

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 932**

51 Int. Cl.:

A61K 31/683 (2006.01)

A61K 33/08 (2006.01)

A61K 31/194 (2006.01)

A61K 31/20 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A23L 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2014** E 14155548 (2)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016** EP 2769725

54 Título: **Composiciones para su uso en el alivio de los síntomas asociados con el síndrome premenstrual y el trastorno disfórico premenstrual**

30 Prioridad:

22.02.2013 US 201313773653

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

27.10.2016

73 Titular/es:

**LIPOGEN LTD. (100.0%)
39 Yefe Nof Street
34372 Haifa, IL**

72 Inventor/es:

**RUTENBERG, DAVID y
PERRY FAIERWERGER, RINA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 587 932 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

Composiciones para su uso en el alivio de los síntomas asociados con el síndrome premenstrual y el trastorno disfórico premenstrual

5

CAMPO Y ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones para su uso en el alivio de los síntomas asociados con el síndrome premenstrual (SPM) y el trastorno disfórico premenstrual (TDPM).

10

El Departamento de Salud y Servicios Sociales de EE. UU., Oficina para la Salud de la Mujer, resume que el SPM es un grupo de síntomas vinculados al ciclo menstrual. Los síntomas del SPM se producen en la semana o dos semanas antes de la menstruación. El SPM puede ser tan solo una molestia mensual o puede ser tan intenso que hace que sea difícil incluso sobrellevar el día. Hasta un 80 % de las mujeres presentan algunos síntomas del SPM. Las causas del SPM no están claras y están vinculadas a cambios hormonales durante el ciclo menstrual. El estrés y los problemas emocionales no parecen provocar el SPM.

15

La inclusión del TDPM en la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5, que se publicará en 2013) es indicativa de la actitud dinámica y controvertida hacia el TDPM como un trastorno en toda regla dentro de la comunidad científica. El TDPM se consideró previamente como sinónimo del SPM. Más tarde, la comunidad científica diferenció el TDPM como un subconjunto de síntomas asociados con el SPM, y más recientemente como un tipo específico de manifestación del SPM. Sin embargo, el TDPM no se contempla globalmente como un trastorno único, particularmente en Europa.

20

En un artículo científico por Epperson *et al.* (Am J Psychiatry, 2012 May;169(5):465-75) titulado "Premenstrual Dysphoric Disorder: Evidence for a New Category for DSM-5", el resumen afirma: "Basándose en la revisión minuciosa y el extenso debate, el grupo de trabajo propuso que la información sobre el diagnóstico, tratamiento y validación del trastorno ha madurado lo suficiente para que se califique como una categoría completa en el DSM-5".

25

Esto sugiere claramente que se ha producido un cambio en el entendimiento del estado de la técnica del TDPM vis a vis con el SPM. Es decir, mientras que alguna vez se consideró el TDPM como sinónimo del SPM, más tarde se llegó a entender comúnmente como una variante del SPM, que mostraba una rúbrica similar de síntomas asociados con la menstruación. La inclusión del TDPM en el DSM-5 valida adicionalmente el reconocimiento de dicho trastorno de "subconjunto" como TDPM como un trastorno mental independiente.

30

35

La técnica anterior, la solicitud de patente europea n.º EP 2322184, divulga composiciones nutricionales/farmacéuticas para aliviar los síntomas asociados con el síndrome premenstrual (SPM) que incluyen: al menos un 2 % (p/p) de fosfatidil-L-serina, o sales de la misma, de una composición total, como un ingrediente eficaz, en las que la fosfatidil-L-serina tiene una cadena de ácido graso estructural derivada de al menos una lecitina de materia prima.

40

Sería deseable disponer de composiciones para su uso en el alivio de los síntomas asociados con el SPM y el TDPM.

45 SUMARIO DE LA INVENCION

El propósito de la presente invención es proporcionar composiciones para su uso en el alivio de los síntomas asociados con el SPM y el TDPM.

50

Además, se advierte que en el presente documento se usa el término "ejemplar" para hacer referencia a ejemplos de modos de realización y/o implementaciones, y no pretende transmitir necesariamente un caso de uso más deseable. De manera similar, en el presente documento se usa el término "preferente" para hacer referencia a un ejemplo de una variedad de modos de realización y/o implementaciones contemplados, y no pretende transmitir necesariamente un caso de uso más deseable. Por lo tanto, a partir de lo anterior se entiende que "ejemplar" y "preferente" se pueden aplicar en el presente documento a múltiples modos de realización y/o implementaciones.

55

Los modos de realización de la presente invención proporcionan composiciones para su uso en la disminución de los síntomas del SPM y del SDPM que incluyen ácido fosfatídico y una forma biodisponible de magnesio. Dichas composiciones son administrables por medio de administración oral o intravenosa. Dichas composiciones también pueden incluir otros excipientes (por ejemplo, fosfolípidos, lisofosfolípidos, azúcares y proteínas adicionales) para preparar cápsulas, comprimidos y gránulos con un manejo y un tiempo de conservación mejorados. Debido a la ausencia de cualquier problema de seguridad, dichas composiciones se pueden mezclar en las comidas y bebidas diarias, en forma pulverulenta o bien líquida, o como una sustancia hidrogenada para su uso en la disminución de los síntomas del SPM/TDPM. Los modos de realización de la presente invención proporcionan adicionalmente composiciones que incluyen ácido fosfatídico.

60

65

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona por primera vez una composición nutricional/farmacéutica para aliviar los síntomas asociados con el síndrome premenstrual (SPM) y el trastorno disfórico premenstrual (TDPM), incluyendo la composición nutricional/farmacéutica: (a) al menos un 2 % (p/p) de ácido fosfatídico, o sales del mismo, de la composición eficaz total, como un primer ingrediente eficaz; y (b) una cantidad adecuada de al menos una forma biodisponible de magnesio como un segundo ingrediente eficaz.

Preferentemente, al menos una forma biodisponible está seleccionada del grupo que consiste en: óxido de magnesio, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio y estearato de magnesio.

Preferentemente, al menos una forma biodisponible es una sal de magnesio del ácido fosfatídico.

Preferentemente, la composición nutricional/farmacéutica incluye adicionalmente: (c) un excipiente farmacéutico.

Preferentemente, la composición nutricional/farmacéutica incluye adicionalmente: (c) un excipiente nutricional.

Preferentemente, la composición eficaz total es administrable en una pauta posológica de múltiples partes.

Preferentemente, la composición eficaz total es administrable mediante al menos un procedimiento de administración seleccionado del grupo que consiste en: administración oral y administración intravenosa.

Estos modos de realización y adicionales serán evidentes a partir de la descripción detallada y los ejemplos que siguen.

DESCRIPCIÓN DE LOS MODOS DE REALIZACIÓN PREFERENTES

La presente invención se refiere a composiciones para su uso en el alivio de los síntomas asociados con el SPM y el TDPM. Los aspectos, usos y ventajas para dichas composiciones, de acuerdo con la presente invención, se pueden entender mejor con referencia a la descripción adjunta. Los modos de realización ejemplares de la presente invención se detallan a continuación en las siguientes formulaciones ejemplares.

Las composiciones nutricionales/farmacéuticas para su uso en el alivio de los síntomas asociados con el SPM y el TDPM se formularon usando cantidades eficaces de fosfatidil-L-serina (ejemplos de referencia) y al menos una forma biodisponible de magnesio. Algunas formulaciones también incluyeron ácido fosfatídico.

Formulación ejemplar A: (ejemplo de referencia)

La fosfatidil-L-serina (FS) fue preparada por Lipogen Products (9000) Ltd. por medio del procedimiento de reacción enzimática a partir de un sustrato de lecitina de soja usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1-1 de la solicitud de patente principal por Rutenberg *et al.* (publicación de patente de EE. UU. n.º 2011/0098249, denominada a continuación en el presente documento Rutenberg '249) de la presente invención. Se usó óxido de magnesio (Dr. Paul Lohmann GmbH KG) como una forma biodisponible de magnesio. Se combinaron 250 g de FS con 250 g de óxido de magnesio para producir la formulación.

Formulación ejemplar B: (ejemplo de referencia)

La FS fue preparada por Lipogen Products (9000) Ltd. como en la formulación A. A continuación, se convirtió la FS en una sal de magnesio mediante intercambio iónico con cloruro de magnesio (Dr. Paul Lohmann GmbH KG). Se usó la sal de magnesio de FS (FS-Mg) como una forma biodisponible de magnesio. Se usaron 200 g de FS-Mg para producir la formulación.

Formulación ejemplar C:

La FS fue preparada por Lipogen Products (9000) Ltd. como en la formulación A. Se usó citrato de magnesio (Dr. Paul Lohmann GmbH KG) como una forma biodisponible de magnesio. El ácido fosfatídico (AF) fue preparado por Lipogen Products (9000) Ltd.). Se combinaron 250 g de FS con 250 g de AF y 250 g de citrato de magnesio para producir la formulación.

Formulación ejemplar D:

La FS y el AF fueron preparados por Lipogen Products (9000) Ltd. como en la formulación C. A continuación, se convirtió el AF en una sal de magnesio mediante intercambio iónico con cloruro de magnesio (Dr. Paul Lohmann GmbH KG). Se usó la sal de magnesio de AF (AF-Mg) como una forma biodisponible de magnesio. Se combinaron 200 g de FS con 200 g de AF-Mg para producir la formulación.

Formulación ejemplar E:

La AF-Mg fue preparada por Lipogen Products (9000) Ltd. como en la formulación D. Se usaron 200 g de AF-Mg para producir la formulación.

5

Formulación ejemplar F:

El AF fue preparado por Lipogen Products (9000) Ltd. como en la formulación C. Se usaron 500 g de AF para producir la formulación. Se usó citrato de magnesio (Dr. Paul Lohmann GmbH KG) como una forma biodisponible de magnesio. Se combinaron 200 g de AF con 200 g de citrato de magnesio para producir la formulación.

10

Formulación ejemplar G: (ejemplo de referencia)

La FS fue preparada por Lipogen Products (9000) Ltd. como en la formulación A. Se usaron 500 g de FS para producir la formulación.

15

Formulación ejemplar H:

El AF fue preparado por Lipogen Products (9000) Ltd. como en la formulación C. Se usaron 500 g de AF para producir la formulación.

20

Resultados:

Se investigó el efecto del alivio de los síntomas del SPM/TDPM por medio de la administración oral en los siguientes experimentos. En los estudios en los que participaron las formulaciones de FS/Mg, los resultados se presentan en relación con los estudios en los que participó únicamente la FS (formulación G - ejemplo de referencia) que se divulgaron en Rutenberg '249. En los estudios en los que participaron las formulaciones de AF/Mg, los resultados se presentan en relación con los estudios descritos a continuación en los que participó únicamente el AF (formulación H). Se advierte que los estudios que usaron la formulación H en la que participó el AF (tratamiento H) mostraron resultados comparables con la formulación G (ejemplo de referencia) en la que participó la FS en relación con un valor de referencia de no tratamiento.

25

30

La escala de síntomas del SPM/TDPM usada se basó en una evaluación por parte del sujeto. Los ejemplos de los síntomas físicos del SPM/TDPM incluyen acné, mastalgia e inflamación mamaria, sensación de cansancio, problemas para dormir, dolor de estómago, meteorismo, aumento de peso, estreñimiento, diarrea, dolor de cabeza, palpitaciones cardíacas, dolor de espalda, cambios en el apetito, antojos de alimentos, y artralgias y mialgias.

35

Los síntomas de comportamiento del SPM/TDPM incluyen cualquier cambio que los sujetos adviertan en el comportamiento cotidiano. Los ejemplos de los síntomas de comportamiento del SPM/TDPM incluyen sensación de tristeza o desesperación profunda, sensación de tensión o ansiedad intensa, sensibilidad incrementada intensa al rechazo o crítica, ataques de pánico, fuertes y rápidos cambios de humor, llanto incontrolable, irritabilidad o ira prolongada, apatía, dificultad para concentrarse, fatiga crónica, fuerte insomnio o hipersomnia, sentirse agobiada, sentirse fuera de control, cambio de libido y necesidad incrementada de cercanía emocional.

40

La clasificación de los sujetos que padecían el TDPM se basó en la presencia de cinco o más de los síntomas anteriores, siendo típicamente predominante la presencia de los síntomas sobre el estado de ánimo.

45

Los resultados se correlacionan con la siguiente categorización subjetiva: "✓" = mejora comparable con tratamientos únicamente con AF o FS (formulaciones G o H, respectivamente), "*" = mejora ligera por encima de los tratamientos con las formulaciones G o H y "****" = mejora importante por encima de los tratamientos con las formulaciones G o H.

50

Formulación A: Tres mujeres voluntarias que normalmente padecían los síntomas del SPM y cuatro mujeres que padecían el TDPM recibieron 200 mg de formulación A (ejemplo de referencia) cuatro veces al día a partir de las tres semanas anteriores a la menstruación mensual prevista hasta el inicio de la menstruación (tratamiento A). Los resultados se presentan en la tabla 1. Como se indica en la tabla 1, se observó una mejora significativa en todas las siete participantes, independientemente de la edad y dolencia del SPM frente al TDPM.

55

Tabla 1. El efecto del alivio de los síntomas del SPM/TDPM usando un tratamiento de FS/Mg en un experimento inicial sobre la pauta posológica del tratamiento (ejemplo de referencia).

Síntomas acumulativos con el tratamiento A	Síntomas de comportamiento con el tratamiento A	Síntomas físicos con el tratamiento A	Edad del sujeto que padece el SPM o el TDPM
**	*	*	(SPM) 35
*	*	*	(SPM) 32
*	✓	*	(SPM) 34
**	**	*	(TDPM) 27
**	**	*	(TDPM) 29
*	*	*	(TDPM) 28
*	*	*	(TDPM) 32

5 Después de un ciclo de menstruación después de la fecha de menstruación del estudio en la tabla 1, las mismas siete mujeres que participaron señalaron que después de la suspensión del tratamiento reaparecieron sus síntomas habituales. A continuación, las siete mujeres anteriores recibieron 200 mg de formulación A (ejemplo de referencia) cuatro veces al día a partir de las tres semanas anteriores a la menstruación mensual prevista hasta el inicio de la menstruación (tratamiento A). Los resultados se presentan en la tabla 2. Como se indica en la tabla 1, se observó una mejora significativa en todas las siete participantes, independientemente de la edad y dolencia del SPM frente al TDPM.

Tabla 2. El efecto del alivio de los síntomas del SPM/TDPM usando un tratamiento de FS/Mg en un experimento secundario sobre la pauta posológica del tratamiento después de la reaparición de los síntomas (ejemplo de referencia).

Síntomas acumulativos con el tratamiento A	Síntomas de comportamiento con el tratamiento A	Síntomas físicos con el tratamiento A	Edad del sujeto que padece el SPM o el TDPM
**	*	*	(SPM) 35
*	*	*	(SPM) 32
**	✓	**	(SPM) 34
**	**	*	(TDPM) 27
**	**	*	(TDPM) 29
*	✓	*	(TDPM) 28
*	✓	*	(TDPM) 32

10 **Formulación B:** Tres mujeres voluntarias que normalmente padecían los síntomas del SPM y cuatro mujeres que padecían el TDPM recibieron 150 mg de formulación B (ejemplo de referencia) cuatro veces al día a partir de las tres semanas anteriores a la menstruación mensual prevista hasta el inicio de la menstruación (tratamiento B). Los resultados se presentan en la tabla 3. Como se indica en la tabla 3, se observó una mejora significativa en todas las

15 siete participantes, independientemente de la edad y dolencia del SPM frente al TDPM.

Tabla 3. El efecto del alivio de los síntomas del SPM/TDPM usando un tratamiento de FS/Mg en un experimento inicial sobre la pauta posológica del tratamiento (ejemplo de referencia).

Síntomas acumulativos con el tratamiento B	Síntomas de comportamiento con el tratamiento B	Síntomas físicos con el tratamiento B	Edad del sujeto que padece el SPM o el TDPM
**	*	*	(SPM) 35
**	*	**	(SPM) 32
*	✓	*	(SPM) 34
**	**	*	(TDPM) 27
**	**	**	(TDPM) 29
*	*	*	(TDPM) 28
**	**	*	(TDPM) 32

5 Formulación C Tres mujeres voluntarias que normalmente padecían los síntomas del SPM y cuatro mujeres que padecían el TDPM recibieron 300 mg de formulación C cuatro veces al día a partir de las tres semanas anteriores a la menstruación mensual prevista hasta el inicio de la menstruación (tratamiento C). Los resultados se presentan en la tabla 4. Como se indica en la tabla 4, se observó una mejora significativa en todas las siete participantes, independientemente de la edad y dolencia del SPM frente al TDPM.

Tabla 4. El efecto del alivio de los síntomas del SPM/TDPM usando un tratamiento de FS/AF/Mg en un experimento inicial sobre la pauta posológica del tratamiento

Síntomas acumulativos con el tratamiento C	Síntomas de comportamiento con el tratamiento C	Síntomas físicos con el tratamiento C	Edad del sujeto que padece el SPM o el TDPM
**	*	**	(SPM) 35
**	**	**	(SPM) 32
**	✓	**	(SPM) 34
**	**	*	(TDPM) 27
**	**	**	(TDPM) 29
*	**	*	(TDPM) 28
**	*	**	(TDPM) 32

10 Formulación D Tres mujeres voluntarias que normalmente padecían los síntomas del SPM y cuatro mujeres que padecían el TDPM recibieron 250 mg de formulación D cuatro veces al día a partir de las tres semanas anteriores a la menstruación mensual prevista hasta el inicio de la menstruación (tratamiento D). Los resultados se presentan en la tabla 5. Como se indica en la tabla 5, se observó una mejora significativa en todas las siete participantes, independientemente de la edad y dolencia del SPM frente al TDPM.

Tabla 5. El efecto del alivio de los síntomas del SPM/TDPM usando un tratamiento de FS/AF/Mg en un experimento inicial sobre la pauta posológica del tratamiento

Síntomas acumulativos con el tratamiento D	Síntomas de comportamiento con el tratamiento D	Síntomas físicos con el tratamiento D	Edad del sujeto que padece el SPM o el TDPM
**	*	**	(SPM) 35
*	*	**	(SPM) 32
*	*	*	(SPM) 34
**	**	**	(TDPM) 27
**	**	*	(TDPM) 29
*	*	*	(TDPM) 28
**	*	**	(TDPM) 32

Formulación E: Tres mujeres voluntarias que normalmente padecían los síntomas del SPM y cuatro mujeres que padecían el TDPM recibieron 125 mg de formulación E cuatro veces al día a partir de las tres semanas anteriores a la menstruación mensual prevista hasta el inicio de la menstruación (tratamiento E). Los resultados se presentan en la tabla 6. Como se indica en la tabla 6, se observó una mejora significativa en todas las siete participantes, independientemente de la edad y dolencia del SPM frente al TDPM.

5

Tabla 6. El efecto del alivio de los síntomas del SPM/TDPM usando un tratamiento de AF/Mg en un experimento inicial sobre la pauta posológica del tratamiento

Síntomas acumulativos con el tratamiento E	Síntomas de comportamiento con el tratamiento E	Síntomas físicos con el tratamiento E	Edad del sujeto que padece el SPM o el TDPM
**	*	*	(SPM) 35
*	*	*	(SPM) 32
*	✓	*	(SPM) 34
*	*	*	(TDPM) 27
**	**	*	(TDPM) 29
**	*	**	(TDPM) 28
*	*	*	(TDPM) 32

Formulación F: Tres mujeres voluntarias que normalmente padecían los síntomas del SPM y cuatro mujeres que padecían el TDPM recibieron 200 mg de formulación F cuatro veces al día a partir de las tres semanas anteriores a la menstruación mensual prevista hasta el inicio de la menstruación (tratamiento F). Los resultados se presentan en la tabla 7. Como se indica en la tabla 7, se observó una mejora significativa en todas las siete participantes, independientemente de la edad y dolencia del SPM frente al TDPM.

10

Tabla 7. El efecto del alivio de los síntomas del SPM/TDPM usando un tratamiento de AF/Mg en un experimento inicial sobre la pauta posológica del tratamiento

Síntomas acumulativos con el tratamiento F	Síntomas de comportamiento con el tratamiento F	Síntomas físicos con el tratamiento F	Edad del sujeto que padece el SPM o el TDPM
*	*	*	(SPM) 35
**	*	**	(SPM) 32
*	✓	*	(SPM) 34
**	**	*	(TDPM) 27
**	**	*	(TDPM) 29
**	*	**	(TDPM) 28
*	*	*	(TDPM) 32

15 Los tratamientos se pueden administrar continua y fácilmente sin dolor debido a que la FS, el AF y Mg suministrados en las composiciones descritas anteriormente se ingieren libremente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición nutricional/farmacéutica para su uso en el alivio de los síntomas asociados con el síndrome premenstrual (SPM) y el trastorno disfórico premenstrual (TDPM), comprendiendo la composición nutricional/farmacéutica:
- (a) al menos un 2 % (p/p) de ácido fosfatídico, o sales del mismo, de dicha composición eficaz total, como un primer ingrediente eficaz; y
- 10 (b) una cantidad adecuada de al menos una forma biodisponible de magnesio como un segundo ingrediente eficaz.
2. La composición nutricional/farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha al menos una forma biodisponible está seleccionada del grupo que consiste en: óxido de magnesio, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio y estearato de magnesio.
- 15 3. La composición nutricional/farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha al menos una forma biodisponible es una sal de magnesio de dicho ácido fosfatídico.
- 20 4. La composición nutricional/farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo adicionalmente la composición nutricional/farmacéutica:
- (c) un excipiente farmacéutico.
- 25 5. La composición nutricional/farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo adicionalmente la composición nutricional/farmacéutica:
- (c) un excipiente nutricional.
- 30 6. La composición nutricional/farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición eficaz total es administrable en una pauta posológica de múltiples partes.
7. La composición nutricional/farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición eficaz total es administrable mediante al menos un procedimiento de administración seleccionado del grupo que consiste en: administración oral y administración intravenosa.