

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 724**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06	(2006.01)	A61K 31/445	(2006.01)
A61P 25/24	(2006.01)	A61K 31/45	(2006.01)
A61K 31/135	(2006.01)	A61K 31/4525	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01)	A61K 31/4709	(2006.01)
A61K 31/138	(2006.01)	A61K 31/5375	(2006.01)
A61K 31/15	(2006.01)	A61K 33/06	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)	A61K 38/38	(2006.01)
A61K 31/343	(2006.01)		
A61K 31/381	(2006.01)		
A61K 31/4406	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2009 E 09179398 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2218462**

54 Título: **Preparación farmacéutica para el tratamiento de patologías depresivas, que comprende una proteína con alta proporción triptófano/LNAA (Large Neutral Amino Acids, aminoácidos neutros grandes)**

30 Prioridad:

16.12.2008 IT MI20082230

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

21.08.2015

73 Titular/es:

**KOLFARMA S.R.L. (100.0%)
VIA BRIGATA BISAGNO, 14/24
16129 GENOVA, IT**

72 Inventor/es:

MAINARDI, PAOLO FRANCESCO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 543 724 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

Preparación farmacéutica para el tratamiento de patologías depresivas, que comprende una proteína con alta proporción triptófano/LNAA (Large Neutral Amino Acids, aminoácidos neutros grandes)

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo técnico de la industria farmacéutica.

10 En particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de patologías depresivas que contiene una proteína con una alta proporción triptófano/LNAA.

Antecedentes de la invención

15 Muchos trastornos neuropsiquiátricos se asocian con desequilibrios en la producción de serotonina por el cerebro, un importante mediador molecular de la neurotransmisión cerebral en la región límbica paramediana del cerebro, que se reconoce que tiene una acción principal en la región extrapiramidal y que es responsable de numerosos procesos fisiológicos y de comportamiento.

20 Descubrimientos recientes relativos a la neurofarmacología de la serotonina en el sistema nervioso central han llevado al desarrollo de agentes farmacológicos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: ISRS) capaces de interaccionar con el sistema serotoninérgico. Bloqueando la recaptación celular, tales fármacos aumentan la disponibilidad de serotonina en las sinapsis.

25 La serotonina está implicada en los trastornos neuropsiquiátricos típicos de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y en algunas formas de enfermedades cerebrovasculares. Los ISRS se usan en estas patologías para tratar depresión, ansiedad, psicosis mimética a dopamina, inestabilidad emocional, trastornos obsesivo-compulsivos y una tendencia suicida. Los ISRS también han demostrado eficacia en el tratamiento de emocionalidad posterior a infarto cerebral.

30

Actualmente, hay varios ISRS en existencia, algunos de los cuales también actúan sobre la recaptación de noradrenalina y se conocen por el nombre de ISRSN. Tales fármacos vieron un gran éxito en la década de 1990, a tal nivel que se denominaron la "píldora de la felicidad".

35 Recientemente, algunos investigadores ingleses (Porter R.J. et al., *Psycho-pharmacology* (2003) 165:216-221) han revalorado todos los resultados de los estudios llevados a cabo por la FDA para licenciar nuevos ISRS desde 1989 a 1998, y concluyeron que estos fármacos son de eficacia dudosa, especialmente en los casos más graves de depresión. El estudio describe que la eficacia de los ISRS en depresión moderada es del 50% relativo al placebo. Esto significa que se obtuvieron niveles idénticos de mejora clínica en esos pacientes a los que se administró el fármaco y en esos a los que se les administró placebo. En casos graves de depresión, los ISRS y los ISRSN parecen producir una acción antidepresiva mayor relativa al placebo que parecería perder eficacia.

40

45 Datos de la bibliografía científica indican un nivel bajo en plasma de triptófano en pacientes deprimidos y una baja proporción triptófano/LNAA (LNAA = aminoácidos neutros grandes), que produce una baja absorción cerebral de triptófano con consecuentemente síntesis reducida de serotonina en el cerebro (Harry T Chugani, MD y Diane C Chugani, PhD, *Imaging of Serotonin Mechanisms in Epilepsy*, *Epilepsy Curr.* Noviembre 2005; 5(6): 201-206).

45

50 La serotonina de hecho se sintetiza en el cerebro solamente a partir de triptófano, un aminoácido esencial que se obtiene de la ingesta alimenticia. El triptófano compete con los otros aminoácidos neutros (aminoácidos neutros grandes: LNAA), que son tirosina, valina, metionina, isoleucina, leucina y fenilalanina, para el paso a través de la barrera hematoencefálica y la capacidad de triptófano de entrar en el sistema nervioso central, por tanto, dependerá de la proporción entre su concentración y la de los otros LNAA competidores.

50

55 Otro estudio en la bibliografía muestra que la eficacia de los ISRS depende del nivel basal de triptófano en plasma. Este resultado se puede interpretar a la luz del hecho de que un nivel bajo de triptófano en plasma, o más específicamente de la proporción triptófano/LNAA, corresponde a baja absorción cerebral de triptófano y en consecuencia a un bajo nivel de síntesis de serotonina, y una baja proporción triptófano/LNAA corresponde a un nivel bajo de serotonina en el cerebro. Si poca serotonina está presente en el cerebro, aumentar su periodo de acción inhibiendo la recaptación no es suficiente para producir un buen resultado clínico.

60

60 Administrar triptófano o 5-hidroxitriptófano no ha proporcionado resultados clínicos claros en depresión mayor. Esta falta de eficacia se puede correlacionar con un bajo nivel de absorción intestinal de los aminoácidos libres. Esto es porque un aminoácido libre, obtenido por ingesta alimenticia, no es fácilmente asimilado por el aparato digestivo porque no es reconocido como un producto alimenticio y por tanto se elimina.

65

Además, el proceso de asimilar aminoácidos libres a través de la membrana intestinal implica la misma competición entre los LNAA y el triptófano libre por tanto se absorberá como una función de la concentración de los otros LNAA.

5 El único efecto descrito es que el suplemento con triptófano o 5-hidroxitriptófano hace posible reducir los tiempos en los que los ISRS o los ISRSN muestran su eficacia, que habitualmente asciende hasta aproximadamente un mes. Estudios previos por el solicitante, que fueron el objeto de la solicitud de patente italiana GE2006A000013, llevaron a la identificación de una proteína, α -lactoalbúmina, que es fácilmente asimilada por el cuerpo y se caracteriza por un alto contenido de triptófano y un bajo contenido de los otros LNAA.

10 La solicitud indicada anteriormente sugería usar α -lactoalbúmina en la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas, tal como enfermedad de Parkinson, patologías depresivas, epilepsia y similares.

15 **Breve descripción de la invención**

El problema que subyace a la presente invención era proporcionar una preparación farmacéutica novedosa para el tratamiento de patologías depresivas.

20 Tal problema se ha resuelto mediante una preparación farmacéutica que incluye al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) y una proteína con una proporción alta triptófano/LNAA que consiste en α -lactoalbúmina.

25 Según un aspecto de la presente invención, la preparación farmacéutica comprende al menos una primera forma farmacéutica que incluye al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) y un soporte farmacéuticamente aceptable y al menos una segunda forma farmacéutica que incluye α -lactoalbúmina y un soporte farmacéuticamente aceptable, en donde dichas primera y segunda formas farmacéuticas son unidades distintas que se pretenden para la administración simultánea o separada.

30 Según otro aspecto de la presente invención, la preparación farmacéutica consiste en una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) y α -lactoalbúmina junto con un soporte farmacéuticamente aceptable.

35 Preferiblemente, dicho ISRS se selecciona de entre el grupo que comprende cericlamina, citalopram, clovoxamina, cianodotiepina, dapoxetina, escitalopram, femoxetina, 4-(2-fluorofenil)-6-metil-2-(1-piperaciniil)-tieno[2,3-1D]pirimidina, fluoxetina, fluvoxamina, ifoxetina, indalpina, indeloxacina, litoxetina, paroxetina, sertralina, vicualina y zimeldina, y dicho ISRSN se selecciona del grupo que comprende venlafaxina, duloxetina, milnaciprán y desvenlafaxina.

40 La α -lactoalbúmina, está contenida en cada forma farmacéutica en una cantidad que varía desde 0,1 a 2,0 g, preferiblemente entre 0,3 y 1,0 g, mientras que el ISRS o ISRSN está contenido en cada forma farmacéutica o en la composición en las cantidades normalmente suministradas para su uso clínico.

45 La α -lactoalbúmina de origen bovino se usa preferiblemente en particular en virtud del hecho de que tiene un mayor contenido de triptófano en comparación con otras α -lactoalbúminas comercialmente disponibles. La α -lactoalbúmina producida por varios fabricantes, tal como por ejemplo, Davisco Food International (EE UU) y Borculo Domo (NL), está comercialmente disponible.

50 La α -lactoalbúmina generalmente se obtiene del suero de leche de vaca mediante purificación por medio de cromatografía separadora, aunque también se pueden usar métodos de cromatografía rápida.

La composición o las formas farmacéuticas según la invención se pueden administrar por varias vías, aunque la administración oral es preferida.

55 Las formas farmacéuticas para la administración oral pueden incluir jarabes, saquitos de polvo o gránulos solubles, comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con película y similares.

60 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un kit para el tratamiento de patologías depresivas, que comprende al menos una primera forma farmacéutica, que contiene al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) junto con un soporte farmacéuticamente aceptable, y al menos una segunda forma farmacéutica que incluye α -lactoalbúmina junto con un soporte farmacéuticamente aceptable, así como instrucciones para el uso concomitante de dichas al menos una primera y al menos una segunda formas farmacéuticas en el tratamiento de patologías depresivas.

65

Por último, la invención se refiere a α -lactoalbúmina para su uso en el tratamiento de patologías depresivas en asociación con al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN).

5 Se ha encontrado experimentalmente que administrar una proteína con una alta proporción triptófano/LNAA que consiste en α -lactoalbúmina, es la mejor manera de aumentar el nivel en plasma de triptófano, gracias a la alta biodisponibilidad de α -lactoalbúmina, y por tanto permite mayor eficacia de los fármacos antidepresivos de ISRS o ISRSN.

10 Administrar α -lactoalbúmina en el curso del tratamiento con ISRS o ISRSN logra una acción sinérgica entre el nivel aumentado de serotonina en el cerebro y su periodo de acción aumentado, específicamente gracias a la alta biodisponibilidad de α -lactoalbúmina.

15 La α -lactoalbúmina se puede administrar simultáneamente con el ISRS o ISRSN, por ejemplo, usando una forma farmacéutica que contenga ambos principios activos o administrando simultáneamente dos formas farmacéuticas de las que una respectivamente contiene α -lactoalbúmina y la otra el ISRS o ISRSN. Los dos principios activos también se pueden administrar en diferentes momentos durante el curso del día en base a una pauta de dosis especificada por un médico.

20 La acción antidepresiva del ISRS o ISRSN junto con la α -lactoalbúmina es apreciablemente mayor que la acción ejercida por los componentes individuales.

También se pueden añadir magnesio y vitaminas del grupo B a la preparación para fomentar la conversión de triptófano en serotonina.

25 La presente invención se describirá adicionalmente con referencia a algunos ejemplos que se proporcionan a modo de ilustración.

Ejemplo 1

30

α -Lactoalbúmina bovina purificada*	500 mg
Fructosa	230 mg
Clorhidrato de fluoxetina	22,1 mg**

35 * producida por Davisco Food International (EE UU)

** correspondiente a 20 mg de fluoxetina base.

40 Los ingredientes enumerados anteriormente en forma de polvo se mezclaron hasta la homogeneidad y se cargaron cápsulas de gelatina duras con la mezcla resultante usando métodos de fabricación farmacéutica convencionales.

Ejemplo 2

Comprimidos de α -lactoalbúmina:

45

α -Lactoalbúmina bovina purificada*	500 mg
Fructosa	200 mg
Celulosa microcristalina	30 mg
Estearato de magnesio	10 mg
50 Agente saborizante	10 mg

* producida por Davisco Food International (EE UU).

55 Los ingredientes enumerados anteriormente en forma de polvo se mezclaron hasta la homogeneidad y se produjeron comprimidos con la mezcla resultante usando métodos de fabricación farmacéutica convencionales.

Comprimidos de fluoxetina:

60

Clorhidrato de fluoxetina	22,1 mg
Lactosa	50,0 mg
Almidón de maíz	3,0 mg
Agua (por 1000 comprimidos)	30,0 ml*
Almidón de maíz	20,0 mg
65 Estearato de magnesio	0,5 mg

* El agua se evapora durante el procesamiento.

- 5 Se mezcló el clorhidrato de fluoxetina con la lactosa hasta la homogeneidad. La cantidad menor de almidón de maíz se mezcló con el agua y la pasta resultante se añadió a la mezcla de fluoxetina y lactosa hasta que se formó una masa húmeda uniforme. El resto del almidón de maíz se añadió después a la masa húmeda y se siguió mezclando hasta que se obtuvieron gránulos uniformes. Los últimos se molieron y cribaron a través de un malla de 1/4 pulgadas y se secaron en horno hasta el contenido de humedad deseado. Los gránulos secos se molieron después usando un cedazo de malla 1/4. El estearato de magnesio se mezcló después con los gránulos y se obtuvieron comprimidos de la mezcla resultante usando un aparato convencional.
- 10 Los comprimidos de α -lactoalbúmina y los comprimidos de fluoxetina se embalaron por separado en respectivos blísteres. Los blísteres de comprimidos de α -lactoalbúmina y los blísteres de comprimidos de fluoxetina a su vez se embalaron en una caja de cartón, en la que también se introdujo un folleto de información que describe las indicaciones terapéuticas, métodos de toma y dosis.
- 15 Los efectos de la preparación farmacéutica según la presente invención se pueden verificar usando los modelos animales comúnmente usados para evaluar agentes antidepresivos, tal como por ejemplo la prueba de la natación forzada en ratas según Cristiano M.S. et al. ("Neonatal treatment with fluoxetine reduces depression behaviour induced by forced swim in adult rats." *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60 (4): 928-932) o la prueba de la natación forzada en ratones según Takahiro N. et al. ("Antidepressant-like effect of apigenin and 2,4,5-trimethoxycinnamic acid from *Perilla frutescens* in the forced swimming test" *Biol. Pharm. Bull.* 2002; 26(4): 474-480) o por último el modelo murino de estrés crónico según D'Aquila P.S. et al. ("Effects of chronic mild stress on performance in behavioral tests relevant to anxiety and depression". *Physiol. Behav.* 1994; 56 (5): 861-867).
- 20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación farmacéutica que incluye al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN), y una proteína con una alta proporción triptófano/LNAA (aminoácidos neutros grandes) que consiste en α -lactoalbúmina.
- 10 2. Una preparación farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicho al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) está contenido en al menos una primera forma farmacéutica junto con un soporte farmacéuticamente aceptable y dicha α -lactoalbúmina está contenida en al menos una segunda forma farmacéutica junto con un soporte farmacéuticamente aceptable, dichas formas farmacéuticas son unidades distintas que se pretenden para la administración simultánea o separada.
- 15 3. Una preparación farmacéutica según la reivindicación 1, que consiste en una composición farmacéutica que comprende dicho al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) y dicha α -lactoalbúmina junto con un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 20 4. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho ISRS se selecciona de entre el grupo que comprende cericlamina, citalopram, clovoxamina, cianodotiepina, dapoxetina, escitalopram, femoxetina, 4-(2-fluorofenil)-6-metil-2-(1-piperacil)-tieno[2,3-1D]pirimidina, fluoxetina, fluvoxamina, ifoxetina, indalpina, indeloxacina, litoxetina, paroxetina, sertralina, vícualina y zimeldina, y dicho ISRSN se selecciona del grupo que comprende venlafaxina, duloxetina, milnaciprán y desvenlafaxina.
- 25 5. Una preparación según la reivindicación 2, en donde α -lactoalbúmina está contenida en una cantidad que varía desde 0,1 a 2,0 g, preferiblemente de 0,3 a 1,0 g.
- 30 6. Una preparación según la reivindicación 3, en donde α -lactoalbúmina está contenida en una cantidad que varía desde 0,1 a 2,0 g, preferiblemente de 0,3 a 1,0 g.
- 35 7. Una preparación farmacéutica según la reivindicación 2 o 5, en donde dicha al menos una segunda forma farmacéutica contiene además magnesio y/o vitaminas del grupo B.
- 40 8. Una preparación farmacéutica según la reivindicación 3 o 6, en donde dicha composición farmacéutica incluye además magnesio y/o vitaminas del grupo B.
- 45 9. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada en que es adecuada para la administración oral.
- 50 10. Una preparación farmacéutica según la reivindicación 3, 6 o 8, en donde dicha composición farmacéutica está en la forma de comprimidos, jarabes, cápsulas, comprimidos recubiertos por película o saquitos de polvo o gránulos.
- 55 11. Una preparación farmacéutica según la reivindicación 2, 5 o 7, en donde dicha al menos una primera y al menos una segunda formas farmacéuticas están independientemente en la forma de comprimidos, jarabes, cápsulas, comprimidos recubiertos por película o saquitos de polvo o gránulos.
- 60 12. α -Lactoalbúmina para uso en asociación con al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) en el tratamiento de patologías depresivas.
13. Un kit para el tratamiento de patologías depresivas, que comprende al menos una primera forma farmacéutica, que contiene al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) junto con un soporte farmacéuticamente aceptable, y al menos una segunda forma farmacéutica que contiene α -lactoalbúmina, junto con un soporte farmacéuticamente aceptable, así como instrucciones para el uso concomitante de dicha al menos una primera y al menos una segunda formas farmacéuticas en el tratamiento de patologías depresivas.