

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 809**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/164 (2006.01)
A61K 31/221 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2015** **E 15157173 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 2921167**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende palmitoiletanolamida y L-acetilcarnitina**

30 Prioridad:

19.03.2014 IT MI20140454

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
01.03.2017

73 Titular/es:

EPITECH GROUP S.R.L. (100.0%)
Via Egadi, 7
20144 Milano (MI), IT

72 Inventor/es:

DELLA VALLE, FRANCESCO y
DELLA VALLE, MARIA FEDERICA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 603 809 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 farmacéutica que comprende palmitoiletanolamida y L-acetilcarnitina

5 **Campo técnico de la invención**

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica para su uso en seres humanos o animales que contiene N-palmitoiletanolamida para controlar el dolor inflamatorio y/o neuropático de origen diverso.

10 **Antecedentes**

Hoy en día, el dolor neurogénico, también denominado dolor inflamatorio, puede definirse como la consecuencia de un mecanismo multifactorial complejo localizado en los tejidos inervados y/o en el compartimento endoneural miniaturizado en el que, además de las terminaciones nerviosas nociceptivas y/o los axones que componen las fibras sensibles periféricas, están implicadas células endoteliales de la microcirculación, mastocitos tanto tisulares como endoneurales, y células de naturaleza inmunológica extravasadas desde la microcirculación tisular en casos de padecimiento del sistema nervioso periférico y/o del tejido que inerva. La totalidad del proceso se define como inflamación neurogénica y da lugar al fenómeno denominado sensibilización periférica.

El dolor neuropático, característico de neuropatías provocadas por lesiones traumáticas, compresivas, dismetabólicas e infecciosas, se caracteriza por dolor espontáneo, alodinia e hiperalgesia. Hoy en día, la "sensibilización central" encontrada a nivel de las astas dorsales de la médula espinal, generalmente como consecuencia de una lesión o una alteración del sistema nervioso somatosensitivo (Neurology 2008;70:1630-1635), se reconoce como el mecanismo más importante en el que se basa el dolor crónico. Además de la sinapsis entre la primera y la segunda neuronas, están implicadas células de la glía y, en particular, la microglía en este proceso de sensibilización. La activación y proliferación de la microglía inducidas, tal como se estableció anteriormente, por una lesión o dismetabolismo de sistemas neuronales (periférico, espinal, supraespinal) dan como resultado una alteración significativa de la plasticidad sináptica inducida por factores de crecimiento de origen proteico liberados por la microglía, con una modificación sustancial del diálogo de neurotransmisión (peptidérgica, glutamatérgica) entre la primera y la segunda neuronas. En particular, la neurotransmisión a nivel de dicha sinapsis cambia profundamente, pasando de una neurotransmisión esencialmente glutamatérgica a través de receptores de tipo NMDA a una neurotransmisión mixta, glutamatérgica (en parte todavía de tipo NMDA y en parte de tipo metabotrópico (a través de una serie de receptores glutamatérgicos pertenecientes a la familia de mGlu)), y peptidérgica, relacionada esencialmente con el neuropéptido conocido como sustancia P (SP).

Desde hace tiempo, se sabe que la palmitoiletanolamida, un lípido endógeno de naturaleza de N-aciletanolamida producido a demanda en caso de un daño celular, puede modular de manera inhibidora tanto la hiperdesgranulación del mastocito como la hiperactivación de la microglía, mostrando por tanto que, cuando se administra en una forma farmacéutica, tal como para garantizar la biodisponibilidad a nivel de las dos células diana mencionadas anteriormente, puede controlar la sensibilización neuronal (periférica y central) y, por consiguiente, el dolor tanto inflamatorio como neuropático. En particular, la palmitoiletanolamida mostró un efecto particularmente relevante, a la dosis de 10 mg/kg, en el modelo de dolor neuropático obtenido mediante ligadura del nervio ciático en el ratón; clínicamente, muchos estudios demostraron la capacidad de palmitoiletanolamida, administrada por v.o. en una forma apropiada, por ejemplo, micronizada y/o ultramicronizada, de reducir tanto dolor inflamatorio y crónico como dolor neuropático asociado con varios estados patológicos.

La L-acetilcarnitina (LAC), una molécula que se usa normalmente en el tratamiento de neuropatías dolorosas, demostró poder disminuir, a una dosis de 100 mg/kg, la alodinia mecánica en el modelo de dolor neuropático obtenido mediante ligadura del nervio ciático en roedores (CCI). El mecanismo de acción de tal molécula es una sobreregulación selectiva de los receptores metabotrópicos para glutamato, y en particular del receptor denominado mGlu2 a nivel de la unión entre la primera y la segunda neuronas, ubicadas en las astas posteriores de la médula espinal.

Sumario de la invención

Los inventores de la presente patente han encontrado sorprendentemente que la asociación entre palmitoiletanolamida, en forma micronizada o ultramicronizada, y L-acetilcarnitina puede proporcionar un efecto altamente sinérgico entre las dos moléculas, efecto que resulta particularmente claro sobre el dolor neuropático.

Han encontrado además que la adición de una molécula con actividad antioxidante a la asociación entre palmitoiletanolamida y L-acetilcarnitina (opcionalmente micronizada conjuntamente con palmitoiletanolamida) potencia adicionalmente la sinergia entre los dos componentes principales de la invención.

Por tanto, un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende palmitoiletanolamida (PEA), alternativamente en forma no micronizada (PEA no micronizada), o en forma micronizada (PEA-m), o en forma ultramicronizada (PEA-um), y L-acetilcarnitina en forma finamente pulverizada.

Un objeto adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende palmitoiletanolamida (PEA) tal como se definió anteriormente, L-acetilcarnitina y moléculas antioxidantes de la familia de los polifenoles (por ejemplo, polidatina, resveratrol, luteolina, quercetina, rutina, etc.), ácido α -lipoico y/o acetilcisteína.

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

Resultarán evidentes características y ventajas adicionales del procedimiento según la invención a partir de la descripción expuesta a continuación de realizaciones preferidas, facilitadas a modo de ejemplo ilustrativo, no limitativo.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una tabla que ilustra los datos referentes a una prueba de alodinia mecánica tras una ligadura de nervio ciático en ratón.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende palmitoiletanolamida (PEA), alternativamente en forma no micronizada (PEA no micronizada), o en forma micronizada (PEA-m), o en forma ultramicronizada (PEA-um) y L-acetilcarnitina en forma finamente pulverizada.

La palmitoiletanolamida puede sintetizarse tal como se describe en el ejemplo n.º 25 de la patente de EE.UU. 5.990.170.

La PEA no micronizada puede obtenerse triturando finamente el producto de la síntesis; puede obtenerse un producto con un tamaño de partícula que oscila entre 50,0 y 100,0 μ m.

La PEA-m puede obtenerse tal como se describe en la patente US 6.548.550 B1 y tiene un tamaño de partícula que oscila entre 2,0 y 10,0 μ m.

La PEA-um puede obtenerse tal como se describe en la solicitud de patente PCT expedida con el n.º WO 2011/027373 A1 y tiene un tamaño de partícula que oscila entre 0,8 y 6,0 μ m.

Están presentes más indicaciones sobre dichas formas de PEA en las publicaciones de patente mencionadas anteriormente.

La L-acetilcarnitina de calidad farmacéutica es un producto disponible comercialmente.

La composición farmacéutica de la invención comprende palmitoiletanolamida en porcentajes en peso que oscilan entre el 20 y el 35%, L-acetilcarnitina en porcentajes en peso entre el 20 y el 55% y uno o más compuestos con actividad antioxidante en porcentajes en peso totales que oscilan entre el 0 y el 20%.

El compuesto con actividad antioxidante se selecciona preferiblemente del grupo que comprende polifenoles, ácido alfa-lipoico (o ácido tióctico) y la L-acetilcisteína.

Cuando el compuesto antioxidante es o comprende un polifenol, se selecciona preferiblemente de polidatina, resveratrol, luteolina, quercetina y rutina.

Las moléculas que tienen actividad antioxidante también pueden micronizarse conjuntamente con palmitoiletanolamida según las enseñanzas descritas en la patente de EE.UU. n.º 6.548.550 B1.

Los compuestos antioxidantes son productos disponibles comercialmente.

La composición de la invención puede contener además excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables, seleccionados en función de la forma farmacéutica deseada.

Las enfermedades que pueden tratarse con la composición objeto de la presente invención comprenden:

- neuropatías periféricas dolorosas tanto agudas como crónicas de origen dismetabólico, compresivo, traumático, tóxico, infeccioso, yatrógeno;

- dolor asociado con enfermedades de la columna vertebral y la médula espinal de origen traumático, dismetabólico, degenerativo, infeccioso, yatrógeno;

- dolor asociado con enfermedades con fiebre leve de origen infeccioso, traumático, dismetabólico, yatrógeno;

- dolor agudo y/o crónico asociado con enfermedades en la zona pélvica, tales como endometriosis, cistitis intersticial, cistitis recurrente, síndrome del intestino irritable, prostatitis, vaginitis, vulvovaginitis, dismenorrea primaria y secundaria, vulvodinias, vestibulodinias;

5

- dolor asociado con enfermedades articulares traumáticas y degenerativas;

- dolor asociado con enfermedades artríticas.

10 La composición farmacéutica según la presente invención puede formularse para una administración oral, bucal o rectal.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas preparados de manera convencional con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón de glicolato sódico); o agentes de inhibición (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar, por ejemplo, en forma de disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden estar en forma de productos liofilizados que han de reconstituirse antes de su uso, con agua u otros vehículos adecuados. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse mediante métodos convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos o aceites de base vegetal fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). La preparación también puede contener de manera adecuada aromas, colorantes y edulcorantes.

15

20

25

30

Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para permitir la liberación controlada del principio activo.

Para la administración bucal, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de manera convencional, adecuados para una absorción por las mucosas bucales. Formulaciones bucales típicas son los comprimidos para administración sublingual.

35

Según la presente invención, los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales, tales como supositorios o enema de retención, por ejemplo que contienen los componentes de base de los supositorios típicos, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

40

Además de las composiciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden formularse como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante un implante (por ejemplo, por vía subcutánea, por vía transdérmica o por vía intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos, según la presente invención, pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio iónico, o como derivados mínimamente solubles, por ejemplo, como una sal mínimamente soluble.

45

Según la presente invención, la dosis de los compuestos propuestos para la administración a un ser humano (con un peso corporal de aproximadamente 70 kg) oscila entre 10 mg y 1 g, y preferiblemente entre 100 mg y 500 mg de los principios activos por unidad de dosis. La unidad de dosis puede administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces/día. La dosis dependerá de la vía de administración seleccionada. Debe considerarse que podría ser necesario variar de manera continua la dosificación en función de la edad y el peso del paciente, y también de la gravedad del estado clínico que va a tratarse. Finalmente, la dosis precisa y la vía de administración serán según el criterio del médico o veterinario que atienda.

50

55

Las formulaciones descritas anteriormente pueden prepararse según métodos convencionales, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack Pub. Co., N.Y., EE.UU.

Sección experimental

60 MODELO EXPERIMENTAL DE DOLOR NEUROPÁTICO

Se llevaron a cabo los experimentos usando ratones machos de la raza C57BL/6J con un peso que oscilaba entre 25 y 30 g; se usaron 10 animales por grupo. Se anestesiaron los animales con pentobarbital sódico (60 mg/kg, i.p.) y se sometieron a una intervención quirúrgica de ligadura del nervio ciático que puede inducir dolor neuropático según el método descrito por Bennet y Xie (1988, Dolor;33:87-107). Se usaron animales simulados como control.

65

Se administraron los productos por v.o. con una sonda, suspendidos en carboximetilcelulosa al 2%.

Se midió la alodinia mecánica usando el equipo de estesiómetro plantar dinámico de la empresa Ugo Basile - Varese, Italia.

Se exponen los datos en la tabla de la figura 1. Los valores en la tabla se refieren al peso, expresado en gramos, a los que el animal objeto del experimento, sometido a los mismos, retira su pata cuando siente dolor. Se señala a partir de los datos expuestos en la tabla que LAC sola o PEA-um sola provocan un alivio significativo del dolor neuropático cuando se usan a dosis de 100 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, mientras que a una dosis de 10 mg/kg para LAC sola y de 5 mg/kg para PEA-um sola, las dos sustancias no provocan una actividad significativa.

Viceversa, PEA-um a una dosis desde 5 mg/kg en asociación con LAC a una dosis de 10 mg/kg, provoca una disminución muy alta del dolor neuropático después de 8 días de tratamiento.

Finalmente, la asociación de PEA (5 mg/kg) micronizada conjuntamente con polidatina (0,5 mg/kg) y en asociación con LAC (10 mg/kg) provocan una remisión casi completa del dolor neuropático después de 8 días de tratamiento.

Por tanto, los datos muestran un efecto notablemente sinérgico de la combinación de PEA, en particular PEA-um, y LAC, sobre todo cuando está en asociación con un antioxidante.

La invención se describirá a continuación adicionalmente mediante algunos ejemplos de formulación, facilitados a modo de ejemplos no limitativos, ejemplares del alcance de protección de la invención tal como se define por las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

Ejemplo A - Comprimidos para uso oral

Cada comprimido contiene:

- 150,0 mg de PEA-um
- 300,0 mg de LAC
- 80,0 mg de celulosa microcristalina
- 45,0 mg de croscarmelosa sódica
- 10,0 mg de polivinilpirrolidona
- 4,0 mg de estearato de magnesio

Ejemplo B - Comprimidos para uso oral

Cada comprimido contiene:

- 200,0 mg de PEA-m
- 300,0 mg de LAC
- 90,0 mg de celulosa microcristalina
- 65,0 mg de croscarmelosa sódica
- 15,0 mg de polivinilpirrolidona
- 4,0 mg de estearato de magnesio

Ejemplo C - Comprimidos para uso oral

Cada comprimido contiene:

- 200,0 mg de PEA-m (micronizada conjuntamente con polidatina)
- 20,0 mg de polidatina (micronizada conjuntamente con PEA-m)

- 300,0 mg de LAC
- 90,0 mg de celulosa microcristalina
- 5 - 65,0 mg de croscarmelosa sódica
- 15,0 mg de polivinilpirrolidona
- 4,0 mg de estearato de magnesio

10

Ejemplo D - Comprimidos para uso oral

Cada comprimido contiene:

- 15 - 200,0 mg de PEA-m (micronizada conjuntamente con quercetina)
- 25,0 mg de quercetina (micronizada conjuntamente con PEA-m)
- 300,0 mg de LAC
- 20 - 90,0 mg de celulosa microcristalina
- 65,0 mg de croscarmelosa sódica
- 25 - 15,0 mg de polivinilpirrolidona
- 4,0 mg de estearato de magnesio

Ejemplo E - Comprimidos para uso oral

30

Cada comprimido contiene:

- 200,0 mg de PEA-um
- 35 - 50,0 mg de acetilcisteína
- 300,0 mg de LAC
- 90,0 mg de celulosa microcristalina
- 40 - 65,0 mg de croscarmelosa sódica
- 15,0 mg de polivinilpirrolidona
- 45 - 4,0 mg de estearato de magnesio

Ejemplo F - Comprimidos para uso oral

Cada comprimido contiene:

- 50 - 150,0 mg de PEA-m
- 100,0 mg de ácido α -lipoico
- 55 - 200,0 mg de LAC
- 100,0 mg de celulosa microcristalina
- 80,0 mg de croscarmelosa sódica
- 60 - 10,0 mg de polivinilpirrolidona
- 5,0 mg de estearato de magnesio

65 Ejemplo G - Microgránulos para uso sublingual

Cada sobre de microgránulos contiene:

- 300,0 mg de PEA-um
- 5 - 100,0 mg de acetilcisteína
- 300,0 mg de LAC
- 380,0 mg de polvo de sorbitol
- 10 - 15,0 mg de palmitato de sacarosa
- 5,0 mg de polisorbato 80 (de base vegetal).

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende palmitoiletanolamida (PEA) y L-acetilcarnitina (LAC).
- 5 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha palmitoiletanolamida está en forma no micronizada con un tamaño de partícula que oscila entre 50,0 y 100,0 μm , en forma micronizada (PEA-m) con un tamaño de partícula que oscila entre 2,0 y 10,0 μm , o en forma ultramicronizada (PEA-um) con un tamaño de partícula que oscila entre 0,8 y 6,0 μm , o en una mezcla de tales formas.
- 10 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicha L-acetilcarnitina está en forma finamente pulverizada.
4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende palmitoiletanolamida en porcentajes en peso que oscilan entre el 20 y el 35%, L-acetilcarnitina en porcentajes en peso entre el 20 y el 55%, y uno o más compuestos con actividad antioxidante en porcentajes en peso totales que oscilan entre el 0 y el 20%.
- 15 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el compuesto con actividad antioxidante se selecciona del grupo que comprende polifenoles, ácido alfa-lipoico y L-acetilcisteína.
- 20 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que, cuando el compuesto antioxidante es o comprende un polifenol, se selecciona preferiblemente de polidatina, resveratrol, luteolina, quercetina y rutina.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 5 ó 6, en la que el compuesto con actividad antioxidante se microniza conjuntamente con palmitoiletanolamida.
- 25 8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha composición es para uso oral o bucal.
9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de:
- neuropatías periféricas dolorosas tanto agudas como crónicas de origen dismetabólico, compresivo, traumático, tóxico, infeccioso, yatrógeno;
35 - dolor asociado con enfermedades de la columna vertebral y la médula espinal de origen traumático, dismetabólico, degenerativo, infeccioso, yatrógeno;
- dolor asociado con enfermedades con fiebre leve de origen infeccioso, traumático, dismetabólico, yatrógeno;
40 - dolor agudo y/o crónico asociado con enfermedades en la zona pélvica, tales como endometriosis, cistitis intersticial, cistitis recurrente, síndrome del intestino irritable, prostatitis, vaginitis, vulvovaginitis, dismenorrea primaria y secundaria, vulvodinias, vestibulodinias;
- dolor asociado con enfermedades articulares traumáticas y degenerativas;
45 - dolor asociado con enfermedades artríticas.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, para uso humano y veterinario.

Figura 1 - Alodinia mecánica determinada después de estímulos tras ligadura de nervio ciático en ratón.

	Control/vehículo	CCI/vehículo	CCI/LAC 100mg/kg	CCI/LAC 10mg/kg	CCI/PEA-um 10mg/kg	CCI/PEA-um 5mg/kg	CCI/PEA-um 5mg/kg /LAC10mg/kg	CCI/PEA 5 mg/kg micro- nizado conjuntamente con polidetina 0,5 mg/kg / LAC 10 mg/kg
Día 0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Día 4	4,9	1,3	2,8	1,4	3,5	1,8	4,0	4,6
Día 8	4,9	1,2	3,3	1,7	4,0	2,2	4,4	4,8