaceuticamente aceitável

**(c'')** um primeiro tampão, tal como o sistema de tamponamento de fosfato (por exemplo, dodeca-hidrato de fosfato dissódico);

**(c''')** um segundo tampão, como o sistema de tamponamento de fosfato (por exemplo, desidratado de di-hidrogenofosfato de



sódio).

[00171] Em certas modalidades, o componente (ii) inclui de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso, a partir de cerca de 0,1 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso, por exemplo, cerca de 1,4 por cento em peso) de (a”).

[00172] Em certas modalidades, o componente (ii) inclui a partir de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso, a partir de cerca de 0,1 por cento em peso a cerca de 2 por cento em peso; por exemplo, cerca de 1,0 por cento em peso) de (a”).

[00173] Em certas modalidades, o componente (ii) inclui a partir de cerca de 0,005 por cento em peso a cerca de 0,1 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,005 por cento em peso a cerca de 0,05 por cento em peso, por exemplo, cerca de 0,02 por cento em peso) de (b”).

[00174] Em certas modalidades, o componente (ii) inclui de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 1 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 0,5 por cento em peso, por exemplo, cerca de 0,20 por cento em peso) de (b”).

[00175] Em certas modalidades, o componente (ii) inclui a partir de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 1 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 0,5 por cento em peso, por exemplo, cerca de 0,15 por cento em peso) de (c”).

[00176] Em certas modalidades, o componente (ii) inclui a partir de cerca de 0,005 por cento em peso a cerca de 0,5 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,005 por cento em peso a cerca de

0,3 por cento em peso, por exemplo, cerca de 0,15 por cento em peso) de (c’’’).

[00177] Em certas destas modalidades, cada um dos (a’’) - (c’’’) está presente.

[00178] Em certas modalidades, o componente (ii) inclui água (até 100 %) e os ingredientes e quantidades, como mostrado na Tabela 9.

**TABELA 9**

Ingrediente	Porcentagem em Peso
metil celulose (Methocel A15C premium)	0,05 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso, a partir de cerca de 0,1 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso; por exemplo, cerca de 1,4 por cento em peso)
Povidona (Kollidon K30)	0,05 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso, a partir de cerca de 0,1 por cento em peso a cerca de 2 por cento em peso, por exemplo, cerca de 1,0 por cento em peso)
4-hidroxibenzoato de propila	cerca de 0,005 por cento em peso a cerca de 0,1 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,005 por cento em peso a cerca de 0,05 por cento em peso, por exemplo, cerca de 0,02 por cento em peso)
4-hidroxibenzoato de metila	cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 1 por cento em peso (por exemplo, 0,05 por cento em peso a cerca de 0,5 por cento em peso, por exemplo, cerca de 0,20 por cento em peso)
dodeca-hidrato de fosfato dis-sódico	cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 1 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,05 por cento em peso a cerca de 0,5 por cento em peso, por

<b>Ingrediente</b>	<b>Porcentagem em Peso</b>
	exemplo, cerca de 0,15 por cento em peso)
di-hidrato de di-hidrogenofosfato de sódio	cerca de 0,005 por cento em peso a cerca de 0,5 por cento em peso (por exemplo, a partir de cerca de 0,005 por cento em peso a cerca de 0,3 por cento em peso, por exemplo, cerca de 0,15 por cento em peso)

[00179] Em certas modalidades, o componente (ii) inclui água (até 100 %) e os ingredientes e quantidades, como mostrado na Tabela 10.

**TABELA 10**

<b>Ingrediente</b>	<b>Porcentagem em Peso</b>
metil celulose (Methocel A15C premium)	cerca de 1,4 por cento em peso
Povidona (Kollidon K30)	cerca de 1,0 por cento em peso
4-hidroxibenzoato de propila	cerca de 0,02 por cento em peso
4-hidroxibenzoato de metila	cerca de 0,20 por cento em peso
dodeca-hidrato de fosfato dissódico	cerca de 0,15 por cento em peso
di-hidrato de di-hidrogenofosfato de sódio	cerca de 0,15 por cento em peso

[00180] Os enemas “prontos para uso” são geralmente fornecidos em um recipiente descartável selado de “uso único” de plástico ou vidro. Os formados de um material polimérico preferivelmente têm flexibilidade suficiente para facilitar a utilização por um paciente não assistido. Recipientes de plástico típicos podem ser feitos de polietileno. Estes recipientes podem compreender uma dica para introdução direta no reto. Tais recipientes podem também compreender um tubo entre o recipiente e a ponta. A ponta é de preferência fornecida com um escudo protetor que é removido antes da utilização. Opcionalmente, a ponta tem um lubrificante para melhorar a complacência do paciente.

[00181] Em algumas modalidades, a formulação de enema (por exemplo, suspensão) é vertida em um frasco para liberação depois de

ter sido preparada em um recipiente separado. Em certas modalidades, o frasco é um frasco de plástico (por exemplo, flexível para permitir a liberação, espremendo o frasco), que pode ser um frasco de polietileno (por exemplo, de cor branca). Em algumas modalidades, o frasco é um frasco de câmara única, que contém a suspensão ou solução. Em outras modalidades, o frasco é um frasco de múltiplas câmaras, onde cada câmara contém uma mistura ou solução separada. Ainda em outras modalidades, o frasco pode incluir ainda uma ponta ou cânula retal para introdução direta no reto. Em algumas modalidades, a formulação de enema pode ser fornecida no dispositivo mostrado nas FIGS. 3A-3C, que inclui um frasco de plástico, uma cápsula quebrável e uma cânula retal e um pacote de fluxo único.

#### LIBERAÇÃO ORAL

[00182] Em outras modalidades, as entidades químicas aqui descritas ou sua composição farmacêutica são adequadas para liberação local ao trato digestivo ou GI por modo de administração oral (por exemplo, formas de dosagem sólidas ou líquidas).

[00183] As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, a entidade química é misturada com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, tais como citrato de sódio ou fosfato dicálcico e/ou: a) cargas ou extensores tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, b) aglutinantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarose e acácia, c) umectantes tais como glicerol, d) agentes desintegrantes tais como agar-agar, carbonato de cálcio, amido de batata ou de tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio, e) agentes retardadores da solução tais como parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos de amônio quaternário, g) agentes umectantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e

monoestearato de glicerol, h) absorventes tais como caulim e argila de bentonita, e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e suas misturas. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem também pode compreender agentes de tamponamento. Composições sólidas de um tipo similar também podem ser utilizadas como cargas em cápsulas de gelatina carregadas macias e duras usando tais excipientes como lactose ou açúcar de leite bem como polietilenoglicóis de alto peso molecular e similares.

[00184] Em uma modalidade, as composições tomarão a forma de uma forma de dosagem unitária tal como uma pastilha ou comprimido e assim a composição pode conter, juntamente com uma entidade química aqui proporcionada, um diluente tal como lactose, sacarose, fosfato dicálcico ou similares; um lubrificante tal como estearato de magnésio ou similar; e um aglutinante tal como amido, goma arábica, polivinilpirrolidina, gelatina, celulose, derivados de celulose ou similares. Em outra forma de dosagem sólida, um pó, um *marume*, solução ou suspensão (por exemplo, em carbonato de propileno, óleos vegetais, PEG, poloxâmero 124 ou triglicerídeos) é encapsulado em uma cápsula (cápsula com base em celulose e gelatina). As formas de dosagem unitária nas quais uma ou mais entidades químicas aqui proporcionadas ou agentes ativos adicionais são fisicamente separados são também consideradas; por exemplo, cápsulas com grânulos (ou comprimidos em uma cápsula) de cada fármaco; comprimidos de duas camadas; tampas de gel de dois compartimentos, etc. São também consideradas formas de dosagem oral de liberação entérica ou de liberação retardada.

[00185] Outros compostos fisiologicamente aceitáveis incluem agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes dispersantes ou conservantes que são particularmente úteis para prevenir o crescimen-

to ou a ação de microorganismos. Vários conservantes são bem conhecidos e incluem, por exemplo, fenol e ácido ascórbico.

[00186] Em certas modalidades, os excipientes são estéreis e geralmente isentos de matéria indesejável. Estas composições podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais e bem conhecidas. Para vários excipientes de forma de dosagem oral, tais como comprimidos e cápsulas, a esterilidade não é necessária. O padrão USP/NF é geralmente suficiente.

[00187] Em certas modalidades, as formas de dosagem oral sólidas podem ainda incluir um ou mais componentes que predispõe quimicamente e/ou estruturalmente a composição para administração da entidade química ao estômago ou GI inferior; por exemplo, o cólon ascendente e/ou o cólon transversal e/ou cólon distal e/ou intestino delgado. As técnicas de formulação exemplares são descritas, por exemplo, Filipki, K.J., et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2013**, 13, 776-802, que é incorporada aqui por referência na sua totalidade.

[00188] Os exemplos incluem técnicas de direcionamento de GI maior, por exemplo, Accordion Pill (Intec Pharma), cápsulas flutuantes e materiais capazes de aderir às paredes mucosas.

[00189] Outros exemplos incluem técnicas de direcionamento GI inferiores. Para direcionar várias regiões no trato intestinal, existem vários revestimentos e excipientes entéricos/responsivos ao pH disponíveis. Esses materiais são tipicamente polímeros que são projetados para se dissolver ou sofrer erosão em faixas de pH específicas, selecionadas com base na região GI da liberação de fármaco desejada. Estes materiais também funcionam para proteger os fármacos ácidos lábeis do fluido gástrico ou limitar a exposição nos casos em que o ingrediente ativo pode ser irritante para o GI superior (por exemplo, série de ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, Coateric (acetato ftalato de polivinila), acetato ftalato de celulose, acetato succinato de hidroxipropil-

metilcelulose, série Eudragit (copolímeros de ácido metacrílico-metil metacrilato) e Marcoat). Outras técnicas incluem formas de dosagem que respondem à flora local no trato GI, cápsula de liberação do cólon controlada por pressão e Pulsincap.

[00190] As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis. Além das entidades químicas aqui descritas, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes geralmente utilizados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de caroço de algodão, amendoim, milho, germe, azeite, rícino e gergelim), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano e suas misturas. Além dos diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes edulcorantes, aromatizantes e perfumantes. Em certas modalidades, a forma de dosagem líquida é um enxaguante bucal. Em certas modalidades, tais formas de dosagem oral líquidas são úteis ou administração local e tópica ao trato digestivo ou GI, por exemplo, trato digestivo, por exemplo, cavidade oral.

#### OUTRAS FORMAS DE LIBERAÇÃO

[00191] Em algumas modalidades, as entidades químicas aqui descritas ou uma composição farmacêutica das mesmas são adequadas para administração local e tópica ao olho (por exemplo, colírios). As composições oculares podem incluir, sem limitação, um ou mais de qualquer dos seguintes: viscosogênicos (por exemplo, Carboximetilcelulose, Glicerina, Polivinilpirrolidona, Polietilenoglicol); Estabilizadores (por

exemplo, Pluronic (copolímeros de tribloco), Ciclodextrinas); Conservadores (por exemplo, cloreto de benzalcônio, ETDA, SofZia (ácido bórico, propileno glicol, sorbitol e cloreto de zinco, Alcon Laboratories, Inc.), Purite (complexo oxiclora estabilizado, Allergan, Inc.)).

[00192] Em algumas modalidades, as entidades químicas descritas aqui ou uma composição farmacêutica das mesmas são adequadas para administração local e tópica à pele (por exemplo, unguentos e cremes). Os unguentos são preparações semissólidas que são tipicamente baseadas em petrolato ou outros derivados do petróleo. Os cremes contendo o agente ativo selecionado são tipicamente emulsões líquidas viscosas ou semissólidas, muitas vezes óleo em água ou água em óleo. As bases de creme são tipicamente laváveis em água e contêm uma fase de óleo, um emulsificante e uma fase aquosa. A fase de óleo, também chamada de fase “interna”, geralmente é composta por vaselina e um álcool graxo, como álcool cetílico ou estearílico; a fase aquosa geralmente, embora não necessariamente, excede a fase oleosa em volume, e geralmente contém um umectante. O emulsificante em uma formulação de creme é geralmente um tensoativo não iônico, aniônico, catiônico ou anfotérico. Tal como acontece com outros veículos(carriers) ou veículos(vehicles), uma base de unguento deve ser inerte, estável, não irritante e não sensibilizante.

### DOSAGENS

[00193] As dosagens podem ser variadas dependendo do requisito do paciente, da gravidade da condição que está sendo tratada e do composto particular que está sendo empregado. A determinação da dosagem adequada para uma situação particular pode ser determinada por alguém versado nas técnicas médicas. A dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções ao longo do dia ou por meio de fornecimento de liberação contínua.

[00194] Em algumas modalidades, uma entidade química (por



exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal e/ou hidrato farmacologicamente aceitável e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo) é administrado em uma dosagem de cerca de 0,01 mg/Kg a cerca de 200 mg/Kg (por exemplo, a partir de cerca de 0,01 mg/Kg a cerca de 150 mg/Kg, a partir de cerca de 0,01 mg/Kg a cerca de 100 mg/Kg; a partir de cerca de 0,01 mg/Kg a cerca de 50 mg/Kg, a partir de cerca de 0,01 mg/Kg a cerca de 10 mg/Kg, a partir de cerca de 0,01 mg/Kg a cerca de 5 mg/Kg, a partir de cerca de 0,1 mg/Kg a cerca de 200 mg/Kg; a partir de cerca de 0,1 mg/Kg a cerca de 150 mg/Kg; a partir de cerca de 0,1 mg/Kg a cerca de 100 mg/Kg; a partir de cerca de 0,1 mg/Kg a cerca de 50 mg/Kg; a partir de cerca de 0,1 mg/Kg a cerca de 10 mg/Kg; a partir de cerca de 0,1 mg/Kg a cerca de 5 mg/Kg).

[00195] Em certas modalidades, a entidade química é administrada em uma dosagem de cerca de 15 mg/Kg a cerca de 100 mg/Kg (por exemplo, a partir de cerca de 15 mg/Kg a cerca de 90 mg/Kg, a partir de cerca de 20 mg/Kg a cerca de 100 mg/kg de cerca de 20 mg/Kg a cerca de 90 mg/Kg, a partir de cerca de 20 mg/Kg a cerca de 80 mg/Kg, a partir de cerca de 30 mg/Kg a cerca de 90 mg/Kg, a partir de cerca de 30 mg/Kg a cerca de 80 mg/Kg, a partir de cerca de 35 mg/Kg a cerca de 75 mg/Kg, a partir de cerca de 10 mg/Kg a cerca de 50 mg/Kg, a partir de cerca de 15 mg/Kg a cerca de 45 mg/Kg, por exemplo, cerca de 35 mg/Kg ou cerca de 75 mg/Kg). Em outras modalidades, a entidade química é administrada a uma dosagem de cerca de 0,1 mg/Kg a cerca de 10 mg/Kg (por exemplo, a partir de cerca de 0,1 mg/Kg a cerca de 5 mg/Kg, a partir de cerca de 1 mg/Kg a cerca

de 10 mg/Kg de cerca de 1 mg/Kg a cerca de 5 mg/Kg).

[00196] Em algumas modalidades, as formulações de enema incluem de cerca de 0,5 mg a cerca de 2500 mg (por exemplo, a partir de cerca de 0,5 mg a cerca de 2000 mg, a partir de cerca de 0,5 mg a cerca de 1000 mg, a partir de cerca de 0,5 mg a cerca de 750 mg, a partir de cerca de 0,5 mg a cerca de 600 mg, a partir de cerca de 0,5 mg a cerca de 500 mg, a partir de cerca de 0,5 mg a cerca de 400 mg, a partir de cerca de 0,5 mg a cerca de 300 mg, a partir de cerca de 0,5 mg a cerca de 200 mg, por exemplo, a partir de cerca de 5 mg a cerca de 2500 mg, a partir de cerca de 5 mg a cerca de 2000 mg, a partir de cerca de 5 mg a cerca de 1000 mg, a partir de cerca de 5 mg a cerca de 750 mg, a partir de cerca de 5 mg a cerca de 600 mg, a partir de cerca de 5 mg a cerca de 500 mg, a partir de cerca de 5 mg a cerca de 400 mg, a partir de cerca de 5 mg a cerca de 300 mg, a partir de cerca de 5 mg a cerca de 200 mg, por exemplo, a partir de cerca de 50 mg a cerca de 2000 mg de cerca de 50 mg a cerca de 1000 mg, a partir de cerca de 50 mg a cerca de 750 mg, a partir de cerca de 50 mg a cerca de 600 mg, a partir de cerca de 50 mg a cerca de 500 mg, a partir de cerca de 50 mg a cerca de 400 mg, a partir de cerca de 50 mg a cerca de 300 mg, a partir de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg; por exemplo, a partir de cerca de 100 mg a cerca de 2500 mg, a partir de cerca de 100 mg a cerca de 2000 mg, a partir de cerca de 100 mg a cerca de 1000 mg, a partir de cerca de 100 mg a cerca de 750 mg, a partir de cerca de 100 mg a cerca de 700 mg, a partir de cerca de 100 mg a cerca de 600 mg, a partir de cerca de 100 mg a cerca de 500 mg, a partir de cerca de 100 mg a cerca de 400 mg, a partir de cerca de 100 mg a cerca de 300 mg, a partir de cerca de 100 mg a cerca de 200 mg; por exemplo, a partir de cerca de 150 mg a cerca de 2500 mg, a partir de cerca de 150 mg a cerca de 2000 mg, a partir de cerca de 150 mg a cerca de 1000 mg, a partir de cerca de 150 mg a cerca de 750 mg, a

partir de cerca de 150 mg a cerca de 700 mg, a partir de cerca de 150 mg a cerca de 600 mg, a partir de cerca de 150 mg a cerca de 500 mg, a partir de cerca de 150 mg a cerca de 400 mg, a partir de cerca de 150 mg a cerca de 300 mg, a partir de cerca de 150 mg a cerca de 200 mg; por exemplo, a partir de cerca de 150 mg a cerca de 500 mg; por exemplo, a partir de cerca de 300 mg a cerca de 2500 mg, a partir de cerca de 300 mg a cerca de 2000 mg, a partir de cerca de 300 mg a cerca de 1000 mg, a partir de cerca de 300 mg a cerca de 750 mg, a partir de cerca de 300 mg a cerca de 700 mg, a partir de cerca de 300 mg a cerca de 600 mg, por exemplo, a partir de cerca de 400 mg a cerca de 2500 mg, a partir de cerca de 400 mg a cerca de 2000 mg, a partir de cerca de 400 mg a cerca de 1000 mg, a partir de cerca de 400 mg a cerca de 750 mg, a partir de cerca de 400 mg a cerca de 700 mg, a partir de cerca de 400 mg a cerca de 600 a partir de cerca de 400 mg a cerca de 500 mg; por exemplo, 150 mg ou 450 mg) da entidade química de cerca de 1 mL a cerca de 3000 mL (por exemplo, a partir de cerca de 1 mL a cerca de 2000 mL, a partir de cerca de 1 mL a cerca de 1000 mL, a partir de cerca de 1 mL a cerca de 500 mL, a partir de cerca de 1 mL a cerca de 250 mL, a partir de cerca de 1 mL a cerca de 100 mL, a partir de cerca de 10 mL a cerca de 1000 mL, a partir de cerca de 10 mL a cerca de 500 mL, a partir de cerca de 10 mL a cerca de 250 mL, a partir de cerca de 10 mL a cerca de 100 mL, a partir de cerca de 30 mL a cerca de 90 mL, a partir de cerca de 40 mL a cerca de 80 mL, a partir de cerca de 50 mL a cerca de 70 mL, por exemplo, cerca de 1 mL, cerca de 5 mL, cerca de 10 mL, cerca de 15 mL, cerca de 20 mL, cerca de 25 mL, cerca de 30 mL, cerca de 35 mL, cerca de 40 mL, cerca de 45 mL, cerca de 50 mL, cerca de 55 mL, cerca de 60 mL, cerca de 65 mL, cerca de 70 mL, cerca de 75 mL, cerca de 100 mL, cerca de 250 mL, ou cerca de 500 mL, ou cerca de 1000 mL, ou cerca de 2000 mL, ou cerca de 3000 mL, por exemplo, 60

mL) de veículo líquido.

[00197] Em certas modalidades, as formulações de enema incluem de cerca de 50 mg a cerca de 250 mg (por exemplo, a partir de cerca de 100 mg a cerca de 200, por exemplo, cerca de 150 mg) da entidade química em forma de cerca de 10 mL a cerca de 100 mL (por exemplo, a partir de cerca de 20 mL a cerca de 100 mL, a partir de cerca de 30 mL a cerca de 90 mL, a partir de cerca de 40 mL a cerca de 80 mL; a partir de cerca de 50 mL a cerca de 70 mL) de veículo líquido. Em certas modalidades, as formulações de enema incluem cerca de 150 mg da entidade química em cerca de 60 mL do veículo líquido. Em certas destas modalidades, a entidade química é a niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo. Por exemplo, as formulações de enema podem incluir cerca de 150 mg de niclosamida em cerca de 60 mL do veículo líquido.

[00198] Em certas modalidades, as formulações de enema incluem de cerca de 350 mg a cerca de 550 mg (por exemplo, a partir de cerca de 400 mg a cerca de 500, por exemplo, cerca de 450 mg) da substância química de cerca de 10 mL a cerca de 100 mL (por exemplo, a partir de cerca de 20 mL a cerca de 100 mL, a partir de cerca de 30 mL a cerca de 90 mL, a partir de cerca de 40 mL a cerca de 80 mL, a partir de cerca de 50 mL a cerca de 70 mL) de veículo líquido. Em certas modalidades, as formulações de enema incluem cerca de 450 mg da entidade química em cerca de 60 mL do veículo líquido. Em certas destas modalidades, a entidade química é a niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo. Por exemplo, as formulações de enema podem incluir cerca de 450 mg de niclosamida em cerca de 60 mL do veículo líquido.

[00199] Em algumas modalidades, as formulações de enema incluem de cerca de cerca de 0,01 mg/mL a cerca de 50 mg/mL (por exemplo, a partir de cerca de 0,01 mg/mL a cerca de 25 mg/mL, a partir de cer-

ca de 0,01 mg/mL a cerca de 10 mg/mL, a partir de cerca de 0,01 mg/mL a cerca de 5 mg/mL, a partir de cerca de 0,1 mg/mL a cerca de 50 mg/mL, a partir de cerca de 0,01 mg/mL a cerca de 25 mg/mL, a partir de cerca de 0,1 mg/mL a cerca de 10 mg/mL, a partir de cerca de 0,1 mg/mL a cerca de 5 mg/mL, a partir de cerca de 1 mg/mL a cerca de 10 mg/mL, a partir de cerca de 1 mg/mL a cerca de 5 mg/mL, a partir de cerca de 5 mg/mL a cerca de 10 mg/mL, por exemplo, cerca de 2,5 mg/mL ou cerca de 7,5 mg/mL) da entidade química no veículo líquido. Em certas destas modalidades, a entidade química é a niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou co-cristal do mesmo. Por exemplo, as formulações de enema podem incluir cerca de 2,5 mg/mL ou cerca de 7,5 mg/mL de niclosamida em veículo líquido.

[00200] As dosagens anteriores podem ser administradas diariamente (por exemplo, como uma dose única por dia ou como duas ou mais doses divididas por dia, ou duas ou mais doses, por exemplo, duas doses por dia) ou não diariamente (por exemplo, todos os dias, a cada dois dias, a cada três dias, uma vez por semana, duas vezes por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez por mês). Em certas modalidades, as dosagens podem ser administradas durante cerca de 1 semana, cerca de 2 semanas, cerca de 3 semanas, cerca de 4 semanas, cerca de 5 semanas, cerca de 6 semanas, cerca de 7 semanas, cerca de 8 semanas, cerca de 3 meses, cerca de 6 meses, cerca de 1 ano ou mais. Por exemplo, as dosagens (por exemplo, cerca de 2,5 mg/mL ou cerca de 7,5 mg/mL) da entidade química no veículo líquido podem ser administradas duas vezes ao dia diariamente durante cerca de 6 semanas. Em certas destas modalidades, a entidade química é niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou co-cristal do mesmo. Por exemplo, cerca de 2,5 mg/mL ou cerca de 7,5 mg/mL de niclosamida em veículo líquido podem ser admi-

nistrados duas vezes ao dia diariamente durante cerca de 6 semanas. Os veículos líquidos representativos incluem, por exemplo, os descritos anteriormente em conjunto com o componente (ii).

### MÉTODOS DE TRATAMENTO

[00201] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos para induzir a morte celular de uma ou mais células T (por exemplo, no trato digestivo e/ou gastrointestinal (GI), pele, olhos ou articulações) de um indivíduo. Os métodos incluem o contato de uma ou mais células T com uma quantidade eficaz de uma entidade química (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como a niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, tal como definido em qualquer lugar aqui. Em certas modalidades, os métodos consistem essencialmente ou consistem na etapa de contato descrita acima neste parágrafo.

[00202] Em algumas modalidades, métodos para tratar um indivíduo com uma condição associada ao recrutamento desregulado (não anormal, elevado) e/ou retenção de uma ou mais células T (por exemplo, no trato digestivo e/ou gastrointestinal (GI), pele, olhos ou articulações) do indivíduo são fornecidas. Os métodos incluem o contato de uma ou mais células T com uma quantidade eficaz de uma entidade química (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como a niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente acei-

tável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, tal como definido em qualquer lugar aqui. Em certas modalidades, os métodos consistem essencialmente ou consistem na etapa de contato descrita acima neste parágrafo.

[00203] Em algumas modalidades, métodos para tratar um indivíduo com uma condição associada à ativação desregulada (anormal, elevada) de uma ou mais células T (por exemplo, no trato digestivo e/ou gastrointestinal (GI), pele, olhos ou articulações) do indivíduo são fornecidos. Os métodos incluem contatar uma ou mais células T ativadas com uma quantidade eficaz de um cocrystal que compreende (i) um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo; e (ii) um ou mais coformadores farmacologicamente aceitáveis como definido em qualquer lugar aqui. Em certas modalidades, os métodos consistem essencialmente ou consistem na etapa de contato descrita acima neste parágrafo.

[00204] Em algumas modalidades, a indução da morte celular de uma ou mais células T inclui uma ou mais das seguintes trilhas: morte celular programada, necroptose, Apoptose, Necrose, Piroptose, Ferroptose, Anoikis, Catastrofe mitótica, Paraptose, Pironecrose, Entose, Netose, Paranas, morte celular autofágica, RGD: morte celular regulada, morte celular programada não apoptótica, necrose induzida por morte celular, independente da caspase ou apoptose de uma ou mais células T, por exemplo, necrose ou apoptose de uma ou mais células T. Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para induzir morte celular de pelo menos uma das uma ou mais células T (por exemplo, por qualquer uma ou mais das trilhas descritas acima, por exemplo, necrose ou apoptose de uma ou mais Células T).

[00205] Em algumas modalidades, as uma ou mais células T incluem uma ou mais células T ativadas, por exemplo, uma ou mais células T ativadas são selecionadas independentemente do grupo que consis-

te em:

CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-;  
 CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CCR7-;  
 CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69 +;  
 CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+PD-1+;  
 CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CTLA4+;  
 CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-PD-1++CTLA4+;  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-;  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CCR7-;  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+;  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+PD-1+;  
 CD45+CD3+CD62L-TCR $\gamma\delta$ +CTLA4+; e  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-PD-1++CTLA4 +.

[00206] Em certas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para induzir morte celular de pelo menos uma das uma ou mais células T ativadas (por exemplo, por qualquer uma ou mais das trilhas descritas acima, por exemplo, necrose ou apoptose de uma ou mais células T ativadas).

[00207] Em algumas modalidades, uma ou mais células T estão presentes dentro do epitélio intestinal e/ou dentro da lâmina própria e/ou dentro dos emplastos de Peyer (PP) e/ou dentro do GALT (tecido linfoide associado ao intestino) e/ou dentro da mucosa intestinal e/ou dentro da submucosa intestinal e/ou dentro da camada muscular intestinal e/ou dentro da serosa intestinal.

[00208] Em algumas modalidades, as uma ou mais células T compreendem uma ou mais células T trópicas intestinais. Em certas modalidades, cada uma das uma ou mais células T trópicas do intestino independentemente expressam um ou mais receptores de *homing* intestinais selecionados a partir do grupo que consiste em:

(CD3+CCR9+;



CD3+ $\alpha$ 4+ ou CD3+ $\beta$ 7+;

CD3+ $\alpha$ 4+ $\beta$ 7+;

CD3+ $\beta$ 1+;

CD3+ $\alpha$ 4+ $\beta$ 1+;

CD3+LFA1;

CD3+CCR4+; e

CD3+CCR10+.

[00209] Em algumas modalidades, são proporcionados métodos para tratar uma condição (ou um ou mais dos seus sintomas) caracterizados por uma resposta inflamatória anormal em um indivíduo com necessidade do mesmo (por exemplo, uma doença autoimune, por exemplo, uma doença inflamatória intestinal). Os métodos incluem administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma entidade química (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo) como definido em qualquer lugar aqui. Em certas modalidades, os métodos consistem essencialmente em ou consistem na etapa de administração descrita acima neste parágrafo.

[00210] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos para tratar uma condição (ou um ou mais sintomas da mesma) caracterizados por uma resposta inflamatória anormal em um indivíduo com necessidade dos mesmos (por exemplo, um transtorno autoimune, por exemplo, uma doença inflamatória intestinal). Os métodos incluem administrar tópicamente e localmente ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma entidade química (por exemplo, um composto que exibe atividade

como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo) como definido em qualquer lugar aqui. Em certas modalidades, os métodos consistem essencialmente ou consistem na etapa de administração descrita acima neste parágrafo.

[00211] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos para tratar colite autoimune (ou um ou mais dos seus sintomas) em um indivíduo. Os métodos incluem administrar tópicamente e localmente ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma entidade química (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo) como definido em qualquer lugar aqui. Em certas modalidades, os métodos consistem essencialmente ou consistem na etapa de administração descrita acima neste parágrafo.

[00212] Em algumas modalidades, métodos para tratar uma condição (ou um ou mais dos seus sintomas) selecionados a partir do grupo que consiste em doença celíaca, síndrome do intestino irritável, mucosite, uveíte, colite colagenosa, colite linfocítica, colite microscópica, enterite de radiação, artrite reumatoide, lúpus, esclerodermia, psoríase, linfoma de células T cutâneo, doença de enxerto agudo versus hospedeiro e doença de enxerto crônico versus hospedeiro em um indivíduo são fornecidos. Os métodos incluem administrar tópicamente e lo-

calmente ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma entidade química (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo) como definido em qualquer lugar aqui. Em certas modalidades, os métodos consistem essencialmente ou consistem na etapa de administração descrita acima neste parágrafo.

[00213] Em certas destas modalidades, a condição é uma doença auto-imune. Em certas modalidades, a condição é uma doença inflamatória intestinal. Em certas modalidades, a condição é doença de Crohn, colite autoimune, colite autoimune iatrogênica, colite ulcerativa, colite induzida por um ou mais agentes quimioterápicos, colite induzida por tratamento com terapia celular adotiva, colite associada por uma ou mais doenças aloimunes (como o enxerto doença do hospedeiro, por exemplo, doença aguda do enxerto versus hospedeiro e doença crônica do enxerto versus hospedeiro), enterite de radiação, colite colagenosa, colite linfocítica, colite microscópica e enterite de radiação.

[00214] Em certas modalidades, a condição é doença aloimune (como a doença do enxerto versus hospedeiro, por exemplo, doença aguda do enxerto versus hospedeiro e doença crônica do enxerto versus hospedeiro), doença celíaca, síndrome do intestino irritável, artrite reumatoide, lúpus, esclerodermia, psoríase, linfoma cutâneo de células T, uveíte e mucosite (por exemplo, mucosite oral, mucosite esofágica ou mucosite intestinal).

[00215] Em certas modalidades, a condição é colite auto-imune.

[00216] Em certos destas modalidades, a colite auto-imune é indu-

zida por um ou mais agentes quimioterapêuticos, por exemplo, um imunomodulador quimioterapêutico, por exemplo, um inibidor de ponto de checagem imune. Em certas destas modalidades, o inibidor do ponto de checagem imune se direciona a um receptor de ponto de checagem imune selecionado a partir do grupo que consiste em CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1-PD-L1, PD-1-PD-L2, interleucina -2 (IL-2), indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), IL-10, fator transformador do crescimento- $\beta$  (TGF $\beta$ ), imunoglobulina de células T e mucina 3 (TIM3 ou HAVCR2), Galectina 9-TIM3, fosfatidilserina-TIM3, proteína do gene 3 de ativação de linfócitos (LAG3), MHC classe II - LAG3, ligante 4-1BB-4-1BB, ligante OX40-OX40, GITR, ligante GITR - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, ligante CD40-CD40, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM - BTLA, HVEM - CD160, HVEM - LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244 CD244, ICOS, ligante ICOS-ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, Butirofilinas, incluindo BTNL2, família Siglec, membros da família TIGIT e PVR, KIRs, ILTs e LIRs, NKG2D e NKG2A, MICA e MICB, CD244, CD28, CD8 6 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, CD39, CD73 Adenosina-CD39-CD73, CXCR4-CXCL12, Fosfatidilserina, TIM3, Fosfatidilserina-TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, Neuropilina, CD160, CD30 e CD155; por exemplo, CTLA-4 ou PD1 ou PD-L1). Veja, por exemplo, Postow, M. J. Clin. Oncol. 201, 33, 1.

[00217] Em certas destas modalidades, o inibidor do ponto de checagem imune é selecionado a partir do grupo que consiste em: Urelumabe, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, Varlilumabe, CP-870893, Pembrolizumabe (PD1), Nivolumabe (PD1), Atezolizumabe (anteriormente MPDL3280A) (PDL1), MEDI4736 (PD-L1), Avelumabe (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, Lirilumabe, IPH2201, Emactuzumabe, INCB024360, Galunisertibe, Ulocuplumabe, BKT140, Baviximabe, CC-90002, Bevacizumabe e MNRP1685A e MGA271.

[00218] Em algumas dessas modalidades, o inibidor do ponto de checagem imunológico se direciona a CTLA-4, por exemplo, um anti-corpo, por exemplo, ipilimumabe ou tremelimumabe.

[00219] Em certas dessas modalidades, o inibidor do ponto de checagem imunológico se direciona a PD1 ou PD-L1, por exemplo, nivolumabe, lambroizumabe ou BMS-936559.

[00220] Em certas modalidades, a condição é mucosite, também conhecida como estomatite, que pode ocorrer como resultado de quimioterapia ou radioterapia, sozinho ou em combinação, bem como danos causados pela exposição a radiações fora do contexto de radioterapia. Os agentes quimioterapêuticos que podem induzir mucosite quando utilizados isoladamente ou em combinação incluem, mas não estão limitados a, platina, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, mecloretina, ciclofosfamida, clorambucila, azatioprina, mercaptopurina, vincristina, vimblastina, vinorelbina, vindesina, etoposídeo e teniposídeo, paclitaxel, docetaxel, irinotecano, topotecano, ansacrina, etoposídeo, fosfato de etoposídeo, teniposídeo, 5-fluorouracila, leucovorina, metotrexato, gencitabina, taxano, leucovorina, mitomicina C, tegafururacila, idarubicina, fludarabina, mitoxantrona, ifosfamida e doxorubicina. Os agentes adicionais incluem inibidores de mTOR (alvo de mamífero de rapamicina), incluindo, entre outros, a rapamicina, everolimo, tensirolimo e deforolimo.

[00221] Em certas modalidades, a condição é uveíte, que é a inflamação da úvea (por exemplo, uveíte anterior, por exemplo, iridociclite ou irite, uveíte intermediária (também conhecida como pars planitis), uveíte posterior ou coriorretinite, por exemplo, pan-uveíte).

[00222] A presente invenção considera ambos os regimes de monoterapia e os regimes de terapia de combinação.

[00223] Em algumas modalidades, a monoterapia inclui administrar (por exemplo, tópica e localmente) a um indivíduo uma quantidade efi-

caz de uma entidade química (por exemplo, um composto que exiba atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo) como definido em qualquer lugar aqui, mas exclui a administração de outros agentes terapêuticos (por exemplo, os compostos ativos, por exemplo, peptídeos, descritos na Patente US 8.148.328, que está aqui incorporada por referência na sua totalidade).

[00224] Em algumas modalidades, os métodos aqui descritos podem incluir ainda a administração de um segundo agente ou regime terapêutico.

[00225] Em certas modalidades, o segundo agente ou regime terapêutico é administrado ao indivíduo antes de contatar com ou administrar a entidade química (por exemplo, cerca de uma hora antes, ou cerca de 6 horas antes, ou cerca de 12 horas antes, ou cerca de 24 horas antes, ou cerca de 48 horas antes, ou cerca de 1 semana antes, ou cerca de 1 mês antes).

[00226] Em outras modalidades, o segundo agente ou regime terapêutico é administrado ao indivíduo ao mesmo tempo que o contato com ou a administração da entidade química. A título de exemplo, o segundo agente ou regime terapêutico e a entidade química são fornecidos ao indivíduo simultaneamente na mesma forma de dosagem. Como outro exemplo, o segundo agente ou regime terapêutico e a entidade química são fornecidos ao indivíduo concomitantemente em formas de dosagem separadas.

[00227] Em outras modalidades, o segundo agente ou regime terapêutico é administrado ao indivíduo após contato com ou administra-

ção da entidade química (por exemplo, cerca de uma hora depois, ou cerca de 6 horas após, ou cerca de 12 horas depois, ou cerca de 24 horas depois, ou cerca de 48 horas depois, ou cerca de 1 semana depois, ou cerca de 1 mês depois).

[00228] Em certas modalidades, o segundo agente terapêutico é um imunomodulador quimioterapêutico, por exemplo, um inibidor do ponto de checagem imune, que pode ser como definido em qualquer lugar aqui. Em outras modalidades, o segundo agente ou regime terapêutico é um ou mais agentes anti-inflamatórios ou imunomodulador atuando localmente no trato GI. Em outras modalidades, o segundo agente ou regime terapêutico é o 5-ASA (e os sistemas de administração associados), antissentido anti-SMAD7, anti-TNFs formulados oralmente, anti-integrinas, sulfasalazina, balsalazida, esteroides, azatioprina e metotrexato. Em outras modalidades, o segundo agente ou regime terapêutico é a radiação ou a cirurgia.

[00229] Em certas modalidades, o segundo agente terapêutico é platina, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, meclorometina, ciclofosfamida, clorambucila, azatioprina, mercaptopurina, vincristina, vimblastina, vinorelbina, vindesina, etoposídeo e teniposídeo, paclitaxel, docetaxel, irinotecano, topotecano, ansacrina, etoposídeo, fosfato de etoposídeo, teniposídeo, 5-fluorouracila, leucovorina, metotrexato, gencitabina, taxano, leucovorina, mitomicina C, tegafur-uracila, idarubicina, fludarabina, mitoxantrona, ifosfamida e doxorrubicina. Os agentes adicionais incluem inibidores de mTOR (alvo de mamífero de rapamicina), incluindo mas não limitado a rapamicina, everolimo, tensirolimo e deforolimo.

[00230] Em outras modalidades, o segundo agente terapêutico pode ser selecionado a partir dos delineados acima (veja a Patente US 7.927.613, que é aqui incorporada por referência na sua totalidade).

[00231] Em algumas modalidades, os métodos aqui descritos inclu-

em ainda a etapa de identificar um indivíduo (por exemplo, um paciente) que precisa desse tratamento (por exemplo, por meio de biópsia, endoscopia ou outro método convencional conhecido na técnica).

[00232] Em algumas modalidades, as entidades químicas, métodos e composições aqui descritos podem ser administrados a determinadas populações de pacientes resistentes ao tratamento, por exemplo, uma que não responde ou é resistente ao tratamento com uma terapia anti-TNFalpha (por exemplo, Humira, Enbrel, Remicade, Cimzia, Simponi, Enbrel, derivados de xantina, por exemplo, pentoxifilina e Bupropiona; (R) -DOI, TCB-2, LSD e LA-SS-Az). Em certas modalidades, o paciente está passando e/ou sofreu tratamento com uma terapia anti-TNFalpha (por exemplo, Humira, Enbrel, Remicade, Cimzia, Simponi, Enbrel, derivados de xantina, por exemplo, pentoxifilina e Bupropiona; (R) -DOI, TCB-2, LSD e LA-SS-Az).

[00233] Para ilustrar ainda mais esta invenção, estão incluídos os seguintes exemplos. Os exemplos não devem, naturalmente, ser interpretados como especificamente limitante da invenção. As variações destes exemplos no escopo das reivindicações estão dentro da competência de alguém versado na técnica e são consideradas como abrangidas pelo escopo da invenção tal como descrito e aqui reivindicado. O leitor reconhecerá que o técnico versado, armado com a presente descrição e a capacidade na técnica é capaz de preparar e usar a invenção sem exemplos exaustivos.

### EXEMPLOS

#### **EXEMPLO 1: Niclosamida desacopla a respiração mitocondrial da células T Jurkat de fosforilação oxidativa.**

[00234] Objetivo. Para medir o efeito dose-resposta da niclosamida no potencial transmembranar mitocondrial em células T Jurkat utilizando o corante catiônico lipofílico, tetrametilrodamina, éster metílico (TMRM).



[00235] Modelo. O modelo de célula T Jurkat é geralmente usado para estudar os efeitos potenciais dos compostos em células T in vitro. Esta linhagem células permite a investigação de estímulos e mecanismos que regulam a função mitocondrial e a sobrevivência das células T. Como células T, Jurkats têm uma aparência de linfócitos e replica na cultura em suspensão. Elas contêm mitocôndrias respirantes e, como tal, a resposta aos desacopladores mitocondriais, como a niclosamida, pode ser avaliada. O desacoplamento é identificado e quantificado pela detecção de uma queda no gradiente eletroquímico através da membrana interna mitocondrial ( $\Delta\Psi_m$ ) que não está associada a um aumento correspondente na fosforilação oxidativa. Experiências para detectar alterações em  $\Delta\Psi_m$  foram realizadas incluindo condições em que uma concentração de oligomicina foi adicionada para inibir irreversivelmente a F1F0-ATPase e bloquear a fosforilação oxidativa para demonstrar que a queda em  $\Delta\Psi_m$  representa o desacoplamento, uma vez que ocorreu independentemente de um aumento na fosforilação oxidativa mitocondrial .

#### CULTURA DE CÉLULAS.

[00236] As células T Jurkat foram adquiridas da American Type Culture Collection (Manassas, VA) e subcultura, de acordo com as instruções do fornecedor. Antes das experiências, as células foram cultivadas em RPMI 1640 contendo 10 % de FBS-HI, 50 unidades de penicilina/mL e 50  $\mu$ g de estreptomicina/mL e mantidas em fase logarítmica antes da instalação experimental. As células foram cultivadas em uma incubadora umidificada com CO<sub>2</sub> a 5 % a 37 °C. O meio de crescimento foi preparado por adição de 50 mL de FBS inativado por calor e 5 mL de penicilina/estreptomicina a 500 mL de DMEM. Este meio foi armazenado a 4 °C. Antes da utilização, o meio foi aquecido a 37 °C em um banho de água. As células Jurkat foram semeadas com uma densidade inicial de  $5 \times 10^4$  células/mL de placas de 24 poços. As células

foram deixadas cultivar durante 18 horas antes do tratamento ser adicionado.

[00237] Tratamento com niclosamida. Niclosamida foi dissolvida em dimetilsulfóxido (DMSO) e adicionada ao meio de cultura para atingir concentrações de 500, 100, 50, 10, 5 ou 1  $\mu\text{M}$ . A oligomicina foi dissolvida em DMSO e depois adicionada para testar poços em 10  $\mu\text{L}$  para atingir uma concentração final de 1  $\mu\text{L}$ . As amostras foram incubadas durante 60 minutos a 37  $^{\circ}\text{C}$ . TMRM dissolvido em DMSO, depois adicionado aos poços teste em 10  $\mu\text{L}$  para se obter uma concentração final de 5  $\mu\text{M}$  e deixado incubar a 37  $^{\circ}\text{C}$  durante 30 min adicionais. Um controle de veículo único (em lugar de niclosamida) foi executado simultaneamente com cada experiência. Um citômetro de fluxo que fornece excitação a 560 nm e a detecção a uma emissão de 590 nm foi utilizado para quantificar a fluorescência da TMRM.

[00238] Medição das alterações no potencial da membrana mitocondrial ( $\Delta\Psi\text{m}$ ). TMRM tem vantagens em relação a outros corantes catiônicos na medida em que pode entrar seletivamente em mitocôndrias e se acumulam reversivelmente à medida que o potencial da membrana aumenta. O acúmulo de TMRM nas mitocôndrias mostrou ser conduzido pelo seu potencial de membrana. Além disso, devido a um caráter hidrofóbico reduzido, esta sonda exibe ligação potencial independente às células que é 10 a 20 vezes menor que a observada com outras sondas. O TMRM foi descrito como um dos melhores corantes fluorescentes para medições quantitativas dinâmicas e in situ porque é rapidamente e reversivelmente absorvido por células vivas e mitocôndrias.

[00239] Cálculo da diminuição relativa no potencial da membrana mitocondrial. A intensidade mediana da fluorescência foi calculada para todas as concentrações de niclosamida em relação aos controles negativos apenas para o veículo na presença de oligomicina. As rela-

ções da intensidade de fluorescência de cada amostra tratada para a média da amostra de controle foram então calculadas como uma medida da diminuição relativa em  $\Delta\Psi_m$ . Para comparações estatísticas, intervalos de confiança de 95 % foram computados e representados graficamente com os valores médios dessa relação. Ao utilizar os intervalos de confiança de 95 %, a probabilidade de um erro tipo I foi estabelecida no nível nominal de 5 %.

[00240] Resultados. A niclosamida exibe uma diminuição relacionada à dose em  $\Delta\Psi_m$  em células Jurkat com concentrações de niclosamida de 5  $\mu\text{M}$  e acima significativamente diminuídas ( $p < 0,05$ ) em relação aos controles negativos.

**EXEMPLO 2: Niclosamida desacopla a respiração mitocondrial da fosforilação oxidativa em células T isoladas da lâmina própria do intestino humano.**

[00241] Objetivo. O objetivo desta experiência foi determinar se a niclosamida pode reduzir diretamente o potencial transmembranar mitocondrial em células T isoladas da lâmina própria do intestino humano de maneira similar aos efeitos observados nas células T Jurkat.

[00242] Modelo. As células mononucleares de lâmina própria (LPMC) no intestino humano são compreendidas em parte por células T, que medeiam processos fisiológicos e patológicos, incluindo doença inflamatória intestinal. LPMCs podem ser isoladas de biópsias de tecido humano. Após o isolamento, as células T LPMCs permanecem viáveis ex vivo em condições de cultura apropriadas por períodos de tempo que permitem experiências ex vivo. Essas células podem ser usadas para investigar mecanismos que regulam suas funções mitocondriais e sua sobrevivência. Elas contêm mitocôndrias respirantes e, como tal, sua resposta aos desacopladores mitocondriais, como a niclosamida, pode ser avaliada. Este modelo celular é usado em conjunto com a oligomicina que bloqueia a fosforilação oxidativa e TMRM pa-

ra monitorar  $\Delta\Psi_m$  como descrito no Exemplo 1.

[00243] Isolamento e cultura de células. As células foram obtidas a partir de amostras de biópsia do intestino grosso ou grande ou reto de humanos de áreas de tecido gastrointestinal normal ou com doença de Crohn moderada a severa (CD), colite ulcerativa (UC) ou doença celíaca. Para o isolamento de células mononucleares de lâmina própria (LPMCs), os espécimes foram inicialmente lavados na solução de sal equilibrada de Hank (HBSS), em seguida, cortados em pedaços de 0,5 cm e incubados com agitação em HBSS pré-aquecido contendo DTT 1 mM a 37 °C durante 15 minutos. O sobrenadante foi removido e a amostra foi lavada com agitação com HBSS durante 5 minutos duas vezes. As amostras foram incubadas com agitação em HBSS pré-aquecida contendo EDTA 5 mM durante 30 minutos. O sobrenadante foi removido e a amostra foi lavada com agitação com HBSS durante 5 minutos três vezes. O tecido foi então digerido adicionalmente em RPMI 1640 contendo 2 mg/mL de Liberase e 0,01 µg/mL de DNase I durante 1 hora a 37 °C com agitação. Após a digestão, as células mononucleares em suspensão foram recolhidas e centrifugadas a 400 g durante 10 minutos. Após duas lavagens em HBS, o sedimento foi ressuspenso em uma solução de Percoll de 40 % e em camadas no topo de uma solução de Percoll (100 %, 60 %, 40 % e 30 % de Percoll em HBSS). O tubo foi centrifugado a 400 g durante 25 minutos e as LPMCs na interface de camada de Percoll de 60 % a 40 % foram coletadas. As células isoladas foram contadas e verificadas quanto à viabilidade utilizando 0,1 % de azul tripano (a viabilidade variou de 86 % a 94 %). As células foram lavadas sem Percoll com HBSS e ressuspenso em RPMI 1640 suplementado com 10 % de FBS inativado por calor, 1 % de L-glutamina, 100 U/mL de penicilina e 100 mg/mL de estreptomicina a uma concentração de  $1 \times 10^6$  células/mL e banhadas em placas de cultura de 96 poços (200000 células/poço) (Nat Protoc.

2007; 2 (10): 2307-11)

[00244] Tratamento com material teste. O protocolo como observado no Exemplo 1 foi seguido. Além disso, o anticorpo monoclonal anti-CD3 conjugado com FITC (excitação a 494 nm com emissão detectada a 521 nm) foi adicionalmente adicionado durante a incubação com TMRM a 37 °C durante 30 minutos.

[00245] Medição e cálculo da alteração de  $\Delta\Psi_m$  nas células T. A fim de distinguir especificamente as células T de outras células em LPMCs, utilizou-se anticorpo monoclonal anti-CD3 marcado com FITC. Este anticorpo liga-se especificamente ao antígeno CD3 humano que é expresso seletivamente em células T. As células T LPMC foram primeiro definidas pela sua emissão de fluorescência a 521 nm resultante da marcação com anticorpo FITC-anti-CD3. Foi medida a intensidade de fluorescência de n do TMRM detectado a 590 nm na população de células T. Intensidade mediana de fluorescência do sinal de TMRM calculado. As relações da intensidade de fluorescência mediana de cada amostra tratada para a média da amostra de controle foram então calculadas como uma medida da diminuição relativa em  $\Delta\Psi_m$ . Para comparações estatísticas, os intervalos de confiança de 95 % foram computados e representados graficamente com os valores médios dessa relação.

[00246] Resultados. A niclosamida induz uma diminuição relacionada à dose em  $\Delta\Psi_m$  em células T LPMCs humanas com concentrações de niclosamida de 5  $\mu\text{M}$  e acima diminuídas significativamente ( $p < 0,05$ ) em relação a controles negativos.

**EXEMPLO 3: Niclosamida induz a morte de células T LPMC em concentrações que causam desacoplamento mitocondrial.**

[00247] Objetivo. O objetivo desta experiência foi determinar se as concentrações de niclosamida que desacoplam as mitocôndrias na LPMC induzem a morte celular.

[00248] Modelo. O modelo LPMC humano como descrito no Exemplo 2 foi utilizado.

[00249] Isolamento e cultura de células. Os procedimentos de isolamento e cultura de células foram como detalhados no Exemplo 2.

[00250] Tratamento com Niclosamida. Niclosamida foi dissolvida em dimetilsulfóxido (DMSO) e adicionada ao meio de cultura para atingir concentrações de 500, 100, 50, 10, 5 ou 1  $\mu$ M. As amostras foram incubadas durante 60 minutos a 37 °C. As células cultivadas foram incubadas com DMSO (controle negativo) ou estimuladas com um anticorpo monoclonal anti-FAS humano (controle positivo, concentração final, 1  $\mu$ g/mL) ou concentrações de niclosamida a 37 °C durante 24 horas. Após o tratamento, as células foram expostas a 1  $\mu$ M de 7AAD, depois incubadas durante mais 60 minutos a 37 °C. As células vivas e as células mortas foram enumeradas pelo citômetro de fluxo usando um citômetro FACSVerse configurado para excitar e medir a fluorescência emitida de 7-AAD em comprimentos de onda apropriados.

[00251] Deteccção das células viáveis e mortas. 7-AAD é excluído das células vivas, mas é livre para entrar nas células mortas, onde sofre uma alteração espectral depois de interagir com o DNA celular. Desse modo, as células mortas são rotuladas seletivamente com 7-AAD, resultando em sua deteção com um máximo de emissão de 647 nm. O uso deste reagente permite que células viáveis e células mortas sejam enumeradas simultaneamente. A fim de distinguir especificamente as células T de outras células em LPMCs, serão utilizados anticorpos monoclonais anti-CD3 marcados com FITC (excitação a 494 nm com emissão detectada a 521 nm). Este anticorpo liga-se especificamente ao antígeno CD3 humano que é expresso seletivamente em células T. A viabilidade celular e a morte foram determinadas especificamente em células T medindo a fluorescência de 7-AAD em células marcadas com FITC anti-CD3.

### Cálculo de morte de células T.

[00252] A intensidade de fluorescência de 7-AAD detectada a 647 nm foi medida especificamente T, a população de células que foi primeiro definida como descrito no Exemplo 2 por fluorescência de anticorpo FITC-anti-CD3. Em cada experiência, o valor de intensidade de fluorescência de 7-AAD abaixo do qual foram detectadas 95 % das células T de controle (vivas) não tratadas foi utilizado como ponto de corte para calcular a viabilidade. Usando este ponto de corte, a fração de células mortas em uma amostra de > 10 000 células individuais foi calculada para cada condição e expressa como valores médios. Para comparações estatísticas, intervalos de confiança de 95 % foram computados e representados graficamente com os valores médios.

[00253] Resultados. Niclosamide exhibe um aumento relacionado à dose na morte de células T LPMC. As concentrações de niclosamida de 5 µM e acima aumentam significativamente a morte ( $p < 0,05$ ) em relação aos controles negativos com o veículo sozinho. Concentrações abaixo de 5 µM não conseguem induzir a morte de células T. As relações dose-resposta da morte de células T associadas à niclosamida e o desacoplamento associado à niclosamida em LPMCs foram comparados. A natureza sobreposta dessas relações de dose indica uma associação entre o desacoplamento mitocondrial induzido pela niclosamida e a morte celular.

### **EXEMPLO 4: A niclosamida é um tratamento eficaz para a doença inflamatória intestinal em camundongos.**

[00254] Objetivo. O objetivo desta experiência foi determinar se a niclosamida é um tratamento efetivo em um modelo roedor de colite.

[00255] Modelo. A colite induzida por TNBS é um modelo experimental geralmente utilizado para a Doença Inflamatória do Intestino (IBD). O TNBS (ácido trinitrobenzenossulfônico) é um produto químico administrado retalmente na forma de um enema para camundongos ou

camundongos em combinação com etanol, o que interrompe a barreira mucosa e induz colite por proteínas hapténizantes dentro do intestino, fazendo com que eles se tornem alvos preferenciais para células imunes. A gravidade da colite induzida por TNBS depende em grande parte da dosagem aplicada e da cepa do animal utilizado. Na forma crônica e recorrente do modelo, os animais são sensibilizados por doses intracolônicas escalonantes de TNBS. A doença é monitorada na vida por perda de peso. A histologia de espécimes de cólon é usada para determinar a gravidade da doença no término do estudo (Gastroenterology, 2003 Dez; 125 (6): 1750-61; Inflamm Bowel Dis. 2006 Oct; 12 (10): 995-9.)

[00256] Cepa e alojamento do camundongo. Os camundongos fêmeas C57BL/6J (9 semanas de idade) foram adquiridos por Jackson e alojados a uma temperatura que varia de 20 a 23,3 °C com um ciclo de luz diurno de 12 horas em uma instalação sem patógeno específica em gaiolas ventiladas. Os alimentos e a água foram fornecidos ad libitum. Os animais foram aclimatados à microbiota local durante 7 dias antes do início da experiência. Os procedimentos de isolamento e cultura de células foram como se observa no Exemplo 2.

[00257] Condicionamento para induzir colite. Para realizar os estudos de colite induzida por hapteno recorrente, 4 doses escalonantes de TNBS em 50 % de etanol foram administradas em intervalos semanais a camundongos ligeiramente anestesiados através de um cateter 3.5Fr inserido no reto. A ponta do cateter foi inserida 4 cm proximal à largura anal e 150 µL de fluido foram instilados lentamente no cólon, após o que o camundongo foi mantido na posição vertical durante 30 segundos por reto em intervalos semanais. A primeira e a segunda doses foram 0,5 mg de TNBS, enquanto a terceira e a quarta doses foram 0,75 e 1 mg de TNBS. Um grupo de controle foi administrado a cada semana com 50 % de etanol usando o mesmo procedimento. A



niclosamida de animais foi dissolvida em água e administrada a 1, 3, 10, 30, 100 mg/kg em intervalos diários para camundongos ligeiramente anestesiados através de um cateter de 3.5Fr inserido no reto. Os camundongos de controle foram administrados com água usando o mesmo procedimento.

[00258] Avaliação clínica da doença. Para a avaliação clínica da colite, peso do animal, diarreia (0 = ausente; 1 = presente), prolapso retal (0 = ausente; 1 = presente) e presença de sangue nas fezes (0 = ausente; 1 = presente) foi registrada diariamente.

[00259] Avaliação histológica da doença. Para análise histológica, os tecidos foram fixados em OCT, cortados em seções e manchados com H & E. A classificação histológica para camundongos individuais foi realizada por um patologista cego às amostras e o grau de inflamação nas seções transversais microscópicas do cólon foi graduado semiquantitativamente de 0 a 4. Os tecidos removidos de camundongos nos tempos indicados de morte foram fixados em solução de formalina a 10 %, incorporada em parafina, cortada em seções de tecido e manchadas com hematoxilina e eosina. As seções manchadas foram examinadas quanto à evidência de colite usando diferentes critérios, tal como a presença de infiltração de linfócitos, alongamento e/ou distorção de criptas, ulceração ostensiva e espessamento da parede intestinal. O grau de inflamação nas seções transversais microscópicas do cólon foi classificado de 0 a 4 como segue: 0: nenhuma evidência de inflamação; 1: baixo nível de infiltração de linfócitos com infiltração observada em um campo de <10 % de alta potência (hpf = campo de alta potência), sem alterações estruturais observadas; 2: infiltração moderada de linfócitos com infiltração observada em <10-25 % hpf, alongamento da cripta, espessamento da parede intestinal que não se estende além da camada mucosa; 3: alto nível de infiltração de linfócitos com infiltração observada em <25-50 % hpf, espessamento da pa-

rede intestinal que se estende além da camada mucosa; 4: grau marcado de infiltração de linfócitos com infiltração observada em > 50 % hpf, alta densidade vascular, alongamento da cripta com distorção, espessamento da parede intestinal transmural com ulceração (J Exp Med. 1995 Nov 1; 182 (5): 1281-90; Current Protocol Immunology 15.19 DOI: 10.1002/0471142735.im1519s49).

[00260] Cálculo dos efeitos terapêuticos. Para comparações estatísticas, o teste Anova bidirecional com correção de Bonferroni foi calculado com o software GaphPrism.

[00261] Resultados. A niclosamida exibe uma diminuição relacionada à dose nos escores clínicos da colite e nos escores histológicos. As doses terapêuticas de niclosamida de 3 mg/kg e acima reduzem significativamente os escores clínicos e histológicos ( $p < 0,05$ ) em relação ao controle do veículo.

**EXEMPLO 5: Doses terapêuticas de niclosamida em camundongos estão associadas a uma relação de exposição de cólon para plasma maior que 10:1.**

[00262] Objetivo. O objetivo desta experiência foi determinar a concentração plasmática e do cólon e calcular a exposição de cólon para plasma em camundongos administrados retalmente com niclosamida.

[00263] Modelo. Os camundongos são usados como um modelo efetivo para correlacionar as respostas terapêuticas com as concentrações de fármaco que podem ser medidas no sangue (fração sérica ou plasmática) e nos tecidos para determinar a eficácia de uma estratégia de tratamento projetada para fornecer administração tópica do cólon em oposição à absorção sistêmica. Ao medir as concentrações do agente teste na cepa de camundongos, em que as respostas terapêuticas à colite são observadas, podem-se chegar a conclusões sobre se o fornecimento tópico de colônias produz uma relação elevada de cólon:plasma da exposição ao fármaco e concentrações de cólon

suficientes do agente teste para explicar os efeitos terapêuticos que são independentes da absorção e exposição sistêmica ao agente teste.

[00264] Camundongos. Camundongos fêmeas C57BL/6J de nove semanas de idade foram adquiridos por Jackson e alojados a uma temperatura variando de 20 a 23 °C com um ciclo de luz diurno de 12 horas em uma instalação sem patógeno específica em gaiolas ventiladas. Os alimentos e a água foram fornecidos *ad libitum*. Os animais foram aclimatados à microbiota local durante 7 dias antes do início da experiência.

[00265] Administração de niclosamida. Niclosamida foi dissolvida em água e uma dose única administrada a 3 mg/kg a camundongos ligeiramente anestesiados através de um cateter 3.5Fr inserido no reto.

[00266] Projeto de estudo farmacocinético. A 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 e 16 horas após a administração de niclosamida, plasma e espécimes de cólon foram coletados de 3 camundongos por ponto de tempo e a cromatografia líquida de alta eficiência foi utilizada para medir as concentrações de tecido, niclosamida e seus metabolitos.

[00267] Cálculo de relação de plasma e cólon. A concentração média de niclosamida, concentração de cólon (mg/mg) e concentração plasmática de niclosamida (mg/mL) foi plotada e a proporção calculada.

[00268] Resultados. A niclosamida exibe uma relação de cólon para exposição plasmática maior a 10:1.

**EXEMPLO 6: Doses de niclosamida que são agentes terapêuticos contra a colite resultam em níveis de exposição colônicos em camundongos associados ao desacoplamento mitocondrial.**

[00269] Objetivo. Determinar se a exposição ao cólon de niclosamida está associada a concentrações de niclosamida que induzem o de-

sacoplamento mitocondrial.

[00270] Modelo. Os resultados dos Exemplos 2 e 5 foram utilizados em conjunto. O exemplo 2 definiu uma relação dose-resposta entre a concentração de niclosamida e o desacoplamento mitocondrial. Utilizando os dados farmacocinéticos do Exemplo 5, determinou-se a concentração máxima de Niclosamida no cólon. Esta concentração foi diretamente comparada aos dados dose-resposta para determinar se a exposição eficaz é suficiente para induzir o desacoplamento mitocondrial no cólon.

[00271] Administração de niclosamida. A niclosamida foi dissolvida em água e uma dose única administrada a 1 ou 3 mg/kg a camundongos ligeiramente anestesiados através de um cateter 3.5Fr inserido no reto.

[00272] Projeto de estudo farmacocinético. A 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 e 16 horas após a administração de niclosamida, foram colhidas amostras de cólon de 3 camundongos por ponto de tempo por grupo e a cromatografia líquida de alta pressão foi utilizada para medir as concentrações de tecido niclosamida e seus metabólitos.

[00273] Cálculo da cobertura alvo. A área média sob a curva de concentração de cólon versus curva de tempo (AUC) e a concentração de pico foi calculada, plotada e representada graficamente. O eixo Y representa a concentração de niclosamida em  $\mu\text{M}$  enquanto o eixo X representa o tempo. Para estimar a cobertura do alvo, o gráfico inclui uma linha horizontal ao nível em que a niclosamida induz o desacoplamento mitocondrial na célula T da lâmina própria.

[00274] Resultados. A doses abaixo da eficácia máxima (por exemplo 1 mg/kg), a niclosamida não atinge a concentração de 5  $\mu\text{M}$  no cólon. Na dose terapêutica de 3 mg/kg, a niclosamida atinge uma concentração máxima de cólon  $> 5 \mu\text{M}$ . Uma vez que 5  $\mu\text{M}$  é a concentração de niclosamida capaz de induzir o desacoplamento mitocondrial

de mais de 50 % na célula T da lâmina própria, esses dados indicam que exposições eficazes resultam na concentração de cólon da niclosamida associada ao desacoplamento mitocondrial, demonstrando que o mecanismo terapêutico está associado ao desacoplamento mitocondrial.

[00275] **Figura 1. Niclosamida induz a morte celular na célula T de lâmina própria a partir de IBD ativa.** LPMC (células mononucleares da lâmina própria) de indivíduos com IBD foram isoladas da área intestinal macroscopicamente inflamada e tratadas com DMSO ou niclosamida (10 µM) durante 16 horas. A morte celular na célula T da lâmina própria (CD3+) foi determinada medindo a coloração com 7-AAD por citometria de fluxo.

[00276] A **FIG. 2** inclui gráficos e imagens que mostram que a niclosamida apresenta eficácia robusta no modelo TNBS de murino de colite ulcerativa quando administrado por via oral (localmente), mas não por injeção intraperitoneal (sistematicamente).

#### **EXEMPLO 7: Síntese de CoCristais**

[00277] A) L-Prolina (35,2 mg) e niclosamida (100 mg) são combinadas em um recipiente de aço contendo uma bola de aço. A esta mistura são adicionadas 5 gotas de etanol. A amostra é moída por 15 minutos, após o que a conversão do tempo em cocrystal é substancialmente completa.

[00278] O exemplo acima é para ilustrar, mas não limitar a invenção. Outros métodos para obter a invenção descrita inclui a moagem com um almofariz e pilão, comoagem, conversão de suspensão e concentração de uma solução de ambos os componentes.

[00279] Aqueles versados na técnica entendem que um cocrystal similar pode ser produzido a partir de D-prolina e a partir de misturas de L- e D-prolina, tal como uma mistura racêmica do mesmo.

[00280] B) L-Prolina (35,2 mg) e niclosamida (100 mg) são combi-

nadas em um recipiente de aço contendo uma bola de aço. A esta mistura são adicionadas 5 gotas de propileno glicol. A amostra é moída por 15 minutos, após o que a conversão do tempo para o cocrystal é substancialmente completa.

[00281] C) Imidazol (20,8 mg) e niclosamida (100 mg) são combinados em um recipiente de aço contendo uma bola de aço. A esta mistura são adicionadas 5 gotas de etanol. A amostra é moída por 15 minutos, após o que a conversão do tempo em cocrystal é substancialmente completa.

[00282] O exemplo acima é para ilustrar, mas não limitar a invenção. Outros métodos para alcançar a invenção descrita incluem a moagem com um almofariz e pilão, comoagem, conversão em suspensão e concentração de uma solução de ambos os componentes.

#### **EXEMPLO 8: Preparação de componentes de formulação de enema**

[00283] O veículo líquido mostrado na Tabela 11 abaixo foi preparado de acordo com o seguinte procedimento. 4-hidroxibenzoato de propila e 4-hidroxibenzoato de metila foram dissolvidos em água quente. A solução foi deixada resfriar em temperatura ambiente e adicionou-se água adicional para compensar a perda de água devido à evaporação que ocorreu na etapa anterior. Os sais de sódio foram adicionados e dissolvidos sob agitação durante 10 minutos (pH: 6,5-7,5). A metilcelulose e a povidona foram dispersas utilizando um turbomisturador (9000 rpm, 30'). A preparação foi deixada em repouso por várias horas para deixar a espuma decantar. Tipicamente, a preparação do veículo líquido não foi armazenada e usada imediatamente. No entanto, quando armazenados, os veículos líquidos foram armazenados em frascos de polietileno de 500 mL. O veículo líquido exibiu as propriedades mostradas na Tabela 11.

#### **TABELA 11**

Componentes	Quantidade (%)
Metil celulose (Methocel A15C Premium)	1,40
Povidona (Kollidon K30)	1,00
Propil para-hidroxibenzoato	0,02
Metil para-hidroxibenzoato	0,20
Dodeca-hidrato de fosfato dissódico	0,15
Di-hidrato de di-hidrogenofosfato sódico	0,05
Água purificada	Até 100
Caracterização tecnológica (como IPC)	
Aparência	Dispersão coloidal clara a opalescente
Viscosidade dinâmica *	41 mPas s
pH	7,023
Densidade	1,0075 g/mL

[00284] As preparações de granulação úmida mostradas na Tabela 12 foram preparadas de acordo com o procedimento a seguir. Os ingredientes da fase interna são combinados e misturados em um granulador de alto cisalhamento. Preparou-se uma solução de granulação a partir de água e os agentes indicados. Esta solução é adicionada à mistura da fase interna resultando na formação de grânulos. Uma vez que a granulação foi formada e seca, os ingredientes da fase externa foram adicionados à granulação seca. As preparações de granulação úmida resultantes podem ser suspensas nos veículos líquidos descritos acima utilizando procedimentos convencionais.

**TABELA 12**

Intensidade da niclosamida		450 mg					450 mg
		Componente (%)					
Fase interna	Niclosamida	100	98,5	77	66	50	61,64
	Dióxido de silício coloidal	-	1,0				-
	Estearato de Magnésio	-	0,5				-
	Celulose Microcristalina (Avicel PH101)	-	-	23	34	50	-
	Crospovidona (Kollidon CL)	-	-	-	-	-	1,92
	Monidrato de lactose (Pharmatose 200M)	-	-	-	-	-	30,82
Solução de Granulação	Povidona (Kollidon K30)	-	-	-	-	-	2,74
	Lauril sulfato de sódio	-	-	-	-	-	0,68
	Água purificada	-	-	-	-	-	*
Fase externa	Talco	-	-	-	-	-	1,92
	Estearato de magnésio	-	-	-	-	-	0,27
Peso das unidades teóricas (mg)		450	456,9	593,4	692,3	913,8	730,0
*quantidade usada: 123 mg/unidades, removidos durante o processo							
Parâmetro do processo							
1) Materiais brutos da etapa de calibração		Calibração Manual					
1.1) Peneira de calibração		Tamanho 1,0 mm					
2) Etapa de misturação		Turbula, recipiente de vidro					-
2.1) Tempo de misturação – velocidade de rotação		5'-34 rpm					-

143/154



3) Etapa de granulação		-	Granulação manual
3.1) Peneira de granulada úmida		-	1,0 mm
<b>Caracterização tecnológica</b>			
		Granulado	
Perda na secagem (105°C durante 10')			104%
		Mistura Final	
Fluidez* Fluxo através de um orifício de Ø(mm):	10,0	não passou	não passou
	15,0	não passou	6,1 g/seg
	25,0	não passou	17,8 g/seg
suspensibilidade		suspensibilidade não homogênea e umectabilidade de mistura muito fraca	Rápida e Homogênea pH 6,9
* 100 g de granulada devem passar através de um orifício de tamanho crescente 10 ou 15 ou 25 (etc.) mm de diâmetro e o tamanho do orifício é aumentado se o pó não estiver passando, quando ele passa o tempo é tomado de modo que quanto menor for o diâmetro do orifício e maior a quantidade/segundo, melhor é para as propriedades de fluxo do granulada			
<b>Teste analítico</b>			
Ensaio de niclosamida (%)			58,84%

144/154

**EXEMPLO 9. Suspensão de niclosamida administrada por via retal como enema tem eficácia em um modelo de camundongo de colite ulcerativa.**

[00285] Objetivo: O objetivo desta experiência foi o de determinar se a suspensão de niclosamida administrada por via retal como enema a camundongos com colite reduz a atividade da doença.

[00286] Modelo: A administração intrarretal de ácido trinitrobenzenossulfônico (TNBS) ao camundongo resulta em colite. O TNBS provoca respostas imunes mediadas por células e induz a inflamação transmural no intestino com características morfológicas e histopatológicas similares às da doença inflamatória intestinal humana. TNBS induz inflamação colônica difusa, caracterizada por inflações aumentadas de leucócitos, edema e ulceração. É bem informado que a administração de TNBS está associada à ativação predominante da resposta imune mediada por Th1 manifestada por citocinas aumentadas, como o interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-17A (IL-17A), bem como infiltração densa de células T CD4+. A atividade da doença no modelo TNBS pode ser determinada por perda de peso corporal, avaliação histopatológica do cólon mostrando evidência de dano inflamatório e evidência de citocinas pró-inflamatórias detectadas no tecido do cólon.

[00287] Animais e Tratamentos: Estudos de colite TNBS foram realizados em camundongos Balb/c machos de 8 a 12 semanas de idade (Jackson Laboratories, número de estoque 000651). Para indução de colite, 2,5 mg de TNBS (Sigma-Aldrich, Milan, Italy) em etanol a 50 % foram administrados a camundongos ligeiramente anestesiados através de um cateter 3.5F inserido no reto. A ponta do cateter foi inserida 4 cm proximal à largura anal e 150  $\mu$ L de fluido foram instilados lentamente no cólon, após o que o camundongo foi mantido na posição vertical durante 30 segundos. Os camundongos foram expostos a TNBS

ou veículo de etanol a 50 % (EtOH) no dia 0. Os camundongos expostos a TNBS ou EtOH foram subsequentemente administrados retalmente com nada, veículo usado para suspensão de niclosamida (solução salina tamponada com fosfato) ou suspensão de enema de niclosamida (0,03; 3; 30 mg/kg como indicado) por administração de um volume de 150 l de suspensão de niclosamida preparada como uma suspensão de 4; 0,4; 0,04 mg/ml de niclosamida (Sigma-Aldrich) em solução salina tamponada com fosfato. A niclosamida ou o veículo foram administrados apenas no dia 1 e no dia 2. As alterações de peso foram registradas diariamente e os tecidos foram coletados para estudo histológico e análise de RNA no final do estudo.

[00288] Histopatologia: Para análise histológica, os tecidos foram fixados em solução de formalina tamponada neutra a 10 %, incorporada em parafina, cortada em seções de tecido e manchadas com hematoxilina e eosina (H & E). Para a colite induzida por TNBS, foram examinadas seções coradas quanto à evidência de colite e atribuídas um escore de colite (0-5), considerando a presença de infiltrados inflamatórios agudos e crônicos, alongamento e/ou distorção de criptas, ulceração ostensiva e espessamento da parede de intestino.

Extração de RNA, preparação de cDNA e PCR em tempo real para detecção de citocinas:

[00289] O RNA foi extraído de amostras de mucosa fresca de camundongos tratados usando reagente Trizol de acordo com as instruções do fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA). Uma quantidade constante de RNA (1 mg por amostra) foi transcrita de forma reversa para o cDNA, e isso foi amplificado usando uma PCR com base em sybergreen (Bio-Rad, Hercules, CA) usando condições de PCR e seqüências de iniciadores apropriadas para detecção específica de IL-17A, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . A  $\beta$ -actina foi utilizada como um gene de manutenção para determinar a expressão relativa. A expressão de genes foi

calculada usando o algoritmo  $\Delta\Delta Ct$ .

[00290] Resultados e conclusões - Como mostrado na FIG. 4A, a suspensão de niclosamida administrada por via retal a uma dose de 30 mg/kg nos dias 1 e 2 resulta na recuperação do peso corporal inicialmente devido à colite induzida por TNBS. Não há recuperação de peso em camundongos tratados não tratados ou tratados com veículo.

[00291] Como mostrado na **FIG. 4B**, a suspensão de niclosamida administrada retalmente a uma dose de 30 mg/kg nos dias 1 e 2 resulta em uma escore de colite significativamente menor em comparação com camundongos tratados com controle de veículo ou camundongos que receberam TNBS e nenhum outro tratamento, com base na análise de H & E de biópsias de cólon.

[00292] A **FIG. 4C** demonstra a expressão de citocinas inflamatórias no tecido biopsiado intestinal detectado pela PCR em tempo real. A exposição a TNBS na presença de veículo aumenta a expressão de TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  e IL-17A em comparação com animais de controle de EtOH que não recebem TNBS. Niclosamida administrada por via retal a 0,03, 3,0 e 30 mg por kg de peso corporal reduz de forma dependente da dose, o nível de RNA de cada citocina em relação à expressão de RNA para a  $\beta$ -actina, usado como gene de manutenção para a normalização.

[00293] Os resultados suportam as conclusões que a suspensão de niclosamida retalmente administrada trata a colite em um modelo de camundongo de doença inflamatória intestinal humana que recapitula características de doença humana, incluindo infiltração de cólon por células T e aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias. A resposta ao tratamento com a suspensão de niclosamida administrada retalmente inclui modulação dose-dependente da expressão de genes de citocinas pró-inflamatórias. Coletivamente, esses resultados exemplificam a afirmação de que a administração retal de suspensão de ni-

niclosamida é um tratamento para doenças inflamatórias do cólon.

**EXEMPLO 10. Niclosamida reduz o potencial pró-inflamatório de células T isoladas da lâmina própria do intestino humano.**

[00294] Objetivo: O objetivo desta experiência foi determinar se a niclosamida reduz diretamente o potencial pró-inflamatório de células T humanas isoladas da lâmina própria amostradas como biópsia de uma pessoa com colite ulcerativa (UC).

[00295] Modelos: As células mononucleares de Lâmina própria (LPMC) no intestino humano estão compreendidas em parte por células T que medeiam processos patológicos, incluindo doença inflamatória intestinal. LPMCs podem ser isoladas a partir de biópsias de tecido intestinal humano. Após o isolamento, as células T LPMCs permanecem viáveis ex vivo em condições de cultura apropriadas por períodos de tempo que permitem experiências ex vivo. Essas células podem ser usadas para investigar se os agentes teste afetam sua produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interferon-gama (IFN), fator-alfa de necrose tumoral (TNF) e interleucina 17A (IL-17A), para determinar se um agente teste afeta as citocinas pró-inflamatórias que mediam a doença inflamatória intestinal, incluindo UC.

[00296] Isolamento e Cultura Celular: As células foram obtidas a partir de espécimes de biópsia do cólon de um ser humano de áreas com UC moderada a grave. Para o isolamento de células mononucleares de *lâmina própria* (LPMCs), os espécimes foram inicialmente lavados na solução salina equilibrada de Hank (HBSS), em seguida, cortados em pedaços de 0,5 cm e incubados com agitação em HBSS pré-aquecida contendo DTT a 1 mM a 37 °C durante 15 minutos. O sobrenadante foi removido e a amostra lavada com agitação com HBSS durante 5 minutos duas vezes. As amostras foram incubadas com agitação em HBSS previamente aquecida contendo EDTA a 5 mM durante 30 minutos. O sobrenadante foi removido e a amostra lavada com

agitação com HBSS durante 5 minutos três vezes. O tecido foi então digerido também em RPMI 1640 contendo 2 mg/ml de Liberase e 0,01 ug/ml de DNase I durante 1 hora a 37 °C com agitação. Após a digestão, as células mononucleares em suspensão foram recolhidas e centrifugadas a 400 g durante 10 minutos. Após duas lavagens em HBS, a pélete foi ressuspensa em uma solução de Percoll a 40% e colocada em camadas no topo de uma solução de Percoll (100%, 60%, 40% e 30% de Percoll em HBSS). O tubo foi centrifugado a 400 g durante 25 minutos, e as LPMCs na interface de camada de Percoll a 60% -40% foram coletadas. As células isoladas foram contadas e verificadas quanto à viabilidade usando azul de tripano a 0,1% (a viabilidade variou de 86% a 94%). As células foram lavadas sem Percoll com HBSS e ressuspensas em RPMI 1640 suplementado com FBS inativada por calor a 10%, L-glutamina a 1%, 100 U/mL de penicilina e 100 mg/mL de estreptomicina a uma concentração de  $1 \times 10^6$  células/mL e semeadas em placas de cultura de 96 poços (200000 células/poço) (Nat Protoc. 2007; 2 (10): 2307-11)

[00297] Tratamento com Niclosamida de Material Teste - Niclosamida (adquirida de Sigma) foi dissolvida em dimetil sulfóxido (DMSO) e adicionada ao meio de cultura para se obter uma concentração de 5  $\mu$ M. As amostras foram incubadas durante 24 h a 37 °C. Um veículo apenas controle (em lugar de niclosamida) foi executado simultaneamente.

[00298] Medição de citocinas pró-inflamatórias. Após o tratamento com niclosamida ou controle de veículo como descrito acima, a LPMC foi estimulada com PMA (10 ng/mL), ionomicina (1  $\mu$ g/mL), e brefeldina (10  $\mu$ g/mL; eBioscience, San Diego, CA). Após 5 h, as células foram manchadas com o seguinte Abs: anti-CD3-PerCP (1:50, diluição final, BD Biosciences, San Jose, CA) e fixadas com formaldeído a 1% durante 20 '. Posteriormente, as células foram permeabilizadas com

saponina a 0,5% em tampão de FASS BSA a 1% e manchadas com o seguinte Abs: anti-IFN- $\gamma$ -PE (1:50, diluição final, clone XMG1.2, BD Biosciences), anti-IL-17A-APC (1:50, diluição final, clone eBio17B7 Affymetrix eBioscience), Anti-TNF-PEcy7 (1:50, diluição final, clone MP6-XT22 Affymetrix). Os controles pareados por isotipo apropriados de BD Biosciences foram incluídos em todas as experiências. Um citômetro de fluxo FACSVerse flow cytometer e *software* FACSSuite [BD Biosciences] foram usados para analisar os resultados.

[00299] Resultados e Conclusão - Niclosamida a 5  $\mu$ M provoca uma diminuição nas células T LPMCs humanas que produz citocinas pró-inflamatórias incluindo TNF, IFN e IL-17A em relação ao veículo apenas controle negativo (**FIG. 5**).

**EXEMPLO 11. Administração de niclosamida usando uma formulação que resulta em uma concentração de niclosamida na mucosa retal que é igualmente detectável e significativamente maior do que a concentração plasmática de niclosamida correspondente**

[00300] Os coelhos (Coelho KBL Branco da Nova Zelândia (SPF: Sem Patógeno Específico), “naïve” a quaisquer procedimentos experimentais, Charles River Laboratories SpA Italia.- apenas os machos serão usados) foram tratados com uma única dose de suspensões de niclosamida contendo estearato de magnésio e sílica coloidal ( Niclosamida a 98,5%, Sílica a 1%, hidratada coloidal e estearato de magnésio a 0,5% - esmagados manualmente com almofariz e pilão, depois peneirados através de malha 60 (250  $\mu$ m) e em seguida suspensos no veículo líquido descrito no Exemplo 8) nos níveis de dose especificados. Após a administração, amostras de sangue e mucosa retal foram obtidas nos pontos de tempo indicados. Ver Tabelas 13 e 14.

**TABELA 13**

Concentrações Plasmáticas de Niclosamida Tratamento B 7.5 (Niclosamida de Estudo: Avaliação dos Farmacocinéticos após uma Única Administração Retal aos Coelhos NZW)						Média	Desvio Padrão
Tempo Horas	Indiví- duo 666	Indiví- duo 667	Indiví- duo 668	Indiví- duo 669	Indiví- duo 670	ng/mL	
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	N/A	N/A
1	5,79	2,98	2,81	4,13	BLQ	3,9275	1,373132 1
2	5,19	3,26	50,7			19,7166 67	26,84970 1
4	BLQ	21,7	2,21			11,955	13,78151 11
8	4,73	4,63	BLQ			4,68	0,070710 7
24	BLQ	1,07	BLQ			1,07	N/A

**Tabela 14 – Concentração Retal de Niclosamida (ng/ml) após 1 hora**

Indivíduo 669	Indivíduo 670	Média	Desvio Padrão
12,3	32,8	22,55	14,4957

[00301] A administração retal de niclosamida (7,5 mg) resulta em concentração média de niclosamida retal de 22,55 ng/ml (desvio padrão 14,49) em comparação a uma concentração plasmática de 3,93 ng/ml (desvio padrão 1,37) 1 hora após a administração. Esta diferença significa que a concentração retal da niclosamida é mais de 5 vezes a concentração plasmática em 1 h.

**EXEMPLO 12. Niclosamida reduz o potencial de membrana mitocondrial em células T isoladas a partir da *lâmina própria* do intestino humano.**

[00302] Objetivo - O objetivo do experimento foi determinar se a niclosamida pode reduzir diretamente o potencial de transmembrana mitocondrial em células T isoladas da *lâmina própria* do intestino humano.



[00303] O Modelo- As células mononucleares de *Lâmina própria* (LPMC) no intestino humano são compreendidas em parte por células T que mediam os processos fisiológicos e patológicos, incluindo doença inflamatória intestinal. LPMCs podem ser isoladas de biópsias de tecido humano. Após o isolamento, as células T LPMCs permanecem viáveis *ex vivo* sob condições de cultura apropriadas por períodos de tempo que permitem experiências *ex vivo*. Estas células podem ser usadas para investigar os mecanismos que regulam suas funções mitocondriais e sua sobrevivência. Elas contêm mitocôndrias respirantes e, como tal, sua resposta aos agentes teste pode ser avaliada. O desacoplamento é identificado e quantificado pela detecção de uma queda no gradiente eletroquímico através da membrana interna mitocondrial ( $\Delta\Psi_m$ ).

[00304] Isolamento e Cultura Celular- As células foram obtidas a partir de espécimes de biópsia do intestino delgado ou grosso ou reto de seres humanos de áreas do tecido gastrointestinal com doença de Crohn moderada a grave (CD). Para o isolamento de células mononucleares de *lâmina própria* (LPMCs), os espécimes foram inicialmente lavados em solução salina equilibrada de Hank (HBSS), em seguida, cortados em pedaços de 0,5 cm e incubados com agitação em HBSS pré-aquecida contendo DTT a 1 mM a 37 °C durante 15 minutos. O sobrenadante foi removido e a amostra lavada com agitação com HBSS durante 5 minutos duas vezes. As amostras foram incubadas com agitação em HBSS pré-aquecida contendo EDTA a 5 mM durante 30 minutos. O sobrenadante foi removido e a amostra lavada com agitação com HBSS durante 5 minutos três vezes. O tecido foi então digerido também em RPMI 1640 contendo 2 mg/ml de Liberase e 0,01 ug/ml de DNase I durante 1 hora a 37 °C com agitação. Após a digestão, as células mononucleares em suspensão foram recolhidas e centrifugadas a 400 g durante 10 minutos. Após duas lavagens em HBS, a

pélete foi ressuspensa em uma solução de Percoll a 40% e colocadas em camadas no topo de uma solução de Percoll (100%, 60%, 40% e 30% de Percoll em HBSS). O tubo foi centrifugado em 400 g durante 25 minutos e as LPMCs na interface de camada de Percoll de 60% a 40% foram coletadas. As células isoladas foram contadas e verificadas quanto à viabilidade usando azul de tripano a 0,1% (a viabilidade variou de 86% a 94%). As células foram lavadas sem Percoll com HBSS e ressuspensas em RPMI 1640 suplementado com FBS inativado por calor a 10%, L-glutamina a 1%, 100 U/mL de penicilina e 100 mg/mL de estreptomicina a uma concentração de  $1 \times 10^6$  células/mL e semeadas em placas de cultura de 96 poços (200000 células/poço) (Nat Protoc. 2007;2(10):2307-11)

[00305] Tratamento com Niclosamida de Material Teste - Niclosamida (adquirida de Sigma) foi dissolvida em dimetil sulfóxido (DMSO) e adicionada ao meio de cultura para se obter uma concentração de 5 uM. As amostras foram incubadas durante 60 min a 37 °C. JC-1 foi adquirido de Thermo Fisher Scientific, dissolvido em DMSO e depois adicionado aos poços teste para atingir uma concentração final de 10 µg/ml e deixado incubar a 37 °C durante 30 minutos adicionais. Um veículo apenas controle (em lugar de niclosamida) foi executado simultaneamente. Um citômetro de fluxo GACS Verse flow citometer e software FACSSuite [BD Biosciences] foram usados para a quantificação de fluorescência de JC-1 em células CD45+CD3+.

[00306] Medição de alterações potenciais da membrana mitocondrial ( $\Delta\Psi_m$ ). O JC-1 é um indicador amplamente usado do potencial da membrana mitocondrial. JC-1 tem vantagens sobre os outros corantes catiônicos pelo fato de que exibe a acumulação dependente de potencial nas mitocôndrias indicada por uma mudança de emissão de fluorescência de verde (~525 nm) para vermelho (~590 nm). Conseqüentemente, a despolarização mitocondrial é indicada por uma diminuição

da relação de intensidade de fluorescência vermelha/verde. A mudança de cor sensível ao potencial é devido à formação dependente da concentração de agregados J fluorescentes vermelhos.

[00307] Medição de e Cálculo da Alteração de  $\Delta\Psi_m$  em células T -

A fim de distinguir especificamente as células T de outras células em LPMCs, a LPMC foi manchada com anticorpos anti-CD45 e anti-CD3. O anticorpo monoclonal anti-CD45 rotulado com PerCP-Cyanine5.5 (Ex488 Em695) foi adquirido de Ebioscience (clone 2D1); o anticorpo monoclonal anti-CD3 rotulado com eFluor® 450 (Ex405 Em455) foi adquirido de Ebioscience (clone OKT3). O anticorpo anti-CD45 liga-se ao antígeno CD45 humano, que é expresso por todas as células hematopoéticas excluindo eritrócitos e plaquetas circulantes. O anticorpo anti-CD3 liga-se especificamente ao antígeno CD3 humano que é expresso seletivamente em células T. As células T LPMC CDMC+CD3+ foram primeiro definidas pela sua emissão de fluorescência da rotulagem com o anticorpo 450-anti-CD3 eFluor® e o anticorpo anti-CD3 PerCP-Cyanine5.5. A intensidade de fluorescência de JC-1 detectada em ~ 525 nm e ~ 590 nm na população de células T CD45+CD3+ foi então medida.

[00308] Resultados e Conclusão - A niclosamida a 5  $\mu\text{M}$  causa uma diminuição em  $\Delta\Psi_m$  nas células T LPMCs humanas em relação ao controle negativo (ver **Figura 6**).

[00309] Várias modalidades da invenção foram descritas. No entanto, entender-se-á que várias modificações podem ser feitas sem se afastar do espírito e escopo da invenção. Consequentemente, outras modalidades estão dentro do escopo das seguintes reivindicações.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para induzir a morte celular de uma ou mais células T no trato gastrointestinal (GI) de um indivíduo, caracterizado por compreender contatar a uma ou mais células T com uma quantidade eficaz de um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por induzir a morte celular de uma ou mais células T compreendendo induzir necrose ou apoptose de uma ou mais células T.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a uma ou mais células T compreenderem uma ou mais células T ativadas.

4. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por cada uma das uma ou mais células T ativadas ser independentemente selecionada a partir do grupo que consiste em:

CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-;

CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CCR7-;

CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+;

CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+PD-1+;

CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CTLA4+;

CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-PD-1++CTLA4+;

CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-;

CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CCR7-;

CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+;

CD45+CD3+ TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+PD-1+;

CD45+CD3+CD62L- TCR $\gamma\delta$ +CTLA4+; e

CD45+CD3+ TCR $\gamma\delta$ +CD62L-PD-1++CTLA4+.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a uma ou mais células T estarem presentes dentro do epitélio intestinal e/ou dentro da lâmina própria e/ou dentro dos emplastos de

Peyer (PP) e/ou dentro do GALT (tecido linfoide associado ao intestino) e/ou dentro da mucosa intestinal e/ou dentro da submucosa intestinal e/ou dentro da camada muscular intestinal e/ou dentro da serosa intestinal.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a uma ou mais células T compreenderem uma ou mais células T trópicas do intestino.

7. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por cada uma da uma ou mais células T trópicas do intestino independentemente expressar um ou mais receptores de *homing* intestinais selecionados a partir do grupo que consiste em:

CD3+CCR9+;

CD3+ $\alpha$ 4+ ou CD3+ $\beta$ 7+;

CD3+ $\alpha$ 4+  $\beta$ 7+;

CD3+ $\beta$ 1+;

CD3+ $\alpha$ 4+  $\beta$ 1+;

CD3+LFA1;

CD3+CCR4+; e

CD3+CCR10+.

8. Método para tratar um indivíduo tendo uma condição associada ao recrutamento e/ou a retenção não regulada (tal como anormal ou elevada) de uma ou mais células T no trato gastrointestinal (GI) do indivíduo, caracterizado por compreender contatar a uma ou mais células T com uma quantidade efetiva de um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por a uma ou mais células T estarem presentes dentro do epitélio intestinal e/ou dentro da lâmina própria e/ou dentro dos emplastos de Peyer (PP) e/ou dentro do GALT (tecido linfoide associado ao intes-

no) e/ou dentro da mucosa intestinal e/ou dentro da submucosa intestinal e/ou dentro da camada muscular intestinal e/ou dentro da serosa intestinal.

10. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por a uma ou mais células T compreenderem uma ou mais células T ativadas.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por cada uma das uma ou mais células T ativadas ser independentemente selecionada a partir do grupo que consiste em:

CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-;  
 CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CCR7-;  
 CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+;  
 CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+PD-1+;  
 CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CTLA4+;  
 CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-PD-1++CTLA4+;  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-;  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CCR7-;  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+;  
 CD45+CD3+ TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+PD-1+;  
 CD45+CD3+CD62L- TCR $\gamma\delta$ +CTLA4+; e  
 CD45+CD3+ TCR $\gamma\delta$ +CD62L-PD-1++CTLA4+.

12. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por a uma ou mais células T compreenderem uma ou mais células T trópicas do intestino.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por cada uma das uma ou mais células T trópicas do intestino independentemente expressar um ou mais receptores de *homing* intestinais selecionados a partir do grupo que consiste em:

CD3+CCR9+;  
 CD3+ $\alpha$ 4+ ou CD3+ $\beta$ 7+;

CD3+ $\alpha$ 4+  $\beta$ 7+;

CD3+ $\beta$ 1+;

CD3+ $\alpha$ 4+  $\beta$ 1+;

CD3+LFA1;

CD3+CCR4+; e

CD3+CCR10+.

14. Método para tratar um indivíduo tendo uma condição associada à ativação não regulada (tal como anormal ou elevada) de uma ou mais células T em um trato gastrointestinal (GI) de um indivíduo, caracterizado por compreender entrar em contato com uma ou mais células T ativadas com uma quantidade efetiva de um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por a uma ou mais células T ativadas estarem presentes dentro do epitélio intestinal e/ou dentro da lâmina própria e/ou dentro dos emplastros de Peyer (PP) e/ou dentro do GALT (tecido linfóide associado ao intestino) e/ou dentro da mucosa intestinal e/ou dentro da submucosa intestinal e/ou dentro da camada muscular intestinal e/ou dentro da serosa intestinal.

16. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por cada uma das uma ou mais células T ativadas ser independentemente selecionada a partir do grupo que consiste em:

CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-;

CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CCR7-;

CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+;

CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+PD-1+;

CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CTLA4+;

CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-PD-1++CTLA4+;

CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-;

CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CCR7-;  
CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+;  
CD45+CD3+ TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+PD-1+;  
CD45+CD3+CD62L- TCR $\gamma\delta$ +CTLA4+; e  
CD45+CD3+ TCR $\gamma\delta$ +CD62L-PD-1++CTLA4+.

17. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por a uma ou mais células T ativadas compreenderem uma ou mais células T trópicas do intestino ativadas.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por cada uma da uma ou mais células T trópicas do intestino ativadas independentemente expressar um ou mais receptores de *homing* intestinais selecionados a partir do grupo que consiste em:

CD3+CCR9+;  
CD3+ $\alpha$ 4+ ou CD3+ $\beta$ 7+;  
CD3+ $\alpha$ 4+  $\beta$ 7+;  
CD3+ $\beta$ 1+;  
CD3+ $\alpha$ 4+  $\beta$ 1+;  
CD3+LFA1;  
CD3+CCR4+; e  
CD3+CCR10+.

19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 13, caracterizado por a quantidade eficaz ser uma quantidade suficiente para induzir a morte celular de pelo menos uma da uma ou mais células T.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por a quantidade eficaz ser uma quantidade suficiente para induzir necrose ou apoptose de pelo menos uma da uma ou mais células T.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 18, caracterizado por a quantidade eficaz ser uma quantidade suficiente para induzir a morte celular de pelo menos uma da uma



ou mais células T ativadas.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por a quantidade eficaz ser uma quantidade suficiente para induzir necrose ou apoptose de pelo menos uma da uma ou mais células T ativadas.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 22, caracterizado por a condição ser uma doença inflamatória do intestino.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por a doença inflamatória do intestino ser doença de Crohn ou Colite Ulcerativa

25. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por a doença inflamatória do intestino ser colite autoimune iatrogênica

26. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por uma colite autoimune iatrogênica ser selecionada a partir do grupo que consiste em colite induzida por um ou mais agentes quimioterapêuticos, colite induzida pelo tratamento com terapia celular adotiva e colite associada por uma ou mais doenças aloimunes (tal como doença aguda ou crônica do enxerto versus hospedeiro)

27. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por a colite autoimune iatrogênica ser colite induzida por um ou mais agentes quimioterapêuticos.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por, pelo menos, um do um ou mais agentes quimioterapêuticos ser um imunomodulador quimioterapêutico.

29. Método de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por um imunomodulador quimioterapêutico ser um inibidor de ponto de checagem imune.

30. Método de acordo com a reivindicação 29, caracteriza-

do por o inibidor de ponto de checagem imune se direcionar a um receptor de ponto de checagem imune selecionado a partir do grupo que consiste em CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD -1 - PD-L2, interleucina-2 (IL-2), indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), IL-10, fator de crescimento de transformação  $\beta$  (TGF $\beta$ ), imunoglobulina de célula T e mucina 3 (TIM3 ou HAVCR2), Galectina 9 - TIM3, Fosfatidilserina - TIM3, proteína do gene de ativação de linfócitos 3 (LAG3), MHC classe II - LAG3, ligante 4-1BB-4-1BB, ligante OX40-OX40, GITR, ligante GITR - GITR, CD27, CD70- CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, ligante CD40-CD40, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM - BTLA, HVEM - CD160, HVEM - LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244, CD244, ICOS, ligante ICOS-ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, Butirofilinas, incluindo BTNL2, família Siglec, membros da família TIGIT e PVR, KIRs, ILTs e LIRs, NKG2D e NKG2A, MICA e MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, CD39, CD73 Adenosina-CD39-CD73, CXCR4-CXCL12, Fosfatidilserina, TIM3, Fosfatidilserina - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, Neuropilina, CD160, CD30 e CD155.

31. Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune ser selecionado a partir do grupo que consiste em: Urelumabe, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, Varlilumabe, CP-870893, Pembrolizumabe (PD1), Nivolumabe (PD1), Atezolizumabe (anteriormente MPDL3280A) (PDL1), MEDI4736 (PD-L1), Avelumabe (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, Lirilumabe, IPH2201, Emactuzumabe, INCB024360, Galunisertibe, Ulocuplumabe, BKT140, Bavituximabe, CC-90002, Bevacizumabe e MNRP1685A e MGA271.

32. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune direcionar CTLA-4.

33. Método de acordo com a reivindicação 32, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune ser um anticorpo.

34. Método de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por um anticorpo ser ipilimumabe ou tremelimumabe.

35. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune direcionar PD1 ou PD-L1.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune ser selecionado a partir de nivolumabe, lambroizumabe e BMS-936559.

37. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 22, caracterizado por a condição ser selecionada a partir do grupo que consiste em mucosite, doença celíaca, síndrome do intestino irritável, colite colagenosa, colite linfocítica, colite microscópica, enterite de radiação, artrite reumatoide, lúpus, uveíte, esclerodermia, psoríase, linfoma de célula T cutâneo, doença de enxerto versus hospedeiro aguda e doença de enxerto versus hospedeiro crônica.

38. Método de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por a condição ser selecionada a partir do grupo que consiste em lúpus, esclerodermia, psoríase e linfoma de célula T cutâneo.

39. Método de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por a condição ser artrite reumatoide, doença do enxerto versus hospedeiro aguda ou doença do enxerto versus hospedeiro crônica.

40. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado por o agente ter uma biodisponibilidade oral (F) menor do que cerca de 20%.

41. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado por o agente ter uma biodisponibilidade oral (F) menor do que cerca de 5%.

42. Método de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 1 a 39, caracterizado por o agente ter uma biodisponibilidade oral (F) menor do que cerca de 2%.

43. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado por o agente ter uma biodisponibilidade oral (F) menor do que cerca de 1%.

44. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado por o agente ter uma solubilidade em água menor do que cerca de 0,01 g/mL a 20°C.

45. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado por o agente ter uma baixa permeabilidade ao fármaco.

46. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado por o agente ser um fármaco BCS de classe II.

47. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado por o agente ser um fármaco BCS de classe IV.

48. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado por o agente ser niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável ou hidrato do mesmo; ou um análogo de niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável ou hidrato do mesmo.

49. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado por o agente ser niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável ou hidrato do mesmo.

50. Método de acordo com a reivindicação 1 a 49, caracterizado por compreender administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis ao indivíduo.

51. Método de acordo com a reivindicação 50, caracteriza-

do por após a administração, a concentração local do agente em um trato GI ser maior do que a concentração do agente no compartimento de plasma.

52. Método de acordo com a reivindicação 51, caracterizado por após a administração, a concentração local do agente no trato GI ser pelo menos 10 vezes maior do que a concentração do agente no compartimento de plasma.

53. Método de acordo com a reivindicação 51 ou 52, caracterizado por o agente no compartimento de plasma ser submetido ao metabolismo de primeira passagem.

54. Método de acordo com a reivindicação 51 ou 52, caracterizado por, pelo menos, alguns dos agentes estarem presentes no trato GI superior.

55. Método de acordo com a reivindicação 54, caracterizado por, pelo menos, alguns dos agentes estarem presentes no estômago.

56. Método de acordo com a reivindicação 51 ou 52, caracterizado por, pelo menos, alguns dos agentes estarem presentes no trato GI inferior.

57. Método de acordo com a reivindicação 56, caracterizado por, pelo menos, alguns dos agentes estarem presentes no intestino grosso.

58. Método de acordo com a reivindicação 57, caracterizado por, pelo menos, alguns dos agentes estarem presentes no cólon.

59. Método de acordo com a reivindicação 58, caracterizado por, pelo menos, alguns dos agentes estarem presentes no cólon ascendente e/ou no cólon transverso e/ou no cólon distal.

60. Método de acordo com a reivindicação 51 ou 52, caracterizado por, pelo menos, alguns dos agentes estarem presentes no intestino delgado.

61. Método de acordo com a reivindicação 51 ou 23, caracterizado por, pelo menos, alguns dos agentes estarem presentes no cólon ascendente e/ou no cólon transversal e/ou no cólon distal e/ou no intestino delgado e/ou no estômago.

62. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 61, caracterizado por o agente ser um agente como definido em qualquer uma das reivindicações 40 a 49.

63. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 62, caracterizado por a composição ser adequada para administração tópica ao trato GI.

64. Método de acordo com a reivindicação 63, caracterizado por a composição ser adequada para administração retal.

65. Método de acordo com a reivindicação 34, caracterizado por a composição ser administrada como um enema, um supositório ou uma espuma retal.

66. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 62, caracterizado por a composição ser adequada para administração oral.

67. Método de acordo com a reivindicação 66, caracterizado por a composição ser administrada como um comprimido, pílula ou enxaguante bucal.

68. Método de acordo com a reivindicação 66 ou 67, caracterizado por a composição também compreender um ou mais componentes que predispõem quimicamente e/ou estruturalmente a composição para administração do agente no estômago.

69. Método de acordo com a reivindicação 66 ou 67, caracterizado por a composição ainda compreender um ou mais componentes que predispõem quimicamente e/ou estruturalmente a composição para administração do agente no GI inferior.

70. Método de acordo com a reivindicação 69, caracteriza-

do por a composição ainda compreender um ou mais componentes que predispõem quimicamente e/ou estruturalmente a composição para administração do agente no cólon ascendente e/ou no cólon transverso e/ou no cólon distal e/ou no intestino delgado.

71. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 70, caracterizado por o agente ser administrado em uma dosagem de cerca de 0,01 mg/Kg a cerca de 10 mg/Kg.

72. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 70, caracterizado por o agente ser administrado em uma dosagem de cerca de 0,1 mg/Kg a cerca de 10 mg/Kg.

73. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 70, caracterizado por o agente ser administrado em uma dosagem de cerca de 1 mg/Kg a cerca de 10 mg/Kg.

74. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 73, caracterizado por ainda compreender a administração de um segundo agente terapêutico ou regime.

75. Método de acordo com a reivindicação 74, caracterizado por o segundo agente terapêutico ou regime ser administrado ao indivíduo antes de contatar com ou administrar o agente de desacoplamento mitocondrial.

76. Método de acordo com a reivindicação 74, caracterizado por o segundo agente terapêutico ou regime ser administrado ao indivíduo a cerca do mesmo tempo, quando contatando com ou administrando o agente de desacoplamento mitocondrial.

77. Método de acordo com a reivindicação 76, caracterizado por o segundo agente terapêutico ou regime e o agente de desacoplamento mitocondrial serem fornecidos ao indivíduo simultaneamente na mesma forma de dosagem.

78. Método de acordo com a reivindicação 76, caracterizado por o segundo agente terapêutico ou regime e o agente de desaco-

plamento mitocondrial serem fornecidos ao indivíduo simultaneamente em formas de dosagem separadas.

79. Método de acordo com a reivindicação 74, caracterizado por o segundo agente terapêutico ou regime ser administrado ao indivíduo depois de contatar com ou administrar a composição.

80. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 79, caracterizado por o segundo agente terapêutico ser um imunomodulador quimioterapêutico.

81. Método de acordo com a reivindicação 80, caracterizado por o imunomodulador quimioterapêutico ser um inibidor de ponto de checagem imune.

82. Método de acordo com a reivindicação 81, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune direcionar um receptor de ponto de checagem imune selecionado a partir do grupo que consiste em CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, interleucina-2 (IL-2), indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), IL-10, fator de crescimento de transformação  $\beta$  (TGF $\beta$ ), imunoglobulina de célula T e mucina 3 (TIM3 ou HAVCR2), Galectina 9 - TIM3, Fosfatidilserina - TIM3, proteína de gene de ativação de linfócitos 3 (LAG3), MHC classe II - LAG3, ligante 4-1BB-4-1BB, ligante OX40-OX40, GITR, ligante GITR - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, ligante CD40-CD40, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM - BTLA, HVEM - CD160, HVEM - LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244, CD244, ICOS, ligante ICOS-ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, Butirofilinas, incluindo BTNL2, família Siglec, membros da família TIGIT e PVR, KIRs, ILTs e LIRs, NKG2D e NKG2A, MICA e MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, CD39, CD73 Adenosina-CD39-CD73, CXCR4-CXCL12, Fosfatidilserina, TIM3, Fosfatidilserina - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, Neuropilina, CD160, CD30 e CD155.



83. Método de acordo com a reivindicação 81, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune ser selecionado a partir do grupo que consiste em: Urelumabe, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, Varlilumabe, CP-870893, Pembrolizumabe (PD1), Nivolumabe (PD1), Atezolizumabe (anteriormente MPDL3280A) (PDL1), MEDI4736 (PD-L1), Avelumabe (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, Lirilumabe, IPH2201, Emactuzumabe, INCB024360, Galunisertibe, Ulocuplumabe, BKT140, Bavituximabe, CC-90002, Bevacizumabe e MNRP1685A e MGA271.

84. Método de acordo com a reivindicação 83, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune direcionar CTLA-4.

85. Método de acordo com a reivindicação 84, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune ser um anticorpo.

86. Método de acordo com a reivindicação 85, caracterizado por o anticorpo ser ipilimumabe ou tremelimumabe.

87. Método de acordo com a reivindicação 83, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune direcionar PD1 ou PD-L1.

88. Método de acordo com a reivindicação 87, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune ser selecionado a partir de nivolumabe, lambroizumabe e BMS-936559.

89. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 79, caracterizado por o segundo regime terapêutico ser radiação.

90. Método para tratar a colite autoimune (ou um ou mais sintomas da mesma) em um indivíduo, caracterizado por compreender a administração tópica e local de uma quantidade efetiva de um agente de desacoplamento da membrana mitocondrial (tal como niclosamida), ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo, a um trato GI do indivíduo.

91. Método para tratar uma condição (ou um ou mais sintomas da mesma) selecionada a partir do grupo que consiste em doença celíaca, síndrome do intestino irritável, colite colagenosa, colite linfocítica, colite microscópica, enterite de radiação, artrite reumatoide, lúpus, esclerodermia, psoríase, linfoma cutâneo de célula T, doença aguda do enxerto versus hospedeiro e doença crônica do enxerto versus hospedeiro em um indivíduo, caracterizado por compreender a administração tópica e local de uma quantidade efetiva de um agente de desacoplamento de membrana mitocondrial (tal como niclosamida) ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo, ao trato GI e/ou à pele do indivíduo.

92. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 91, caracterizado por o indivíduo ser um ser humano.

93. Método para induzir a morte celular de uma ou mais células T no trato gastrointestinal (GI) de um indivíduo, caracterizado por compreender contatar uma ou mais células T com uma quantidade efetiva de um cocristal que compreende (i) um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo; e (ii) um ou mais coformadores farmacologicamente aceitáveis.

94. Método de acordo com a reivindicação 93, caracterizado por induzir a morte celular de uma ou mais células T compreender induzir necrose ou apoptose de uma ou mais células T.

95. Método de acordo com a reivindicação 93, caracterizado por a uma ou mais células T compreenderem uma ou mais células T ativadas.

96. Método de acordo com a reivindicação 95, caracterizado por cada uma das uma ou mais células T ativadas ser independentemente selecionada a partir do grupo que consiste em:

CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-;

CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CCR7-;  
 CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+;  
 CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+PD-1+;  
 CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CTLA4+;  
 CD45+CD3+ TCR $\alpha\beta$ +CD62L-PD-1++CTLA4+;  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-;  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CCR7-;  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+;  
 CD45+CD3+ TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+PD-1+;  
 CD45+CD3+CD62L- TCR $\gamma\delta$ +CTLA4+; e  
 CD45+CD3+ TCR $\gamma\delta$ +CD62L-PD-1++CTLA4+.

97. Método de acordo com a reivindicação 93, caracterizado por a uma ou mais células T estarem presentes dentro do epitélio intestinal e/ou dentro da lâmina própria e/ou dentro dos emplastos de Peyer (PP) e/ou dentro do GALT (tecido linfoide associado ao intestino) e/ou dentro da mucosa intestinal e/ou dentro da submucosa intestinal e/ou dentro da camada muscular intestinal e/ou dentro da serosa intestinal.

98. Método de acordo com a reivindicação 93, caracterizado por a uma ou mais células T compreenderem uma ou mais células T trópicas do intestino.

99. Método de acordo com a reivindicação 98, caracterizado por cada uma das uma ou mais células T trópicas do intestino independentemente expressar um ou mais receptores de *homing* intestinais selecionados a partir do grupo que consiste em:

CD3+CCR9+;  
 CD3+ $\alpha 4$ +ou CD3+ $\beta 7$ +;  
 CD3+ $\alpha 4$ + $\beta 7$ +;  
 CD3+ $\beta 1$ +;  
 CD3+ $\alpha 4$ + $\beta 1$ +;

CD3+LFA1;  
CD3+CCR4+; e  
CD3+CCR10+.

100. Método para tratar um indivíduo tendo uma condição associada ao recrutamento e/ou à retenção não regulado (anormal, elevado) de uma ou mais células T em um trato gastrointestinal (GI) do indivíduo, caracterizado por compreender contatar uma ou mais células T com uma quantidade eficaz de um cocristal que compreende (i) um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato do mesmo; e (ii) um ou mais coformadores farmacêuticamente aceitáveis.

101. Método de acordo com a reivindicação 100, caracterizado por a uma ou mais células T estarem presentes dentro do epitélio intestinal e/ou dentro da lâmina própria e/ou dentro dos emplastos de Peyer (PP) e/ou dentro do GALT (tecido linfóide associado ao intestino) e/ou dentro da mucosa intestinal e/ou dentro da submucosa intestinal e/ou dentro da camada muscular intestinal e/ou dentro da serosa intestinal.

102. Método de acordo com a reivindicação 100, caracterizado por a uma ou mais células T compreenderem uma ou mais células T ativadas.

103. Método de acordo com a reivindicação 102, caracterizado por cada uma das uma ou mais células T ativadas ser independentemente selecionada a partir do grupo que consiste em:

CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-;  
CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CCR7-;  
CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+;  
CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+PD-1+;  
CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CTLA4+;  
CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-PD-1++ CTLA4+;

CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-;  
CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CCR7-;  
CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+;  
CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+PD-1+;  
CD45+CD3+CD62L- TCR $\gamma\delta$ +CTLA4+; e  
CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-PD-1++ CTLA4+.

104. Método de acordo com a reivindicação 100, caracterizado por a uma ou mais células T compreenderem uma ou mais células T trópicas do intestino.

105. Método de acordo com a reivindicação 104, caracterizado por cada uma da uma ou mais células T trópicas do intestino independentemente expressar um ou mais receptores de *homing* intestinais selecionados a partir do grupo que consiste em:

CD3+CCR9+;  
CD3+ $\alpha$ 4+ou CD3+ $\beta$ 7+;  
CD3+ $\alpha$ 4+ $\beta$ 7+;  
CD3+ $\beta$ 1+;  
CD3+ $\alpha$ 4+ $\beta$ 1+;  
CD3+LFA1;  
CD3+CCR4+; e  
CD3+CCR10+.

106. Método para tratar um indivíduo tendo uma condição associada à ativação não regulada (anormal, elevada) de uma ou mais células T em um trato gastrointestinal (GI) do indivíduo, caracterizado por compreender contatar a uma ou mais células T ativadas com uma quantidade eficaz de um cocristal compreendendo (i) um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo; e (ii) um ou mais coformadores farmacologicamente aceitáveis.

107. Método de acordo com a reivindicação 106, caracteri-

zado por a uma ou mais células T ativadas estarem presentes dentro do epitélio intestinal e/ou dentro da lâmina própria e/ou dentro dos emplastros de Peyer (PP) e/ou dentro do GALT (tecido linfoide associado ao intestino) e/ou dentro da mucosa intestinal e/ou dentro da submucosa intestinal e/ou dentro da camada muscular intestinal e/ou dentro da serosa intestinal.

108. Método de acordo com a reivindicação 106, caracterizado por cada uma das uma ou mais células T ativadas ser independentemente selecionada a partir do grupo que consiste em:

CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-;  
 CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CCR7-;  
 CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+;  
 CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+PD-1+;  
 CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CTLA4+;  
 CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-PD-1++ CTLA4+;  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-;  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CCR7-;  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+;  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+PD-1+;  
 CD45+CD3+CD62L- TCR $\gamma\delta$ +CTLA4+; e  
 CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-PD-1++ CTLA4+.

109. Método de acordo com a reivindicação 106, caracterizado por a uma ou mais células T ativadas compreender uma ou mais células T trópicas do intestino ativadas.

110. Método de acordo com a reivindicação 109, caracterizado por cada uma das uma ou mais células T trópicas do intestino ativadas independentemente expressar um ou mais receptores de *homing* intestinais selecionados a partir do grupo consistindo em:

CD3+CCR9+;  
 CD3+ $\alpha$ 4+ ou CD3+ $\beta$ 7+;

CD3+ $\alpha$ 4+  $\beta$ 7+;

CD3+ $\beta$ 1+;

CD3+ $\alpha$ 4+  $\beta$ 1+;

CD3+LFA1;

CD3+CCR4+; e

CD3+CCR10+.

111. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 105, caracterizado por a quantidade efetiva ser uma quantidade suficiente para induzir a morte celular de pelo menos uma da uma ou mais células T.

112. Método de acordo com a reivindicação 111, caracterizado por a quantidade efetiva ser uma quantidade suficiente para induzir a necrose ou apoptose de pelo menos uma da uma ou mais células T.

113. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 106 a 110, caracterizado por a quantidade efetiva ser uma quantidade suficiente para induzir a morte celular de pelo menos uma da uma ou mais células T ativadas.

114. Método de acordo com a reivindicação 113, caracterizado por a quantidade efetiva ser uma quantidade suficiente para induzir a necrose ou apoptose de pelo menos uma da uma ou mais células T ativadas.

115. Método para tratar uma condição (ou um ou mais sintomas da mesma) caracterizado por uma resposta inflamatória anormal em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de um cocristal compreendendo **(i)** um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo; e **(ii)** um ou mais coformadores farmacologicamente aceitáveis.

116. Método de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 100 a 115, caracterizado por a condição ser uma doença inflamatória intestinal.

117. Método de acordo com a reivindicação 116, caracterizado por a doença inflamatória intestinal ser doença de Crohn.

118. Método de acordo com a reivindicação 116, caracterizado por a doença inflamatória intestinal ser colite autoimune.

119. Método de acordo com a reivindicação 118, caracterizado por a colite autoimune ser selecionada a partir do grupo consistindo em colite ulcerativa, colite induzida por um ou mais agentes quimioterapêuticos, colite induzida por tratamento com terapia de célula adotiva, colite associada por uma ou mais doenças autoimunes (tal como doença do enxerto versus hospedeiro), e enterite por radiação.

120. Método de acordo com a reivindicação 119, caracterizado por a colite autoimune ser colite induzida por um ou mais agentes quimioterapêuticos.

121. Método de acordo com a reivindicação 120, caracterizado por pelo menos um dos um ou mais agentes quimioterapêuticos ser um imunomodulador quimioterapêutico.

122. Método de acordo com a reivindicação 121, caracterizado por o imunomodulador quimioterapêutico ser um inibidor de ponto de checagem imune.

123. Método de acordo com a reivindicação 122, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune se direcionar a um receptor de ponto de checagem imune selecionado a partir do grupo consistindo em CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 – PD-L1, PD-1 – PD-L2, interleucina-2 (IL-2), indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), IL-10, fator de crescimento de transformação  $\beta$  (TGF $\beta$ ), imunoglobulina de célula T e mucina 3 (TIM3 ou HAVCR2), Galectina 9 – TIM3, Fosfatidilserina – TIM3, proteína de gene de ativação de linfócito 3 (LAG3), MHC classe II – LAG3, ligante 4-1BB–4-1BB, ligante OX40–OX40, GITR, ligante



GITR – GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25–TL1A, CD40L, ligante CD40–CD40, HVEM–LIGHT–LTA, HVEM, HVEM – BTLA, HVEM – CD160, HVEM – LIGHT, HVEM–BTLA–CD160, CD80, CD80 – PDL-1, PDL2 – CD80, CD244, CD48 – CD244, CD244, ICOS, ligante ICOS–ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2–TMIGD2, Butirofilinas, incluindo BTNL2, família Siglec, membros da família TI-GIT e PVR, KIRs, ILTs e LIRs, NKG2D e NKG2A, MICA e MICB, CD244, CD28, CD86 – CD28, CD86 – CTLA, CD80 – CD28, CD39, CD73 Adenosina–CD39–CD73, CXCR4–CXCL12, Fosfatidilserina, TIM3, Fosfatidilserina – TIM3, SIRPA–CD47, VEGF, Neuropilina, CD160, CD30, e CD155.

124. Método de acordo com a reivindicação 122, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune ser selecionado a partir do grupo consistindo em: Urelumabe, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, Varlilumabe, CP-870893, Pembrolizumabe (PD1), Nivolumabe (PD1), Atezolizumabe (antes MPDL3280A) (PDL1), MEDI4736 (PD-L1), Avelumabe (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, Lirilumabe, IPH2201, Emactuzumabe, INCB024360, Galunisertibe, Ulocuplumabe, BKT140, Bavituximabe, CC-90002, Bevacizumabe, e MNRP1685A, e MGA271.

125. Método de acordo com a reivindicação 123, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune se direcionar a CTLA-4.

126. Método de acordo com a reivindicação 125, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune ser um anticorpo.

127. Método de acordo com a reivindicação 126, caracterizado por o anticorpo ser ipilimumabe ou tremelimumabe.

128. Método de acordo com a reivindicação 123, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune se direcionar a PD1 ou PD-L1.

129. Método de acordo com a reivindicação 128, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune ser selecionado a partir de nivolumabe, lambroizumabe, e BMS-936559.

130. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 115, caracterizado por a condição ser selecionada a partir do grupo consistindo em mucosite, doença celíaca, síndrome do intestinal irritável, colite colagenosa, colite linfocítica, colite microscópica, enterite por radiação, artrite reumatoide, lúpus, uveíte, escleroderma, psoríase, linfoma de célula T cutâneo, doença aguda do enxerto versus hospedeiro e doença crônica do enxerto versus hospedeiro.

131. Método de acordo com a reivindicação 130, caracterizado por a condição ser selecionada a partir do grupo consistindo em doença celíaca, síndrome do intestino irritável, colite colagenosa, colite linfocítica, colite microscópica, enterite por radiação, lúpus, escleroderma, psoríase, e linfoma de Célula T cutâneo.

132. Método de acordo com a reivindicação 130, caracterizado por a condição ser artrite reumatoide, doença aguda do enxerto versus hospedeiro, ou doença crônica do enxerto versus hospedeiro.

133. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 132, caracterizado por o cocrystal ter uma biodisponibilidade oral (F) menor do que cerca de 20%.

134. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 132, caracterizado por o cocrystal ter uma biodisponibilidade oral (F) menor do que cerca de 5%.

135. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 132, caracterizado por o cocrystal ter uma biodisponibilidade oral (F) menor do que cerca de 2%.

136. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 132, caracterizado por o cocrystal ter uma biodisponibilidade oral (F) menor do que cerca de 1%.

137. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 132, caracterizado por o cocrystal ter uma solubilidade em água menor do que cerca de 0,01 g/mL a 20°C.

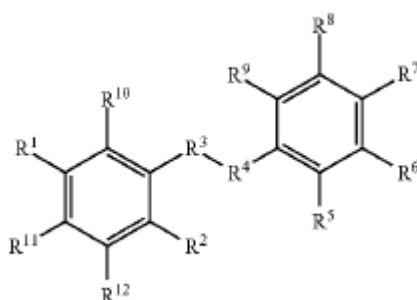
138. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 132, caracterizado por o cocrystal ter uma baixa permeabilidade ao fármaco.

139. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 132, caracterizado por o agente ser um fármaco de classe II de BCS.

140. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 132, caracterizado por o agente ser um fármaco de classe IV de BCS.

141. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 132, caracterizado por o agente ser niclosamida ou um sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato do mesmo; ou um análogo de niclosamida ou um sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato do mesmo.

142. Método de acordo com a reivindicação 141, caracterizado por o agente ser um composto tendo a seguinte fórmula ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou hidrato do mesmo:

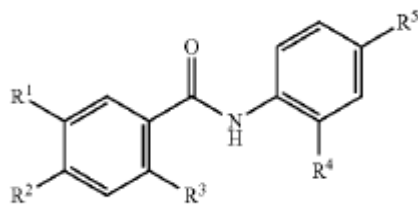


em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, haleto, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, acila, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila (preferivelmente C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila), e C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> heteroalquila (preferivelmente C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> heteroalquila); e em que R<sup>3</sup> é C=O, e R<sup>4</sup> é NH; ou R<sup>3</sup> é NH, e R<sup>4</sup> é C=O, em que pelo

menos um dentre  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é diferente de H.

143. Método de acordo com a reivindicação 142, caracterizado por dois dentre  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  serem independentemente selecionados a partir de haleto,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, acila, CN,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alquila (preferivelmente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alquila), e  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  heteroalquila (preferivelmente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  heteroalquila), e os outros são H; e dois dentre  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , e  $R^9$  são independentemente selecionados a partir de haleto,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, acila, CN,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alquila (preferivelmente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alquila), e  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  heteroalquila (preferivelmente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  heteroalquila), e os outros são H.

144. Método de acordo com a reivindicação 142, caracterizado por o agente ser um composto tendo a seguinte fórmula ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo.



em que um ou mais dentre  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , e  $R^5$  é haleto,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, acila, CN,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alquila (preferivelmente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alquila), ou  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  heteroalquila (preferivelmente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  heteroalquila); e os outros são hidrogênio.

145. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 141 a 144, caracterizado por o agente ser niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável ou hidrato do mesmo.

146. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 141 a 144, caracterizado por o agente ser um análogo de niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável ou hidrato do mesmo.

147. Método de acordo com a reivindicação 146, caracterizado por o agente ser selecionado a partir das Tabelas 1 a 6, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo.

148. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 147, caracterizado por pelo menos um do um ou mais conformadores farmacologicamente aceitáveis poder formar uma ou mais ligações de hidrogênio com o agente no cocrystal.

149. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 147, caracterizado por pelo menos um do um ou mais conformadores farmacologicamente aceitáveis compreender um ou mais grupos funcionais selecionados a partir do grupo consistindo em: éter, tioéter, hidróxi, sulfidríla, aldeído, cetona, tiocetona, éster de nitrato, éster de fosfato, éster de tiofosfato, éster, tioéster, éster de sulfato, ácido carboxílico, ácido fosfórico, ácido fosfínico, ácido sulfônico, amido, amina primária, amina secundária, amônia, amino terciário, sp<sup>2</sup> amino, tiocianato, cianamida, oxima, nitrila, diazo, haloalquila, nitro, anel heterocíclico, anel de heteroarila, epóxido, peróxido, e ácido hidroxâmico.

150. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 147, caracterizado por pelo menos um do um ou mais conformadores farmacologicamente aceitáveis ser selecionado a partir do grupo consistindo em cafeína, ureia, ácido *p*-aminobenzoico, teofilina, benzoato de benzila, e nicotinamida.

151. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 147, caracterizado por pelo menos um do um ou mais conformadores farmacologicamente aceitáveis ser um segundo API.

152. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 147, caracterizado por pelo menos um do um ou mais conformadores farmacologicamente aceitáveis ser niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato da mesma.

153. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 147, caracterizado por pelo menos um do um ou mais conformadores farmacologicamente aceitáveis ser um análogo de niclosa-

mida, ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato do mesmo.

154. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 147, caracterizado por o cocristal compreender **(i)** niclosamida ou um análogo de niclosamida; e **(ii)** um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato de niclosamida; ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato de um análogo de niclosamida.

155. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 147, caracterizado por o cocristal compreender **(i)** niclosamida; e **(ii)** um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato de niclosamida; ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato de niclosamida de um análogo de niclosamida.

156. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 147, caracterizado por o cocristal compreender **(i)** niclosamida ou um análogo de niclosamida; e **(ii)** um segundo API.

157. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 147, caracterizado por o cocristal compreender **(i)** um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato de niclosamida; ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato de niclosamida de um análogo de niclosamida; e **(ii)** um segundo API.

158. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 147, caracterizado por o cocristal compreender **(i)** niclosamida; e **(ii)** um segundo API.

159. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 147, caracterizado por a relação do agente para cada um dos um ou mais coformadores farmacêuticamente aceitáveis no cocristal ser estequiométrica.

160. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 147, caracterizado por a relação do agente para cada um dos um ou mais coformadores farmacêuticamente aceitáveis no cocristal ser não estequiométrica.

161. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 160, caracterizado por o cocrystal ser administrado como uma composição farmacêutica compreendendo o cocrystal e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

162. Método de acordo com a reivindicação 161, caracterizado por na administração, a concentração local do agente no trato GI ser maior do que a concentração do agente no compartimento do plasma.

163. Método de acordo com a reivindicação 162, caracterizado por na administração, a concentração local do agente no trato GI ser cerca de 10 vezes maior do que a concentração do agente no compartimento do plasma.

164. Método de acordo com a reivindicação 162 ou 163, caracterizado por o agente no compartimento do plasma ser submetido ao metabolismo de primeira passagem.

165. Método de acordo com a reivindicação 162 ou 163, caracterizado por pelo menos algum do agente estar presente no trato GI superior.

166. Método de acordo com a reivindicação 165, caracterizado por pelo menos algum do agente estar presente no estômago.

167. Método de acordo com a reivindicação 162 ou 163, caracterizado por pelo menos algum do agente estar presente no trato GI inferior.

168. Método de acordo com a reivindicação 167, caracterizado por pelo menos algum do agente estar presente no intestino grosso.

169. Método de acordo com a reivindicação 168, caracterizado por pelo menos algum do agente estar presente no cólon.

170. Método de acordo com a reivindicação 169, caracterizado por pelo menos algum do agente estar presente no cólon ascen-

dente e/ou no cólon transverso e/ou no cólon distal.

171. Método de acordo com a reivindicação 162 ou 163, caracterizado por pelo menos algum do agente estar presente no intestino delgado.

172. Método de acordo com a reivindicação 162 ou 163, caracterizado por pelo menos algum do agente estar presente no cólon ascendente e/ou no cólon transverso e/ou no cólon distal e/ou no intestino delgado e/ou no estômago.

173. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 161 a 172, caracterizado por a composição ser adequada para administração tópica ao trato GI.

174. Método de acordo com a reivindicação 173, caracterizado por a composição ser adequada para administração retal.

175. Método de acordo com a reivindicação 174, caracterizado por a composição ser administrada como um enema, um supositório, ou uma espuma retal.

176. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 161 a 172, caracterizado por a composição ser adequada para administração oral.

177. Método de acordo com a reivindicação 176, caracterizado por a composição ser administrada como um comprimido, pílula ou enxaguante bucal.

178. Método de acordo com a reivindicação 176 ou 177, caracterizado por a composição ainda compreender um ou mais componentes que quimicamente e/ou estruturalmente predispõem a composição para administração do agente ao estômago.

179. Método de acordo com a reivindicação 176 ou 177, caracterizado por a composição ainda compreender um ou mais componentes que quimicamente e/ou estruturalmente predispõem a composição para administração do agente ao GI inferior.



180. Método de acordo com a reivindicação 179, caracterizado por a composição ainda compreender um ou mais componentes que quimicamente e/ou estruturalmente predispõem a composição para administração do agente ao cólon ascendente e/ou ao cólon transverso e/ou ao cólon distal e/ou ao intestino delgado.

181. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 161 a 180, caracterizado por o agente ser administrado em uma dosagem de cerca de 0,01 mg/Kg a cerca de 10 mg/Kg.

182. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 161 a 180, caracterizado por o agente ser administrado em uma dosagem de cerca de 0,1 mg/Kg a cerca de 10 mg/Kg.

183. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 161 a 180, caracterizado por o agente ser administrado em uma dosagem de cerca de 1 mg/Kg a cerca de 10 mg/Kg.

184. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 183, caracterizado por o método ainda compreender administrar um segundo agente terapêutico ou regime.

185. Método de acordo com a reivindicação 184, caracterizado por o segundo agente terapêutico ou regime ser administrado antes de contatar com ou administrar o cocrystal.

186. Método de acordo com a reivindicação 184, caracterizado por o segundo agente terapêutico ou regime ser administrado ao indivíduo a cerca do mesmo tempo quando contatando com ou administrando o cocrystal.

187. Método de acordo com a reivindicação 186, caracterizado por o segundo agente terapêutico ou regime e o cocrystal serem fornecidos ao indivíduo simultaneamente na mesma forma de dosagem.

188. Método de acordo com a reivindicação 186, caracterizado por o segundo agente terapêutico ou regime e o cocrystal serem

fornecidos ao indivíduo simultaneamente em formas de dosagem separadas.

189. Método de acordo com a reivindicação 184, caracterizado por o segundo agente terapêutico ou regime ser administrado ao indivíduo após contatar com ou administrar o cocrystal.

190. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 184 a 189, caracterizado por o segundo agente terapêutico ser um imunomodulador quimioterapêutico.

191. Método de acordo com a reivindicação 190, caracterizado por o imunomodulador quimioterapêutico ser um inibidor de ponto de checagem imune.

192. Método de acordo com a reivindicação 191, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune se direcionar a um receptor de ponto de checagem imune selecionado a partir do grupo consistindo em CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 – PD-L1, PD-1 – PD-L2, interleucina-2 (IL-2), indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), IL-10, fator de crescimento de transformação  $\beta$  (TGF $\beta$ ), imunoglobulina de célula T e mucina 3 (TIM3 ou HAVCR2), Galectina 9 – TIM3, Fosfatidilserina – TIM3, proteína de gene de ativação de linfócito 3 (LAG3), MHC classe II – LAG3, ligante 4-1BB–4-1BB, ligante OX40–OX40, GITR, ligante GITR – GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25–TL1A, CD40L, ligante CD40–CD40, HVEM–LIGHT–LTA, HVEM, HVEM – BTLA, HVEM – CD160, HVEM – LIGHT, HVEM–BTLA–CD160, CD80, CD80 – PDL-1, PDL2 – CD80, CD244, CD48 – CD244, CD244, ICOS, ligante ICOS–ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2–TMIGD2, Butirofilinas, incluindo BTNL2, família Siglec, membros da família TIGIT e PVR, KIRs, ILTs e LIRs, NKG2D e NKG2A, MICA e MICB, CD244, CD28, CD86 – CD28, CD86 – CTLA, CD80 – CD28, CD39, CD73 Adenosina–CD39–CD73, CXCR4–CXCL12, Fosfatidilserina, TIM3, Fosfatidilserina – TIM3, SIRPA–CD47, VEGF, Neuropilina,

CD160, CD30, e CD155.

193. Método de acordo com a reivindicação 191, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune ser selecionado a partir do grupo consistindo em: Urelumabe, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, Varlilumabe, CP-870893, Pembrolizumabe (PD1), Nivolumabe (PD1), Atezolizumabe (antes MPDL3280A) (PDL1), MEDI4736 (PD-L1), Avelumabe (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, Lirilumabe, IPH2201, Emactuzumabe, INCB024360, Galunisertibe, Ulocuplumabe, BKT140, Bavituximabe, CC-90002, Bevacizumabe, e MNRP1685A, e MGA271.

194. Método de acordo com a reivindicação 193, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune se direcionar a CTLA-4.

195. Método de acordo com a reivindicação 194, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune ser um anticorpo.

196. Método de acordo com a reivindicação 195, caracterizado por o anticorpo ser ipilimumabe ou tremelimumabe.

197. Método de acordo com a reivindicação 193, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune se direcionar a PD1 ou PD-L1.

198. Método de acordo com a reivindicação 197, caracterizado por o inibidor de ponto de checagem imune ser selecionado a partir de nivolumabe, lambroizumabe, e BMS-936559.

199. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 79 e 184 a 189, caracterizado por o segundo agente terapêutico ser um ou mais agentes anti-inflamatórios ou imunomodulador atuando localmente no trato GI.

200. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 79 e 184 a 189, caracterizado por o um ou mais agentes terapêuticos serem selecionados a partir do grupo consistindo em: 5-

ASA (e sistemas de administração associados), antissentido anti-SMAD7, anti-TNFs oralmente formulados, anti-integrinas, sulfassalazina, balsalazida, esteroides, azatioprina, metotrexato.

201. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 184 a 189, caracterizado por o segundo regime terapêutico ser radiação.

202. Método para tratar um ou mais sintomas de uma patologia distinguida por uma resposta inflamatória anormal em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado por compreender topicamente e localmente administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de um cocristal compreendendo **(i)** um agente de desacoplamento mitocondrial (tal como niclosamida) ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo; e **(ii)** um ou mais coformadores farmacologicamente aceitáveis.

203. Método para tratar colite autoimune (ou um ou mais sintomas da mesma) em um indivíduo, caracterizado por compreender topicamente e localmente administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de um cocristal compreendendo **(i)** um agente de desacoplamento mitocondrial (tal como niclosamida) ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo; e **(ii)** um ou mais coformadores farmacologicamente aceitáveis.

204. Método para tratar uma condição (ou um ou mais sintomas da mesma) selecionada a partir do grupo consistindo em doença celíaca, síndrome do intestino irritável, colite colagenosa, colite linfocítica, colite microscópica, enterite por radiação, artrite reumatoide, lúpus, escleroderma, psoríase, linfoma de célula T cutâneo, doença aguda do enxerto versus hospedeiro e doença crônica do enxerto versus hospedeiro em um indivíduo, caracterizado por compreender topicamente e localmente administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de um cocristal compreendendo **(i)** um agente de desacoplamento mi-

tocondrial (tal como niclosamida) ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato do mesmo; e **(ii)** um ou mais coformadores farmacologicamente aceitáveis.

205. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 93 a 204, caracterizado por o indivíduo ser um ser humano.

206. Método de acordo com a reivindicação 37 ou 130, caracterizado por a mucosite ser mucosite oral, mucosite esofágica ou mucosite intestinal.

207. Método de acordo com a reivindicação 37 ou 130, caracterizado por o agente ou cocrystal ser administrado topicamente à cavidade oral (por exemplo, para o tratamento de mucosite oral ou esofágica).

208. Método de acordo com a reivindicação 37 ou 130, caracterizado por o agente ou cocrystal ser administrado oralmente (por exemplo, para o tratamento de mucosite intestinal).

209. Método de acordo com a reivindicação 37 ou 130, caracterizado por o agente ou o cocrystal ser administrado oralmente em uma forma de dosagem adequada para administração oral ao trato gastrointestinal.

210. Método de acordo com a reivindicação 37 ou 130, caracterizado por o agente ou cocrystal ser administrado retalmente para o tratamento de mucosite intestinal.

211. Método de acordo com a reivindicação 37 ou 130, caracterizado por a mucosite causada por exposição à radiação ser causada por radioterapia.

212. Método de acordo com a reivindicação 37 ou 130, caracterizado por a mucosite causada por exposição à radiação ocorrer fora do contexto da radioterapia.

213. Cocrystal caracterizado por compreender niclosamida e L-prolina.

214. Cocrystal de acordo com a reivindicação 213, caracterizado por a relação estequiométrica de niclosamida: L-prolina ser cerca de 1:1.

215. Cocrystal de acordo com a reivindicação 213 ou 214, caracterizado por ter um padrão de difração de pó de raios X compreendendo de 1 a 4 dos seguintes picos característicos expressos em graus  $2\theta$  quando medidos usando radiação Cu K $\alpha$ :  $9,24\pm 0,10$ ,  $12,85\pm 0,10$ ,  $16,55\pm 0,10$  e  $20,47\pm 0,10$ .

216. Cocrystal de acordo com a reivindicação 215, caracterizado por ter um padrão de difração de pó de raios X compreendendo de 1 a 5 dos seguintes picos característicos expressos em graus  $2\theta$  quando medidos usando radiação Cu K $\alpha$ :  $8,89\pm 0,10$ ,  $16,30\pm 0,10$ ,  $17,86\pm 0,10$ ,  $21,75\pm 0,10$  e  $25,76\pm 0,10$ .

217. Processo para preparar um cocrystal compreendendo niclosamida e L-prolina, caracterizado por compreender:

contatar a niclosamida com L-prolina para formar uma mistura; e

opcionalmente adicionar um solvente à referida mistura.

218. Processo de acordo com a reivindicação 217, caracterizado por o referido contato compreender misturar os componentes através de um processo mecânico.

219. Processo de acordo com a reivindicação 217, caracterizado por o solvente não produzir um solvato com niclosamida em temperatura ambiente.

220. Processo de acordo com a reivindicação 219, caracterizado por o solvente compreender um grupo hidroxila.

221. Processo de acordo com a reivindicação 220, caracterizado por o solvente ser etanol ou propileno glicol.

222. Cocrystal de acordo com a reivindicação 213, caracterizado por mais do que cerca de 90% da niclosamida estar na forma

cocristalina.

223. Cocristal de acordo com a reivindicação 213, caracterizado por mais do que cerca de 95% da niclosamida estar na forma cocristalina.

224. Cocristal de acordo com a reivindicação 214, caracterizado por mais do que cerca de 90% da niclosamida estar na forma cocristalina.

225. Cocristal de acordo com a reivindicação 214, caracterizado por mais do que cerca de 95% da niclosamida estar na forma cocristalina.

226. Cocristal, caracterizado por compreender niclosamida e imidazol.

227. Cocristal de acordo com a reivindicação 226, caracterizado por a relação estequiométrica de niclosamida: imidazol ser cerca de 1:1.

228. Cocristal de acordo com a reivindicação 226 ou 227, caracterizado por ter um padrão de difração de pó de raios X compreendendo de 1 a 4 dos seguintes picos característicos expressos em graus  $2\theta$  quando medidos usando radiação Cu K $\alpha$ :  $6,06\pm 0,10$ ,  $8,06\pm 0,10$ ,  $9,26\pm 0,10$ , e  $16,22\pm 0,10$ .

229. Cocristal de acordo com a reivindicação 228, caracterizado por ter um padrão de difração de raios X compreendendo de 1 a 4 dos seguintes picos característicos expressos em graus  $2\theta$  quando medidos usando radiação Cu K $\alpha$ :  $14,33\pm 0,10$ ,  $16,85\pm 0,10$ ,  $22,11\pm 0,10$  e  $24,46 \pm 0,10$ .

230. Processo para preparar um cocristal de niclosamida com imidazol, caracterizado por compreender:

contatar niclosamida com imidazol para formar uma mistura; e

opcionalmente adicionar um solvente à referida mistura.

231. Processo de acordo com a reivindicação 230, caracterizado por o referido contato compreende misturar os componentes através de um processo mecânico.

232. Processo de acordo com a reivindicação 231, caracterizado por o solvente não produzir um solvato com niclosamida em temperatura ambiente.

233. Processo de acordo com a reivindicação 232, caracterizado por o solvente compreender um grupo hidroxila.

234. Processo de acordo com a reivindicação 233, caracterizado por o solvente ser etanol ou propileno glicol.

235. Cocrystal de acordo com a reivindicação 226, caracterizado por mais do que cerca de 90% da niclosamida estar na forma cocrystalina.

236. Cocrystal de acordo com a reivindicação 226, caracterizado por mais do que cerca de 95% da niclosamida estar na forma cocrystalina.

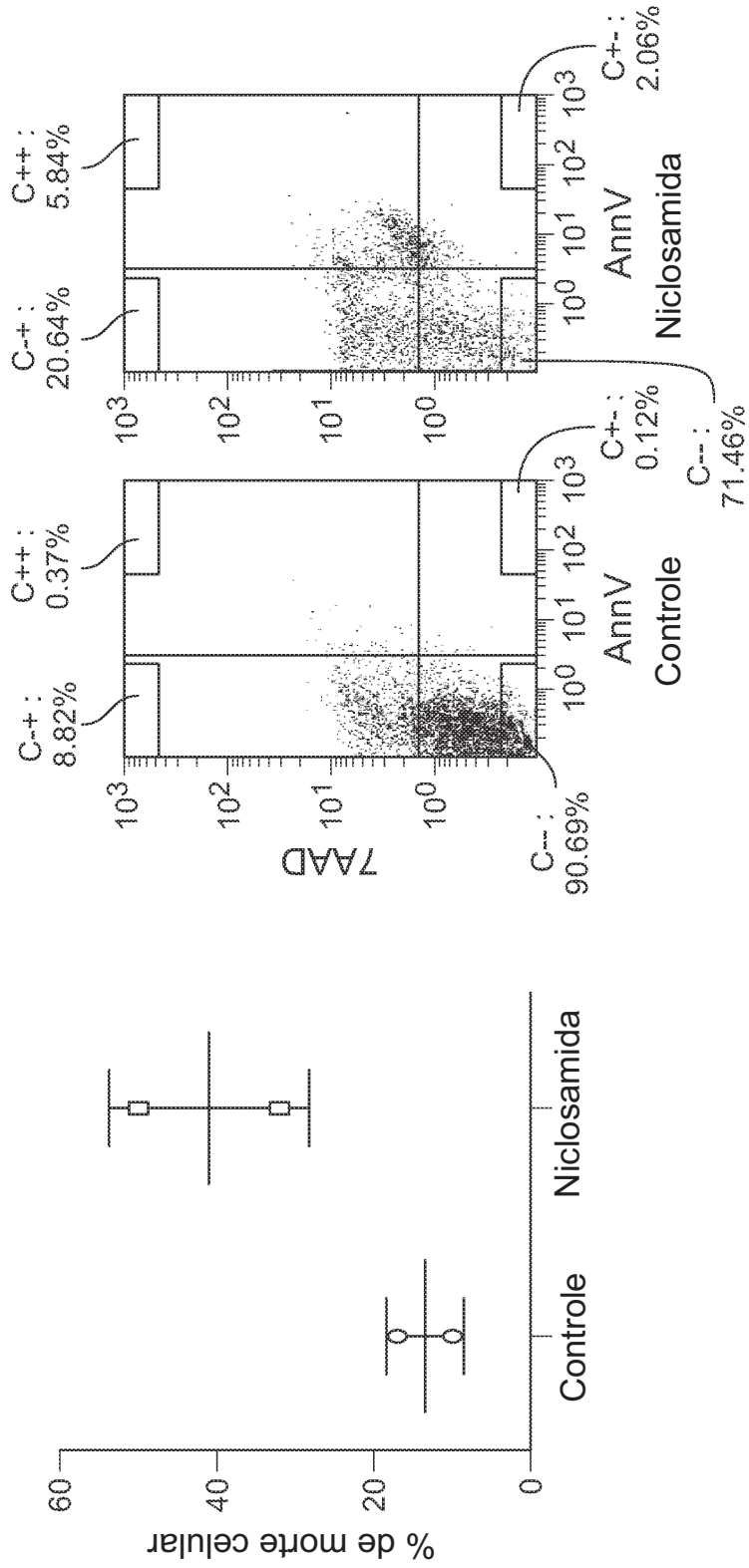
237. Cocrystal de acordo com a reivindicação 227, caracterizado por mais do que cerca de 90% da niclosamida estar na forma cocrystalina.

238. Cocrystal de acordo com a reivindicação 227, caracterizado por mais do que cerca de 95% da niclosamida estar na forma cocrystalina.

239. Formulação farmacêutica caracterizada por compreender uma quantidade efetiva de um agente de desacoplamento de membrana mitocondrial (tal como niclosamida), ou um sal farmacêuticamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, em que a formulação é adequada para administração por enema.



Efeito da Niclosamida sobre as Células T de Lamina Propria Isoladas do Tecido de Cólon Inflamado (biopsia de pacientes com Crohn)



Apoptose de células T (CD45+CD3+) detectou a aptação de 7AAD e mancharamento de Anexina V

FIG. 1

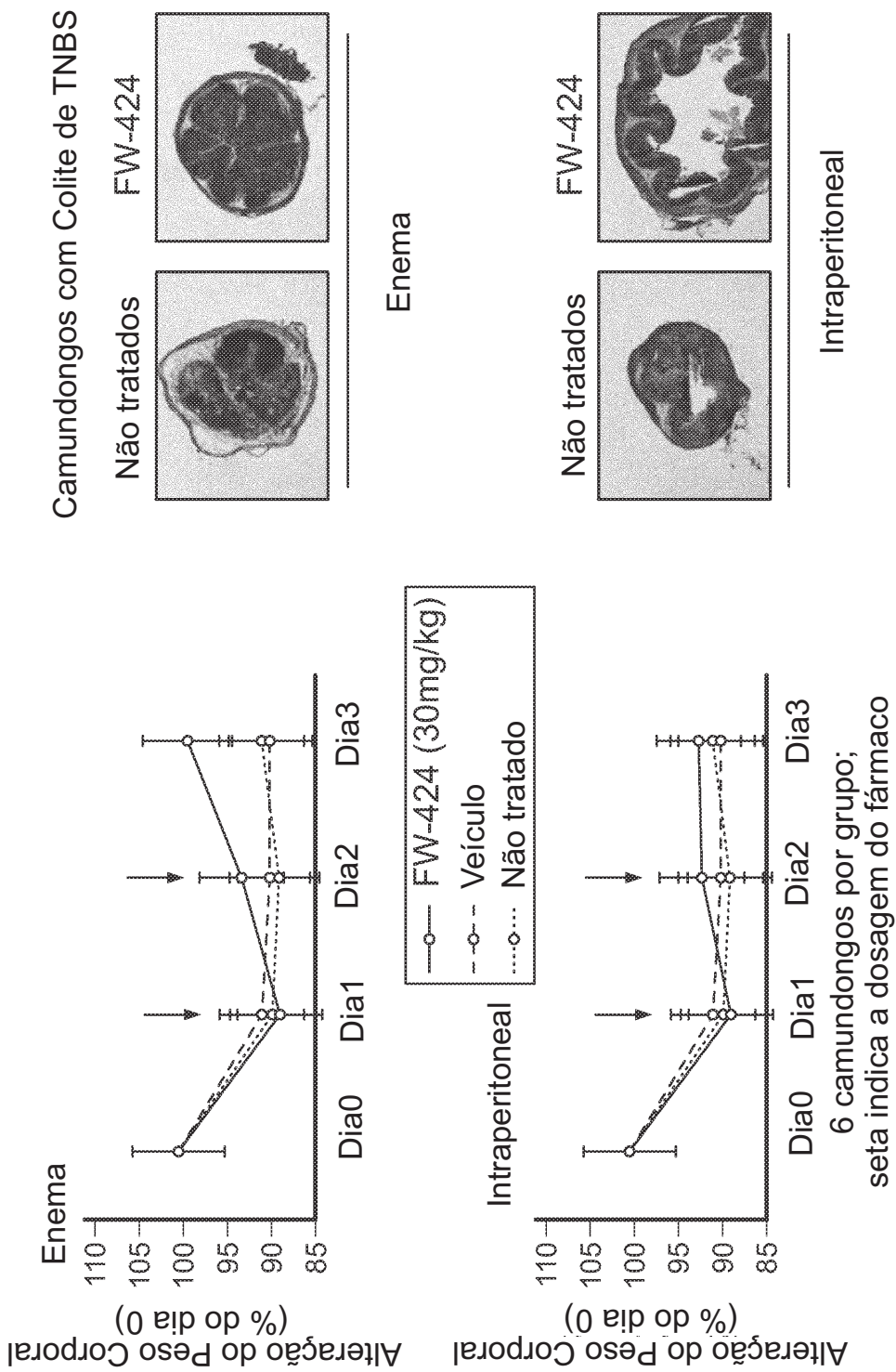
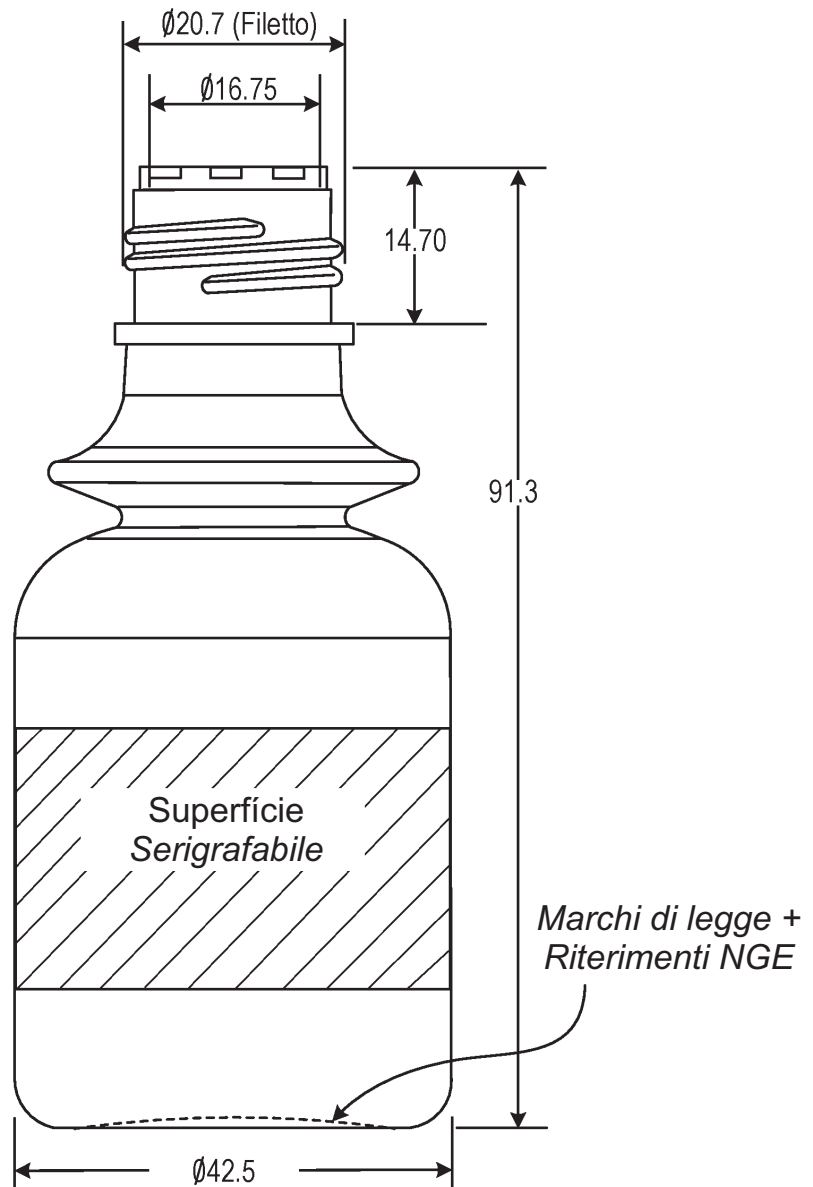
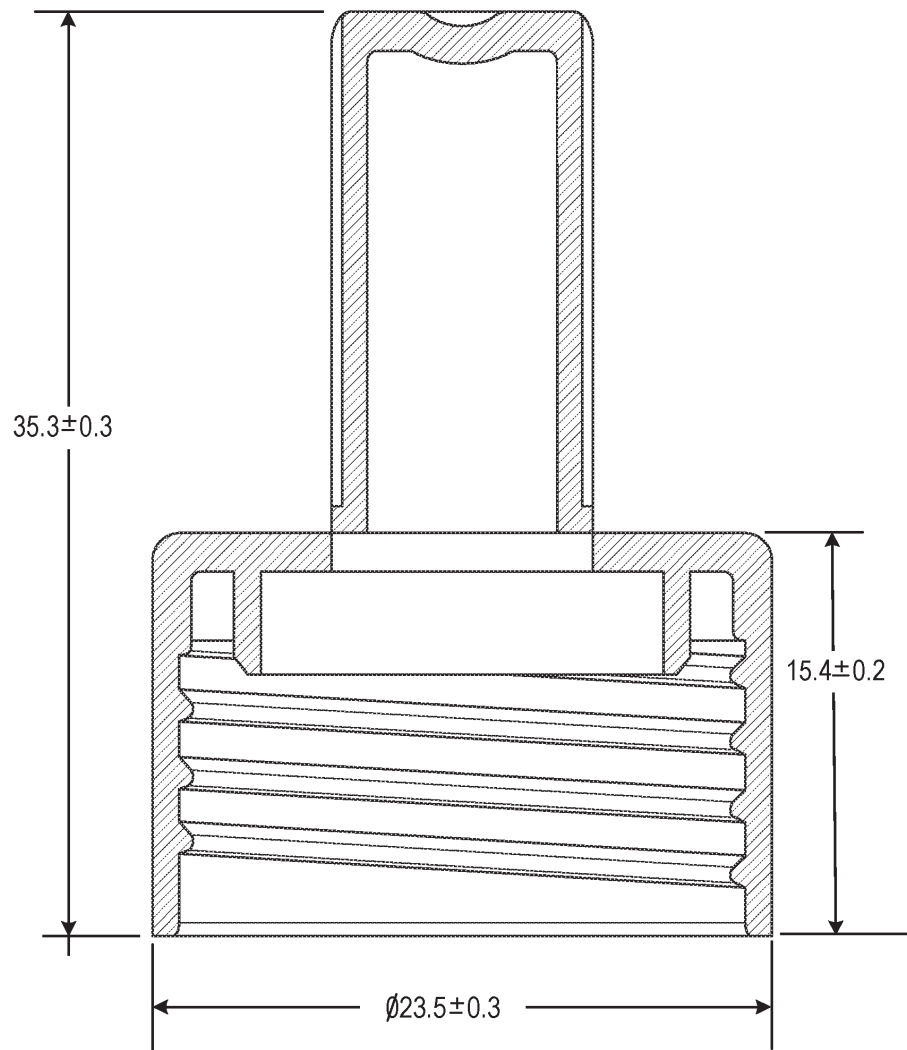


FIG. 2



Frasco	SO-602/mod
Material Bruto	MP401 – LDPE PHARMALENE FC20ph
Corante	CL 017 – Remafin White RK6-AE

FIG. 3A



Cápsula	TP-1223/A
Material Bruto	MP400 – LDPE PHARMALENE MP20PH MP462 – HDPE ERACLENE ML70U
Corante	CL017 – Remafin white RK6-AE

FIG. 3B

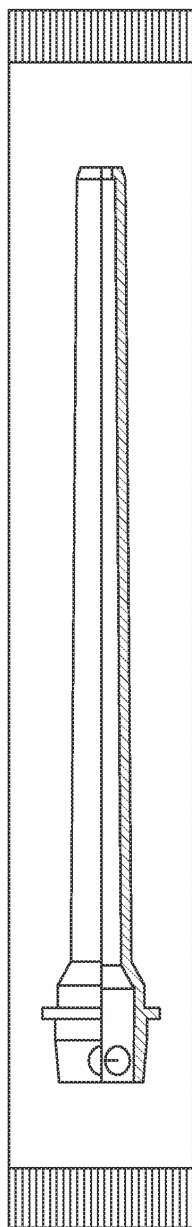


FIG. 3C

Cânula Retal	TP-1130/A
Material Bruto	MP 400 – LDPE PHARMALENE MP20PH
Pacote de fluxo único	MV-0139/B
Material Bruto	Película de polipropileno selável

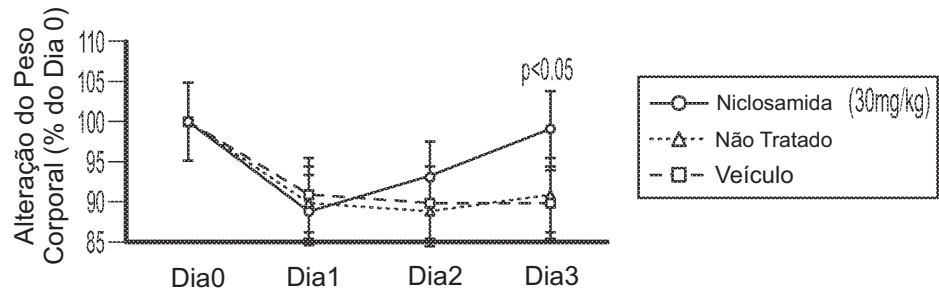


FIG. 4A

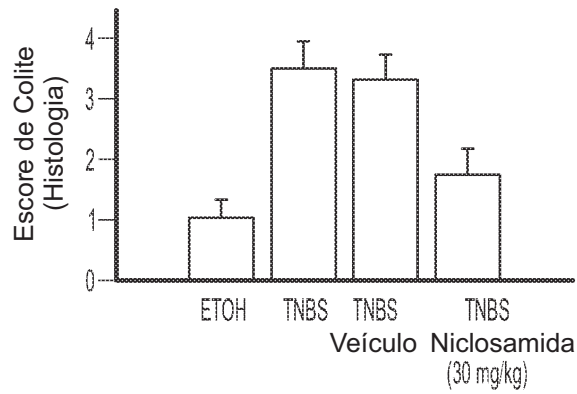


FIG. 4B

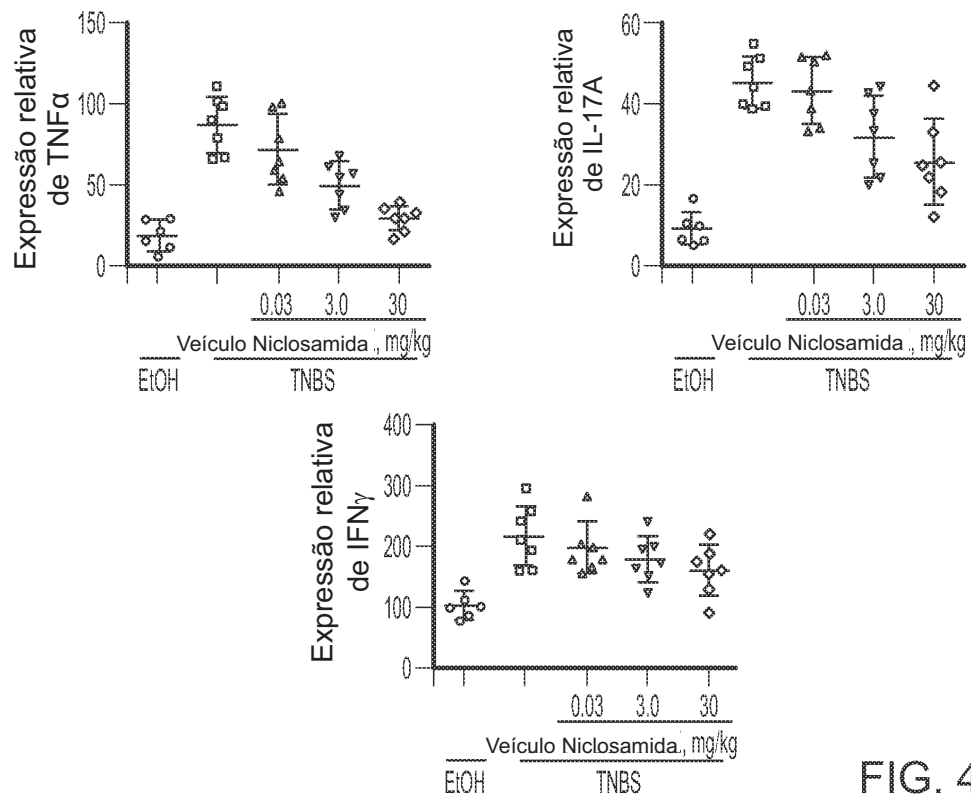


FIG. 4C

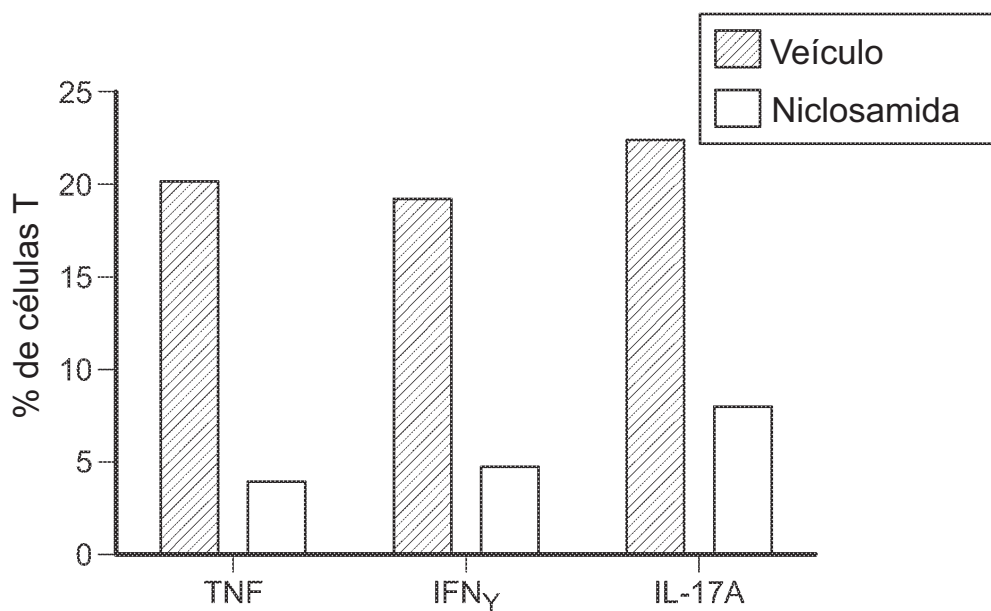


FIG. 5

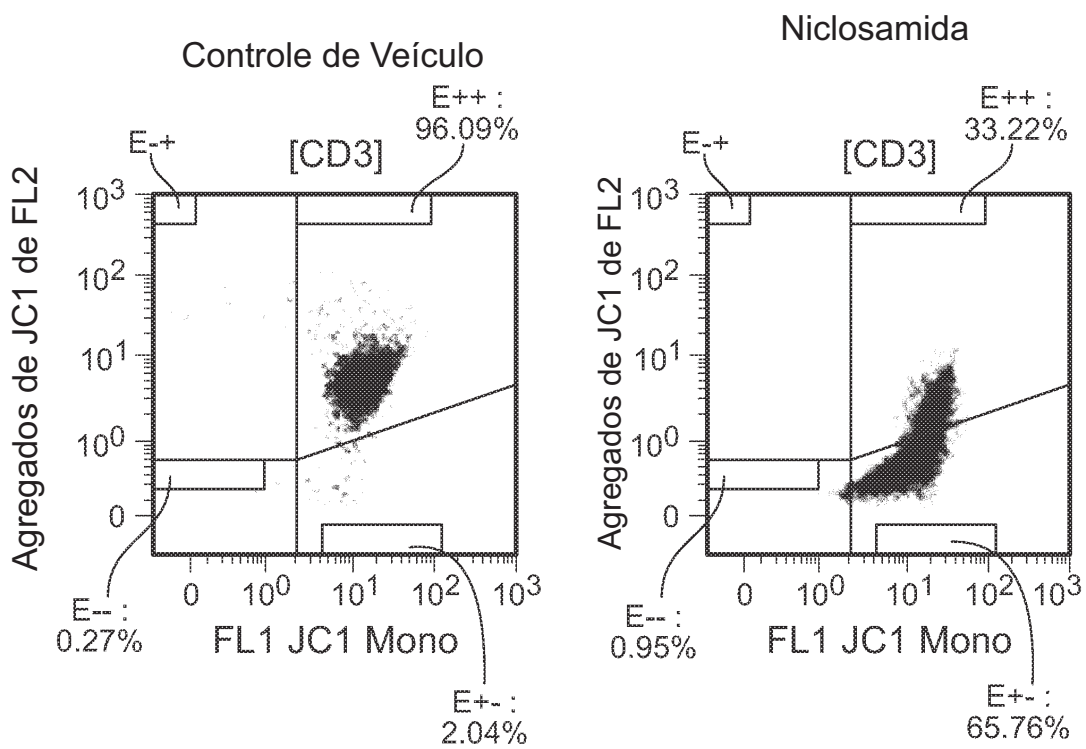


FIG. 6

## RESUMO

Patente de Invenção: "**MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA TRATAR CONDIÇÕES ASSOCIADAS COM UMA RESPOSTA INFLAMATÓRIA ANORMAL**".

Esta descrição possui entidades químicas (por exemplo, um composto que exibe atividade como um agente de desacoplamento mitocondrial ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo; por exemplo, um composto, tal como niclosamida ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo, por exemplo, um composto, tal como um análogo de niclosamida, ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato e/ou cocrystal do mesmo) que são úteis, por exemplo, para tratar um ou mais sintomas de uma patologia caracterizada por uma resposta inflamatória anormal (por exemplo, doenças inflamatórias intestinais) em um indivíduo (por exemplo, um ser humano). Esta descrição da mesma forma possui composições, bem como outros métodos de uso e preparação das mesmas.