

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 949 267**

51 Int. Cl.:

A61K 31/685 (2006.01)

A23L 33/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2018** **PCT/KR2018/015621**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019** **WO19124842**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2018** **E 18891192 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3727397**

54 Título: **Composición y método para tratar, aliviar o prevenir el dolor neuropático, que contiene alfoscerato de colina como ingrediente activo**

30 Prioridad:

19.12.2017 KR 20170174814

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.09.2023

73 Titular/es:

HUB WASHINGTON INC (100.0%)
100 N. Howard St., Ste R
Spokane, WA 99201, US

72 Inventor/es:

LEE, KWEON HAENG;
YEO, JUN-HO;
LIM, YOUNG;
LEE, KUNIK y
HYUN, SO HEE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 949 267 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición y método para tratar, aliviar o prevenir el dolor neuropático, que contiene alfoscerato de colina como ingrediente activo

Campo técnico

- 5 La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir el dolor neuropático, una composición alimenticia funcional para la salud para mejorar el dolor neuropático.

Técnica antecedente

- 10 El dolor neuropático es definido por "La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor" como el dolor causado por una enfermedad o lesión del sistema somatosensorial. Se distingue del dolor nociceptivo. El dolor nociceptivo es una clase de mecanismo de protección provocado por la activación de los nociceptores en respuesta a estímulos dolorosos y se controla fácilmente con fármacos antiinflamatorios no esteroides, etc.

Por el contrario, el dolor neuropático es causado por el daño o trastorno del sistema nervioso. Debido a que las causas son muy diversas, el diagnóstico es complicado dependiendo de las causas y el tratamiento es muy difícil porque no se trata bien con antiinflamatorios no esteroides, etc.

- 15 El dolor neuropático se clasifica en gran medida en dolor espontáneo, dolor evocado y síntomas negativos. El dolor espontáneo incluye los síntomas más característicos de neuropatía, que incluye parestesias tales como hormigueo, dolor episódico similar a una descarga eléctrica y dolor causal. El dolor evocado incluye alodinia causada por estímulos no dolorosos e hiperalgesia, o sensibilidad aumentada a estímulos dolorosos. Los síntomas negativos incluyen hipoalgesia o sensibilidad disminuida a los estímulos dolorosos e hipoestesia o disminución de la sensibilidad a los estímulos no dolorosos (Gilron 2015).

El dolor neuropático se diagnostica mediante análisis de causas, antecedentes médicos, examen físico, cuestionarios, pruebas sensoriales simples, pruebas sensoriales cuantitativas, biopsia neurológica de la piel, electromiografía, electroneuronografía, prueba de estrés por fármacos, MRI, etc. Los resultados del diagnóstico se utilizan como datos básicos para el tratamiento (Baron 2008).

- 25 El dolor neuropático se trata con tratamiento no farmacológico o tratamiento farmacológico en combinación con la eliminación de la causa subyacente. Los agentes terapéuticos para el tratamiento del dolor se deben seleccionar de acuerdo con los síntomas clínicos y la causa patológica, no en base a la enfermedad subyacente.

El tratamiento no farmacológico incluye denervación simpática, cirugía, terapia de estimulación, terapia física, psicoterapia, etc. (Dong-eon Moon, 2003).

- 30 Como agentes terapéuticos para el dolor neuropático, los anticonvulsivos pregabalina y gabapentina, los antidepresivos tricíclicos nortriptilina y desipramina y los inhibidores de la absorción de serotonina-noradrenalina duloxetine y venlafaxina se utilizan como agentes terapéuticos primarios. El parche de lidocaína, el parche de capsaicina al 8 % y el tramadol se utilizan como agentes terapéuticos secundarios. Ocasionalmente se utilizan opioides y toxina botulínica A.

- 35 Aunque la pregabalina es un medicamento que se utiliza con mayor frecuencia y recientemente como agente terapéutico primario para el dolor neuropático, se limita en que la dosificación de administración está restringida para pacientes con insuficiencia renal, lleva tiempo (alrededor de 2 a 8 semanas) hasta que se logra el efecto terapéutico y el coste es relativamente alto.

- 40 La colina, que es un precursor del neurotransmisor acetilcolina, es uno de los nutrientes muy útiles necesarios para mejorar el metabolismo cerebral o potenciar la capacidad mental. El alfoscerato de colina (alfa-GPC), en el que un componente fosfolípido está unido a la colina, es un derivado semisintético de la lecitina y también se conoce como L-alfa glicerilfosforilcolina. El alfoscerato de colina ayuda a la conversión o síntesis de importantes neurotransmisores en el cerebro. Específicamente, el alfoscerato de colina se degrada en colina y glicerofosfato después de ser absorbido por el cuerpo y está involucrado en la producción del neurotransmisor acetilcolina mientras pasa a través del sistema nervioso central (SNC) a través de la barrera hematoencefálica (BBB).

De acuerdo con lo anterior, se sabe que la administración de alfoscerato de colina proporciona un efecto terapéutico para enfermedades con síntomas de neurotransmisores disminuidos.

- 50 En la actualidad, el alfoscerato de colina es útil para tratar la disfunción cognitiva asociada a enfermedades cerebrovasculares y enfermedades cerebrales degenerativas. Especialmente en la enfermedad de Alzheimer, el tratamiento combinado del inhibidor de la colinesterasa donepezilo y el alfoscerato de colina disminuye las alteraciones cognitivas y del comportamiento de manera más efectiva que solo el uso de donepezilo.

Aunque muchas personas padecen dolor neuropático, aún no se dispone de un agente terapéutico para el dolor neuropático que sea seguro, eficaz y económico. Los inventores de la presente divulgación han identificado primero

que el alfoscerato de colina, que se ha utilizado para tratar trastornos cognitivos, exhibe un efecto de supresión del dolor neuropático en poco tiempo con pocos efectos secundarios y han completado la presente divulgación.

[Referencias de la técnica relacionada]

[Documentos de patente]

5 (Documento de patente 1) Registro de Patente de US no. 4,624,946.

(Documento de patente 2) Registro de Patente Europea No. 0,201,623.

(Documento de patente 3) Publicación de Patente US No. 2009-0176740.

[Documentos que no son de patente]

10 (Documento que no es de patente 1) Gilron I Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 90(4):532-545 (2015).

(Documento que no es de patente 2) Baron R, Tolle TR. Assessment and diagnosis of neuropathic pain. Curr Opin Support Palliat Care 2:1-8 (2008).

(Documento que no es de patente 3) Dong-eon Moon. 2003 Autumn Conference of Neuropathic pain. Korean Association for Clinical Health Improvement. S245-S252.

15 (Documento que no es de patente 4) Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 94(2):49-158 (2001).

(Documento que no es de patente 5) Rowbotham MC. What is a "clinically meaningful" reduction in pain?. Pain 94(2):131-132 (2001).

20 (Documento que no es de patente 6) Hawker GA, Mian A, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain. Arthritis Care Res. 63(S11): S240-S252 (2011).

(Documento que no es de patente 7) Chaplan, S. R., et al., 1994. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. Journal of Neuroscience Methods, 53(1), 55-63.

(Documento que no es de patente 8) Guo, D., & Hu, J., 2014. Spinal presynaptic inhibition in pain control. Neuroscience, 283, 95-106.

25 (Documento que no es de patente 9) Jaggi, A. S., Jain, V., & Singh, N., 2011. Animal models of neuropathic pain. Fundamental and Clinical Pharmacology, 25(1), 1-28.

Divulgación de la invención

Problema técnico

30 La presente divulgación se dirige a proporcionar una composición farmacéutica para tratar o prevenir el dolor neuropático, que es capaz de tratar o prevenir el dolor neuropático en poco tiempo y con pocos efectos secundarios.

La presente divulgación también se dirige a proporcionar una composición alimenticia funcional para la salud para mejorar el dolor neuropático, que es capaz de mejorar el dolor neuropático en poco tiempo con pocos efectos secundarios.

Solución al problema

35 La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir el dolor neuropático, que contiene alfoscerato de colina como ingrediente activo.

La composición farmacéutica puede contener además un potador farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede ser para administración intravenosa o para administración oral.

40 La dosificación de administración diaria de la composición farmacéutica puede ser de 1-400 mg/kg de peso corporal en base al alfoscerato de colina.

La presente divulgación también se refiere a una composición de alimento funcional para la salud para mejorar el dolor neuropático, que contiene alfoscerato de colina como ingrediente activo.

Efectos ventajosos de la invención

- El alfoscerato de colina es útil para tratar la disfunción cognitiva asociada con enfermedades cerebrovasculares y enfermedades cerebrales degenerativas. Es un fármaco con seguridad comprobada, que no tiene efecto sobre el riñón y el hígado y no se han reportado efectos secundarios severos. Debido a que puede aliviar la intensidad del dolor de manera más clara y notable en comparación con el bloqueo nervioso cuando se administra a pacientes con dolor neuropático tal como hormigueo, hipoestesia, dolor similar a una descarga eléctrica, etc., se puede utilizar como ingrediente activo de una composición farmacéutica para tratar o prevenir el dolor neuropático o una composición alimenticia funcional para la salud para mejorar el dolor neuropático. Además, el alfoscerato de colina se puede utilizar en un método para tratar el dolor neuropático y también se puede utilizar para preparar un medicamento para tratar el dolor neuropático.
- 5
- 10 Mejor modo de llevar a cabo la invención
- La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir el dolor neuropático, que contiene alfoscerato de colina como ingrediente activo.
- La presente divulgación también se refiere a una composición de alimento funcional para la salud para mejorar o prevenir el dolor neuropático, que contiene alfoscerato de colina como ingrediente activo.
- 15 La composición farmacéutica para tratar o prevenir el dolor neuropático de la presente divulgación se puede preparar en una formulación para administración intravenosa o administración oral. La formulación puede contener un portador farmacéuticamente aceptable comúnmente utilizado para preparar una composición farmacéutica.
- 20 El portador puede incluir varios compuestos o mezclas, incluidos lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma arábica, alginato, gelatina, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, talco, estearato de magnesio, aceite mineral, etc.
- Para la preparación, se puede utilizar un diluyente o excipiente de uso común, tal como un relleno, un diluyente, un aglutinante, un humectante, un desintegrante, un tensioactivo, etc.
- 25 Se puede preparar una formulación sólida para administración oral al mezclar el alfoscerato de colina con al menos un portador, por ejemplo, almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa, gelatina, etc. Además de los portadores simples, se puede utilizar un lubricante como estearato de magnesio o talco también.
- Una formulación líquida para administración oral, que puede ser una suspensión, una solución interna, una emulsión, un jarabe, etc., puede contener, además de los diluyentes simples de uso común tales como agua o parafina líquida, varios excipientes tales como un humectante, un edulcorante, un aromático, un conservante, etc.
- 30 Una formulación para administración intravenosa incluye una solución acuosa esterilizada, una solución no acuosa, una suspensión, una emulsión y una formulación liofilizada. Como solución o suspensión no acuosa, se pueden utilizar propilenglicol, polietilenglicol, un aceite vegetal como el aceite de oliva, un éster inyectable tal como el oleato de etilo, etc.
- 35 La dosificación de administración de la composición farmacéutica para tratar o prevenir el dolor neuropático de la presente divulgación varía dependiendo de la condición física y el peso corporal de un paciente, la gravedad de la enfermedad, el tipo de fármaco, la ruta de administración y el período de administración, pero se puede determinar de forma adecuada por aquellos expertos en la técnica.
- Para lograr el efecto deseado, la dosificación de administración diaria puede ser de 1-400 mg/kg de peso corporal, específicamente de 2-200 mg/kg, en base al alfoscerato de colina. La administración se puede realizar una o varias veces al día. Además, la administración se puede realizar periódicamente durante 1-4 semanas. Más específicamente, la formulación para administración oral se puede administrar una o 2-3 veces a una dosificación diaria de 5-200 mg/kg de peso corporal y la formulación para administración intravenosa se puede administrar 1-3 veces durante 1-4 semanas una dosificación diaria de 2-50 mg/kg. Sin embargo, el alcance de la presente divulgación no está limitado por la dosificación o la frecuencia de la administración.
- 40
- 45 La composición farmacéutica para tratar o prevenir el dolor neuropático de la presente divulgación se puede administrar a mamíferos, que incluyen ratas, ratones, ganado, humanos, etc., a través de diversas rutas. Por ejemplo, se puede administrar por vía oral o por inyección intravenosa.
- La presente divulgación también se refiere a una composición de alimento funcional para la salud para mejorar el dolor neuropático, que contiene alfoscerato de colina como ingrediente activo.
- 50 Cuando el alfoscerato de colina se utiliza como ingrediente activo de un alimento funcional para la salud, se puede utilizar junto con otros alimentos o ingredientes alimenticios de forma adecuada de acuerdo con métodos comunes. La cantidad de mezcla del ingrediente activo se puede determinar de forma adecuada dependiendo de propósitos tales como mejora, prevención, etc.

En general, el alimento funcional para la salud de acuerdo con la presente divulgación puede contener alfoscerato de colina en una cantidad de 15 partes en peso o menos, específicamente 10 partes en peso o menos, más específicamente 5 partes en peso o menos. Sin embargo, para los fines de la absorción a largo plazo para la mejora, prevención o cuidado de la salud, la cantidad puede ser menor. Además, debido a que se ha comprobado la seguridad del alfoscerato de colina para la administración oral a largo plazo, también se puede utilizar una cantidad mayor.

El tipo de alimento funcional para la salud no está particularmente limitado y el alfoscerato de colina puede estar contenido en cualquier alimento en el sentido habitual, que incluye carne, salchichas, pan, chocolate, dulces, bocadillos, confitería, pizza, fideos instantáneos y otros, chicles, productos lácteos que incluyen helados, sopas, bebidas, té, bebidas, bebidas alcohólicas, complejos vitamínicos, etc.

Cuando el alimento funcional para la salud está en forma de bebida, puede contener además varios aromatizantes o carbohidratos naturales como bebidas comunes. El carbohidrato natural puede ser un monosacárido tal como glucosa o fructosa, un disacárido tal como maltosa o sacarosa, un polisacárido tal como dextrina o ciclodextrina o un alcohol de azúcar tal como xilitol, sorbitol, eritritol, etc. Como edulcorante, se puede utilizar un edulcorante natural tal como extracto de taumatina o estevia, un edulcorante sintético como la sacarina o el aspartamo, etc. El contenido del carbohidrato natural puede ser de aproximadamente 0.01-0.04 g, concretamente del orden de 0.02-0.03 g, por 100 ml de la bebida.

Además, la composición de alimento funcional saludable para mejorar el dolor neuropático, que contiene alfoscerato de colina como ingrediente activo, puede contener además varios nutrientes, vitaminas, electrolitos, sabores, colorantes, ácido péptico y sus sales, ácido algínico y sus sales, ácidos orgánicos, espesantes coloidales protectores, agentes de control de pH, estabilizadores, antisépticos, glicerina, alcoholes y agentes carbonatados utilizados en bebidas carbonatadas. Además, puede contener una pulpa utilizada para preparar zumos de frutas naturales, bebidas de zumos de frutas y bebidas vegetales. Estos ingredientes se pueden utilizar de forma independiente o en combinación. El contenido de estos aditivos es usualmente de 0.01-0.1 partes en peso en base a 100 partes en peso de la composición de la presente divulgación, aunque no se limita a esto.

Modo para la invención

A continuación, la presente divulgación se describirá en detalle a través de los ejemplos. Sin embargo, los siguientes ejemplos son solo para fines ilustrativos y será evidente para aquellos expertos con conocimientos básicos en la técnica que el alcance de la presente divulgación no está limitado por los ejemplos.

I. Ensayos clínicos

1. Caracterización y clasificación de los pacientes

Se seleccionaron pacientes con dolor neuropático como sujetos. Se pidió a los pacientes que informaran las características del dolor neuropático (tipo de dolor neuropático, sitio de ocurrencia, tiempo de ocurrencia y frecuencia de ocurrencia), factores causantes del dolor, presencia de enfermedades y relación con el dolor, relación entre dolor y medicación de fármaco, medicación de agentes terapéuticos para el dolor, etc.

Las características de los pacientes del “grupo de tratamiento con bloqueo nervioso (grupo de control)” se describen en la Tabla 1, las características de los pacientes del “grupo de administración intravenosa de alfoscerato de colina (Ejemplo 1)” se describen en la Tabla 2 y las características de los pacientes del “grupo de administración oral de alfoscerato de colina (Ejemplo 2)” los pacientes se describen en la Tabla 3.

[Tabla 1]

Número de paciente	Género	Edad	Período (años) de dolor neuropático	Sitio del dolor neuropático	Causa	Síntoma
1	M	73	3	pierna	radiculopatía	Hormigueo
2	M	87	10	brazo	radiculopatía	Hormigueo
3	F	86	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
4	M	35	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
5	M	39	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
6	F	62	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
7	F	52	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo

ES 2 949 267 T3

Número de paciente	Género	Edad	Período (años) de dolor neuropático	Sitio del dolor neuropático	Causa	Síntoma
8	M	61	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
9	F	75	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
10	F	75	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
11	F	69	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
12	M	39	4	pierna	radiculopatía	Hormigueo
13	M	56	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
14	M	60	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
15	M	63	10	mano y pie	radiculopatía	Hormigueo
16	M	73	7	pecho	neuropatía intercostal	Hormigueo
17	M	68	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
18	F	48	4	brazo	radiculopatía	Hormigueo
19	F	72	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
20	M	43	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
21	M	58	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
22	F	72	3	pierna	radiculopatía	Hormigueo
23	M	82	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
24	M	61	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
25	F	75	10	brazo	Herpes Zóster	Hormigueo
26	F	75	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
27	F	69	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
28	F	55	4	pierna	radiculopatía	Hormigueo
29	M	76	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
30	M	70	6	pierna	radiculopatía	Hormigueo
31	F	73	10	mano y pie	radiculopatía	Hormigueo
32	M	83	7	pecho	neuropatía intercostal	Hormigueo
33	F	78	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
34	F	68	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
35	M	76	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
36	M	70	6	pierna	radiculopatía	Hormigueo
37	F	73	10	mano y pie	radiculopatía	Hormigueo
38	M	68	5	pecho	Herpes Zóster	Hormigueo
Media ± DE	-	66.3 ± 13.0	7.21 ± 2.65	-	-	-

[Tabla 2]

Número de paciente	Género	Edad	Período (años) de dolor neuropático	Sitio del dolor neuropático	Causa	Síntoma
1	F	69	3	espalda	diabetes mellitus	piel de gallina
2	M	61	1	pierna	diabetes mellitus	Hormigueo
3	F	54	2	mano	Síndrome del túnel carpiano	Hormigueo
4	F	53	6	mano	Síndrome del túnel carpiano	Hormigueo
5	M	59	2	pie	radiculopatía	Quemadura
6	F	59	3	pierna	radiculopatía	Hormigueo
7	M	57	3	brazo	radiculopatía	Hormigueo
8	F	62	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
9	M	59	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
10	F	77	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
11	M	54	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
12	F	63	4	pierna	diabetes mellitus	Hormigueo
13	M	73	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
14	M	72	10	mano y pie	diabetes mellitus	Hormigueo
15	F	64	5	brazo	radiculopatía	Hormigueo
16	M	54	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
17	F	63	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
18	M	57	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
19	F	78	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
20	M	73	7	pierna	radiculopatía	Hormigueo
21	M	48	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
22	F	47	3	pierna	radiculopatía	Hormigueo
23	M	57	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
24	F	71	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
25	F	78	10	mano y pie	diabetes mellitus	Hormigueo
26	F	73	1	rostro	Neuralgia trigeminal	Hormigueo

ES 2 949 267 T3

Número de paciente	Género	Edad	Período (años) de dolor neuropático	Sitio del dolor neuropático	Causa	Síntoma
27	F	63	10	pierna	diabetes mellitus	Hormigueo
28	M	73	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
29	M	72	10	mano y pie	diabetes mellitus	Hormigueo
30	F	64	7	brazo	radiculopatía	Hormigueo
31	M	65	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
32	F	73	7	pierna	radiculopatía	Hormigueo
33	M	77	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
34	F	78	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
35	F	66	4	pierna	diabetes mellitus	Hormigueo
36	M	73	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
37	M	72	10	mano y pie	diabetes mellitus	Hormigueo
38	F	63	4	pierna	diabetes mellitus	Hormigueo
39	M	73	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
40	M	72	10	mano y pie	diabetes mellitus	Hormigueo
41	F	74	5	brazo	radiculopatía	Hormigueo
42	M	54	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
43	F	63	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
44	M	57	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
45	F	78	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
46	M	73	7	pierna	radiculopatía	Hormigueo
47	M	68	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
48	F	77	3	pierna	radiculopatía	Hormigueo
49	M	76	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
50	F	71	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
51	F	78	10	mano y pie	diabetes mellitus	Hormigueo
52	F	73	1	Brazo	Herpes Zóster	Hormigueo
53	F	65	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
54	F	75	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
55	M	68	7	pierna	radiculopatía	Hormigueo

Número de paciente	Género	Edad	Período (años) de dolor neuropático	Sitio del dolor neuropático	Causa	Síntoma
56	F	66	4	pierna	radiculopatía	Hormigueo
57	M	69	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
58	M	43	3	brazo	radiculopatía	Hormigueo
59	F	66	10	pierna	diabetes mellitus	Hormigueo
Media $\pm$ DE	-	66.3 $\pm$ 8.82	5.71 $\pm$ 2.66	-	-	-

[Tabla 3]

Número de paciente	Género	Edad	Período (años) de dolor neuropático	Sitio del dolor neuropático	Causa	Síntoma
1	F	60	5	pie	diabetes mellitus	Dolor punzante
2	M	76	3	brazo y pierna	radiculopatía	Descargas eléctricas
3	F	80	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
4	F	68	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
5	F	67	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
6	F	60	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
7	M	68	7	brazo	radiculopatía	Descargas eléctricas
8	F	61	3	pierna	radiculopatía	Hormigueo
9	F	58	3	pierna	radiculopatía	Hormigueo
10	F	60	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
11	F	69	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
12	F	62	10	pierna	diabetes mellitus	Hormigueo
13	M	58	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
14	F	65	5	brazo y pierna	radiculopatía	Hormigueo
15	F	62	5	pie	radiculopatía	Hormigueo
16	F	68	10	pie	radiculopatía	Hormigueo
17	F	55	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
18	M	47	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
19	F	53	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
20	F	77	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
21	F	79	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo

ES 2 949 267 T3

Número de paciente	Género	Edad	Período (años) de dolor neuropático	Sitio del dolor neuropático	Causa	Síntoma
22	M	48	7	pierna	radiculopatía	Hormigueo
23	F	62	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
24	F	87	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
25	M	43	3	mano y pierna	radiculopatía	Hormigueo
26	F	76	7	pierna	diabetes mellitus	Hormigueo
27	M	70	10	pie	diabetes mellitus	Hormigueo
28	M	72	2	brazo y pierna	radiculopatía	Descargas eléctricas
29	F	75	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
30	M	68	3	pierna	radiculopatía	Hormigueo
31	M	67	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
32	F	65	4	brazo	radiculopatía	Hormigueo
33	M	68	7	brazo	radiculopatía	Hormigueo
34	M	61	3	pierna	radiculopatía	Hormigueo
35	F	57	4	brazo	radiculopatía	Hormigueo
36	F	60	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
37	M	69	3	pierna	radiculopatía	Hormigueo
38	M	81	10	pierna	diabetes mellitus	Hormigueo
39	M	68	3	pierna	radiculopatía	Hormigueo
40	M	71	5	brazo y pierna	radiculopatía	Hormigueo
41	F	72	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
42	F	73	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
43	F	55	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
44	F	57	3	pierna	radiculopatía	Hormigueo
45	F	53	5	pierna	radiculopatía	Hormigueo
46	M	76	4	pierna	radiculopatía	Hormigueo
47	F	75	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo
48	M	58	7	pierna	radiculopatía	Hormigueo
49	F	62	4	pierna	radiculopatía	Hormigueo
50	F	73	10	pierna	radiculopatía	Hormigueo

Número de paciente	Género	Edad	Período (años) de dolor neuropático	Sitio del dolor neuropático	Causa	Síntoma
51	M	53	3	brazo y pierna	radiculopatía	Hormigueo
52	F	66	5	pierna	diabetes mellitus	Hormigueo
53	F	75	2	Pecho	Herpes Zóster	Hormigueo
54	M	68	1	hombro	Herpes Zóster	Hormigueo
Media $\pm$ DE	-	65.5 $\pm$ 9.3	5.67 $\pm$ 2.66	-	-	-

El número de pacientes fue de 151, 69 hombres y 82 mujeres. La edad promedio fue de 66 años y el período promedio de dolor neuropático fue de 6 años.

5 El número de pacientes del “grupo de tratamiento de bloqueo nervioso (grupo de control)” fue de 38, 21 hombres y 17 mujeres. La edad promedio fue de 66.3 $\pm$ 13.0 años y el período promedio de dolor neuropático fue de 7.21 $\pm$ 2.65 años. De los 38 pacientes, el dolor neuropático se presentó en los miembros superiores en 3 personas, en los miembros inferiores en 29 personas, en la mano y el pie en 3 personas y en el pecho en 3 personas. Se observó hormigueo en las 38 personas.

10 El número de pacientes del “grupo de administración intravenosa de alfoscato de colina (Ejemplo 1)” fue de 59, 28 hombres y 31 mujeres. La edad promedio fue de 66.3 $\pm$ 8.82 años y el período promedio de dolor neuropático fue de 5.71 $\pm$ 2.66 años. De los 59 pacientes, el dolor neuropático se presentó en los miembros inferiores en 42 personas, en los miembros superiores en 6 personas, en la mano y el pie en 6 personas, en la mano en 2 personas, en la cara en 1 persona, en la espalda para 1 persona y en el pie para 1 persona. Se observó hormigueo en 57 personas, dolor similar a una descarga eléctrica y sensación de arrastre en 1 persona, respectivamente.

15 El número de pacientes del “grupo de administración oral de alfoscato de colina (Ejemplo 2)” fue de 54 pacientes, 20 hombres y 34 mujeres. La edad promedio fue de 65.5 $\pm$ 9.23 años y el período promedio de dolor neuropático fue de 5.67 $\pm$ 2.66 años. De los 54 pacientes, el dolor neuropático se presentó en los miembros inferiores para 38 personas, en los miembros superiores y los miembros inferiores para 5 personas, en los miembros superiores para 4 personas, en el pie para 4 personas, en la mano y el pie para 1 persona, en el pecho para 1 persona y en el hombro para 1 persona. Se observó hormigueo en 50 personas, dolor similar a una descarga eléctrica en 3 personas y sensación punzante en 1 persona, respectivamente.

2. Tratamiento de grupos de prueba

A los pacientes del “grupo de tratamiento de bloqueo nervioso (grupo de control)” se les inyectó 5 ml de lidocaína al 0.5 % en los sitios de dolor (4-5 puntos), una vez a la semana.

25 A los pacientes del “grupo de administración intravenosa de alfoscato de colina (Ejemplo 1)” se les inyectó por vía intravenosa lentamente alfoscato de colina (1 g/4 ml) mezclado en 100 ml de solución salina fisiológica, dos veces por semana.

A los pacientes del “grupo de administración oral de alfoscato de colina (Ejemplo 2)” se les inyectó alfoscato de colina (400 mg/cápsula), 3 veces al día.

30 3. Método de prueba

35 La intensidad del dolor se midió durante 12 semanas. La intensidad del dolor se evaluó de acuerdo con la escala de calificación numérica de la intensidad del dolor (PI-NRS) de 11 puntos, donde 0 = sin dolor, dolor más débil = 1 y dolor más intenso = 10. La reducción de 2 puntos en la intensidad del dolor se consideró clínicamente significativa según lo informado (Farrar 2001, Rowbotham 2001, Hawker 2011). La intensidad del dolor se midió en la primera visita (T0) y se comparó con la intensidad del dolor a las 2 semanas (T1), 4 semanas (T2), 6 semanas (T3), 8 semanas (T4), 10 semanas (T5) y 12 semanas (T6) después de la primera administración del fármaco.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete SASS ver. 23 y la significación se probó mediante la prueba t pareada.

4. Resultado de la prueba

El efecto terapéutico para el dolor neuropático para el “grupo de tratamiento de bloqueo nervioso (grupo de control)”, el “grupo de administración intravenosa de alfoscato de colina (Ejemplo 1)” y el “grupo de administración oral de alfoscato de colina (Ejemplo 2)” se muestra en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Observación	Grupo de control	Ejemplo 1	Ejemplo 2
T0	7.00 ± 0.52	6.64 ± 1.03	6.61 ± 0.83
T1	5.39 ± 0.89*	5.19 ± 1.59*	5.41 ± 1.16*
T2	4.66 ± 0.85*	4.56 ± 1.50*	4.52 ± 1.42*
T3	3.63 ± 0.79*	3.92 ± 1.42*	3.63 ± 1.45*
T4	2.87 ± 0.81*	3.34 ± 1.21*	3.00 ± 1.23*
T5	2.37 ± 0.79*	2.85 ± 1.10*	2.59 ± 1.13*
T6	2.24 ± 0.91*	2.46 ± 0.99*	2.13 ± 0.99*
* P < 0.05: diferencia significativa en la intensidad del dolor antes y después del tratamiento			

5

La intensidad del dolor disminuyó significativamente para el “grupo de tratamiento de bloqueo nervioso (grupo control)”, desde 7.00 puntos antes de la administración del fármaco (T0) hasta 5.39 puntos 2 semanas después de la primera administración del fármaco (T1), 1.61 puntos y 2.24 puntos a las 12 semanas de la primera administración del fármaco (T6), en 4.76 puntos.

10 El “grupo de administración intravenosa de alfoscato de colina (Ejemplo 1)” también mostró una disminución significativa en la intensidad del dolor, desde 6.64 puntos antes de la administración del fármaco (T0) hasta 5.19 puntos a las 2 semanas después de la primera administración del fármaco (T1), y a 2.46 puntos a las 12 semanas de la primera administración del fármaco (T6), en 4.18 puntos.

15 El “grupo de administración oral de alfoscato de colina (Ejemplo 2)” también mostró una disminución significativa en la intensidad del dolor, desde 6.61 puntos antes de la administración del fármaco (T0) hasta 5.41 puntos a las 2 semanas después de la primera administración del fármaco (T1), y a 2.13 puntos en 12 semanas después de la primera administración del fármaco (T6), en 4.48 puntos.

20 El “grupo de administración intravenosa de alfoscato de colina (Ejemplo 1)” y el “grupo de administración oral de alfoscato de colina (Ejemplo 2)” mostraron una disminución significativa en la intensidad del dolor neuropático y algunos pacientes informaron que el dolor neuropático disminuyó al día siguiente después administración del fármaco.

El “grupo de administración intravenosa de alfoscato de colina (Ejemplo 1)” y el “grupo de administración oral de alfoscato de colina (Ejemplo 2)” no mostraron efectos secundarios después del tratamiento. Debido a que el alfoscato de colina no tiene efecto sobre el riñón ni el hígado, se considera que se puede utilizar en personas con problemas renales o hepáticos como agente terapéutico para el dolor neuropático.

25 II. Experimento con animales

El modelo de rata con lesión nerviosa selectiva (SNI) se utilizó como un modelo eficiente de dolor neuropático y se utilizó la prueba *Von Frey* para evaluar el umbral mecánico. El modelo SNI, uno de los modelos de lesión del nervio periférico que se hizo a partir de las 3 ramas nerviosas (nervio ciático), se salvó uno y se axotomizaron los otros 2 nervios (nervio tibial, peroneo común). Dentro de los 4 días posteriores a la lesión, se produce hiperalgesia mecánica y térmica, que dura de semanas a 6 meses.

30

1. Métodos

1) Animales y Tratamientos

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley (SD) (Koatech, Corea del Sur) que pesaban 100-150 g para generar modelos de ratas con dolor neuropático. Las ratas se mantuvieron bajo condiciones específicamente controladas (temperatura ambiente 23 ± 2°C, ciclo de luz/oscuridad de 12 h). Se suministraron alimentos en microesferas (DBL, Chungbuk, Corea del Sur) y agua ad libitum. Todos los procedimientos cumplieron con el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Dankook (IACUC, Corea del Sur), que se adhiere a las pautas emitidas por la Institución del Laboratorio de Recursos Animales.

35

Después de la cirugía, las ratas se dividieron en tres grupos: (1) control (solución salina normal al 0.9 %), (2) pregabalina (30 mg/kg), (3) alfoscerato de colina (325 mg/kg).

Cuatro semanas después de la cirugía, se inyectaron fármacos por vía intraperitoneal una vez al día durante una semana.

5 2) Modelo de rata con dolor neuropático

Para generar un modelo de dolor neuropático eficiente, las ratas se anestesiaron con isoflurano al 3 % (Hana Pharm., Corea del Sur), se hizo una incisión en la pantorrilla izquierda de la rata y se incidió el peroneo común y el nervio tibial de tres ramas nerviosas periféricas se axotomiza en el nervio ciático y se salvó el nervio sural y luego se cerró el sitio quirúrgico. Después de la cirugía, los animales se colocaron en la jaula de la casa para que se recuperaran. 2 semanas después de la cirugía, se producirá hipersensibilidad en la zona lateral de la pata trasera izquierda de la rata.

3) prueba de filamento de von Frey

4 semanas después de la cirugía, aplicamos la prueba de filamento de von Frey establecida por el método de umbral de subida y bajada del 50 % para evaluar la alodinia mecánica en el modelo SNI que hicimos (Chaplan et al. 1994). La medición del dolor se llevó a cabo por tres personas con el fin de objetivar los resultados. Las ratas se habituaron 5 minutos en el aparato. Para determinar qué animal es sensible al estímulo se utilizaron 0.4 g, 0.6 g, 1 g, 2 g, 4 g, 6 g, 8 g, 10 g y 15 g de filamento de von Frey (Stoelting, EE. UU.), y exceptuando animales del experimento los que no responden al estímulo del filamento. Estimulamos 5 veces en la cara ventral de la pata izquierda de la rata utilizando cada filamento de grueso a fino. Si la rata responde a la estimulación más de 3 veces, consideramos que la rata tiene NP. La respuesta al dolor estuvo determinada por los comportamientos de las ratas que repentinamente se amputaron el pie y se encogieron o lamieron el pie con sus lenguas. Los patrones de comportamiento del dolor se registraron para calcular el valor umbral del dolor.

2. Resultados

1) Puntuación del dolor de la alodinia mecánica

4 semanas después de la cirugía, cuando se aplicaron estímulos mecánicos a la pata izquierda de ratas utilizando monofilamentos de von Frey, se calcularon los umbrales observando los patrones de comportamiento. A través de esta prueba, los patrones de comportamiento que aparecían cuando se aplicaban estímulos mecánicos se aplicaban al modelo de dolor neuropático y se expresaban como umbral, que era una evaluación cualitativa de la puntuación del dolor.

[Tabla 5]

Control (g)		Pregabalina (g)		Alfoscerato de colina (g)	
Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
2.62 ± 0.72	3.74 ± 3.49	2.42 ± 0.81	9.91 ± 4.12*	2.59 ± 0.87	7.68 ± 4.48*
* p < 0.05 después vs antes del tratamiento					

La pregabalina produjo un incremento significativo de los umbrales (9.91 ± 4.12 g) en comparación con los umbrales antes del tratamiento con fármaco (2.42 ± 0.81 g) ($p < 0.05$). El alfoscerato de colina también mostró un incremento significativo de los umbrales (7.68 ± 4.48 g) antes del tratamiento con fármaco (2.59 ± 0.87 g). Ambos fármacos suprimieron significativamente la alodinia mecánica en el modelo de rata con lesión nerviosa selectiva (SNI).

A continuación, se describen los ejemplos de preparación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir el dolor neuropático o una composición alimenticia funcional para la salud para mejorar el dolor neuropático, que contiene alfoscerato de colina como ingrediente activo, de la presente divulgación. Sin embargo, los ejemplos se proporcionan solo como ejemplos específicos y no pretenden limitar la presente divulgación.

Ejemplo de Preparación 1: Preparación de comprimido

Alfoscerato de colina 10 mg

Almidón de maíz 100 mg

Lactosa 100 mg

Estearato de magnesio 2 mg

Después de mezclar los ingredientes anteriores, se preparó un comprimido de acuerdo con un método común de fabricación de comprimidos.

Ejemplo de Preparación 2: Preparación de la cápsula

Alfoscerato de colina 10 mg

5 Celulosa cristalina 3 mg

Lactosa 14.8 mg

Estearato de magnesio 0.2 mg

Después de mezclar los ingredientes anteriores, se preparó una cápsula al cargar la mezcla en una cápsula de gelatina de acuerdo con un método común.

10 Ejemplo de Preparación 3: Preparación de la inyección

Alfoscerato de colina 10 mg

Manitol 180 mg

Agua destilada esterilizada para inyección 2974 mg

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 26 mg

15 Se preparó una inyección mediante un método común de preparación de inyección de acuerdo con la composición anterior mediante ampolla.

Ejemplo de Preparación 4: Preparación de la formulación líquida

Alfoscerato de colina 20 mg

Jarabe de maíz alto en fructosa 10 g

20 Manitol 5 g

Agua purificada adecuada

Los ingredientes anteriores se disolvieron al agregar agua purificada de acuerdo con un método común de preparación de formulación líquida. Después de agregar una cantidad adecuada de sabor a limón, se agregó agua purificada para hacer un volumen total de 100 ml y la mezcla resultante se cargó en una botella marrón y luego se esterilizó.

25 Ejemplo de Preparación 5: Preparación de alimentos funcionales saludables de tipo sólido

Alfoscerato de colina 100 mg

Mezcla de vitaminas adecuada

Acetato de vitamina A 70 μg

Vitamina E 1.0 mg

30 Vitamina B₁ 0.13 mg

Vitamina B₂ 0.15 mg

Vitamina B₆ 0.5 mg

Vitamina B₁₂ 0.2 μg

Vitamina C 10 mg

35 Biotina 10 μg

Nicotinamida 1.7 mg

Ácido fólico 50 μg

Pantotenato de calcio 0.5 mg

Mezcla de minerales adecuada

Sulfato ferroso 1.75 mg

Óxido de zinc 0.82 mg

Carbonato de magnesio 25.3 mg

Fosfato de potasio, monobásico 15 mg

5 Fosfato de calcio, dibásico 55 mg

Citrato de potasio 90 mg

Carbonato de calcio 100 mg

Cloruro de magnesio 24.8 mg

10 Los contenidos anteriores de las mezclas de vitaminas y minerales se dan como ejemplos específicos relativamente adecuados para alimentos funcionales para la salud, pero se pueden variar según se desee. Se preparó una composición alimenticia funcional para la salud mediante un método común después de mezclar los ingredientes anteriores y prepararlos en un gránulo.

Ejemplo de Preparación 6: Preparación de alimentos funcionales saludables tipo bebida.

Alfoscerato de colina 100 mg

15 Ácido cítrico 1,000 mg

Oligosacárido 100 g

Concentrado de ciruela 2 g

Taurina 1 g

Agua purificada a 900 ml

20 De acuerdo con un método común de preparación de bebidas funcionales para la salud, los ingredientes anteriores se mezclaron y calentaron a 85 °C durante aproximadamente 1 hora bajo agitación. La solución resultante se filtró, se recogió en un recipiente esterilizado de 2 l y se almacenó en un refrigerador después del sellado y la esterilización para uso en la preparación de la bebida funcional saludable de la presente descripción.

Aplicabilidad Industrial

25 Debido a que el alfoscerato de colina puede reducir significativamente el dolor y la aparición de dolor neuropático cuando se administra a un paciente con dolor neuropático, se puede utilizar como ingrediente activo en una composición farmacéutica para tratar o prevenir el dolor neuropático y una composición alimenticia saludable funcional para mejorar el dolor neuropático y también se puede utilizar para un método para tratar el dolor neuropático al administrar alfoscerato de colina. Además, el alfoscerato de colina también se puede utilizar para preparar un medicamento para tratar el dolor neuropático.

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención del dolor neuropático, dicha composición comprende alfoscerato de colina como ingrediente activo.
- 5 2. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención del dolor neuropático de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.
3. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención del dolor neuropático de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicha composición es para administración intravenosa u administración oral.
- 10 4. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención del dolor neuropático de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la dosificación de administración diaria de la composición farmacéutica es de 1-400 mg/kg de peso corporal en base al alfoscerato de colina.
5. Una composición de alimento funcional para la salud para uso en la mejora del dolor neuropático, dicha composición comprende alfoscerato de colina como ingrediente activo.