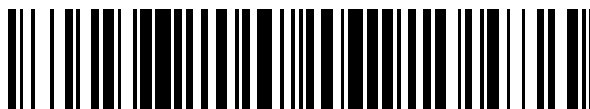


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 128**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/164 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61K 36/28 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2014** **E 14173129 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016** **EP 2821083**

54 Título: **Uso combinado de amidas de ácidos mono y dicarboxílicos y silimarina en el tratamiento de enfermedades renales**

30 Prioridad:

05.07.2013 IT MI20131132

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

28.10.2016

73 Titular/es:

EPITECH GROUP S.P.A. (100.0%)

Via Egadi 7

20144 Milano (MI), IT

72 Inventor/es:

DELLA VALLE, FRANCESCO;

DELLA VALLE, MARIA FEDERICA;

MARCOLONGO, GABRIELE y

CUZZOCREA, SALVATORE

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 588 128 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

Uso combinado de amidas de ácidos mono y dicarboxílicos y silimarina en el tratamiento de enfermedades renales

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un tratamiento de enfermedades renales caracterizadas por alteraciones de la función renal, tales como enfermedad renal crónica (ERC), insuficiencia renal aguda y crónica, particularmente, pero sin estar limitados a, enfermedades renales que se desarrollan en pacientes diabéticos o que se sometieron a un
10 tratamiento quimioterapéutico antineoplásico con un derivado de platino y, más en general, fármacos citotóxicos a nivel renal para el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

Estado de la técnica

15 La enfermedad renal crónica y la insuficiencia renal resultante son enfermedades extremadamente frecuentes, incluso si están sin diagnosticar; de hecho, se estima que afectan al 17 % de la población adulta.

La enfermedad renal más frecuente se caracteriza por una lesión en los glomérulos renales.

20 Las enfermedades renales pueden ser hereditarias o adquiridas; particularmente, las enfermedades adquiridas pueden tener una etiología diferente:

• **Inmunológica**, tales como el síndrome Goodpasture, nefritis lúpica y nefropatía por inmunoglobulina A. En el caso de la enfermedad renal mediada inmunológicamente, su causa es la presencia de un fuerte estímulo antigénico que
25 provoca una reacción inmunitaria.

• **Dismetabólica**, y particularmente la **nefropatía diabética**, una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal crónica. La prevalencia es del 20-30 % en pacientes afectados por diabetes de tipo 1 y de aproximadamente el 10 % en los casos de diabetes de tipo 2. Es una enfermedad engañosa, ya que se caracteriza por un brote
30 particularmente lento (hasta 20-30 años desde el brote de diabetes) y es esencialmente asintomática durante un largo período; inicialmente se presenta con una microalbuminuria (cantidad de albúmina en la orina que varía entre 30 y 300 mg/l) que evoluciona lentamente hacia macroalbuminuria, indicativa de una nefropatía establecida (cantidad de albúmina en la orina por encima de 300 mg/l, hasta alcanzar valores de 3 g en 24 horas).

35 • **Hemodinámica**, por hipertensión arterial. Una alteración en los mecanismos de la presión arterial en el riñón conduce, con el tiempo, a una disminución en la capacidad de filtración del riñón.

• **Isquémica**. La isquemia renal es el acontecimiento patológico implicado con más frecuencia en la insuficiencia renal aguda y la necrosis tubular resultante, en riñones tanto nativos como trasplantados.

40 • **Tóxica**. Muchos de los fármacos clínicamente significativos (citotóxicos, agentes quimioterapéuticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tratamientos con corticoesteroides, etc.) y varios productos químicos (tales como medios de contraste radiológico, disolventes, etc.) causan nefrotoxicidad, que es capaz de producir, con mucha frecuencia, una inflamación del parénquima renal y deterioro funcional tanto transitorio como crónico.

45 También en la medicina veterinaria, las enfermedades renales que van a evolucionar hacia una insuficiencia renal crónica componen un nicho clínico importante, que representa la segunda causa de muerte en perros, después de las enfermedades tumorales, y la primera causa de muerte en gatos de edad avanzada. Desde un punto de vista etiológico, las causas que determinan la pérdida progresiva e irreversible de la funcionalidad de las nefronas en
50 animales pequeños se clasificaron con precisión (Squires et al., 1998) en:

- **Degenerativas**: nefritis intersticial crónica; infarto renal

- **Autoinmunitarias**: glomerulonefritis por anticuerpos anti-glomerulares

55

- **Metabólicas**: diabetes; hipertiroidismo (gato); hipercalcemia

- **Neoplásicas**: linfomas renales y carcinomas

60

- **Idiopáticas**: amiloidosis; glomerulonefritis de base idiopática

- **Infecciosas**: pielonefritis bacterianas; nefropatía de Lyme (borreliosis)

- **Mediadas por el sistema inmunológico**: glomerulonefritis por inmunocomplejos

65

- **Tóxicas:** fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, cisplatino, aminoglucósidos, AINE)

- **Traumáticas:** rotura de vejiga y de la uretra

5 Uno de los principales objetivos de la nefrología es, en primer lugar, entender el mecanismo que regula el paso de una lesión renal aguda a enfermedad renal crónica fibrótica, ya que, una vez ha comenzado la fibrogénesis, puede ser actualmente muy difícil intervenir en el proceso fibrótico; en cualquier caso, el objetivo de detener, o al menos
10 ralentizar, la progresión de la enfermedad renal crónica sigue siendo muy relevante, en vista de que una enfermedad de este tipo también constituye un importante factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. En este sentido, se están realizando muchos estudios para entender con precisión los mecanismos más relevantes de los brotes, con el objetivo de prevenir los fenómenos que determinan el carácter irreversible de esta enfermedad.

A pesar del número de nuevas adquisiciones sobre los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de las enfermedades renales, todavía no hay opciones terapéuticas satisfactorias para el control de estas afecciones.

15 La palmitoiletanolamida (PEA) es el progenitor de una familia de N-acilamidas denominadas ALIAMidas: una clase de moléculas lipídicas endógenas capaces de normalizar la actividad de las células inmunitarias por un mecanismo de tipo antagonista local. Desde el punto de vista clínico, la ingesta oral de productos que contienen PEA puede mejorar los síntomas neuropáticos relacionados con la neuropatía periférica, al tiempo que estimula una
20 recuperación funcional de la velocidad de conducción motora. La PEA, a nivel experimental, ha demostrado ser eficaz también en las neuropatías dismetabólicas, particularmente, la administración de la misma en un modelo animal de diabetes por estreptozotocina suprime la alodinia e induce una recuperación parcial del peso corporal y un aumento de los niveles de insulina en sangre.

25 De una manera similar a la PEA, se ha demostrado que ciertas N-acilamidas, formadas, en general, por monoetanolamina y ácidos grasos dicarboxílicos saturados y no saturados, que no son fisiológicos *per se*, aunque capaces de formar, en su catabolismo, sustancias que se encuentran fisiológicamente en el organismo del mamífero sin causar acumulación y/o toxicidad alguna, son capaces de causar efectos farmacológicos que son similares a la PEA progenitora.

30 La actividad de la PEA y otras ALIAMidas en el tratamiento de enfermedades renales ya la ha descrito el solicitante en la solicitud de patente europea n.º 10425319.0 el 4 de octubre de 2010 (documento EP 2 444 078 A1). La silimarina es un extracto de la planta *Silybum marianum*, también conocida como cardo de leche, cuya actividad en el tratamiento de las enfermedades hepáticas es conocida.

35 Hakan Senturk et al., (World Journal of Urology, vol. 26, n.º 4, páginas 401-407) y Faruk Turgut et al. (International Urology and Nephrology, vol. 40, n.º 27, páginas 453-460) divulgan la actividad protectora de la silimarina en un modelo de isquemia/lesión por reperfusión de rata.

40 **Sumario de la invención**

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que el uso combinado de palmitoiletanolamida (PEA) y silimarina implica un efecto sinérgico marcado en el tratamiento de enfermedades renales, incluso cuando se
45 administra la amida mencionada anteriormente a dosis que, *per se*, no son terapéuticamente eficaces. Particularmente, se ha observado que las combinaciones específicas de palmitoiletanolamida (PEA) y silimarina mostraban una actividad considerablemente sinérgica contra dichas enfermedades.

Por lo tanto, un primer objetivo de la presente invención es PEA en combinación con silimarina, derivados de la misma o conjugados o complejos de la misma con vehículos adecuados de acuerdo con las reivindicaciones, para
50 su uso en un tratamiento de enfermedades renales caracterizadas por alteraciones de la función renal, tales como ERC, insuficiencia renal aguda o crónica, particularmente, pero sin estar limitados a, enfermedades renales causadas por enfermedades dismetabólicas o agentes tóxicos.

Un objetivo adicional de la invención es palmitoiletanolamida (PEA) en combinación con silimarina para su uso en el
55 tratamiento de enfermedades renales, en el que la PEA está, preferentemente, en forma micronizada o en forma ultramicronizada, en el que la combinación de PEA y silimarina también se puede obtener en forma comicronizada y/o coultramiconizada. La materia objeto que no está abarcada por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención reivindicada en el presente documento.

60 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 representa diagramas de bloques en los que se indican la concentración plasmática de AST, γ GT, creatinina y urea a las 6 horas desde la reperfusión, respectivamente, en ratones tratados con la combinación de
65 ingredientes activos de la invención en comparación con los dos ingredientes activos aislados y con el control;

la figura 2 representa diagramas de bloques en los que se indican los niveles de MDA, la actividad renal MPO y la

evaluación histológica de los tejidos renales a las 6 horas desde la reperusión, respectivamente, en ratones tratados con la combinación de ingredientes activos de la invención en comparación con los dos ingredientes activos aislados y con el control.

5 Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en el sorprendente hallazgo de que la administración exógena de palmitoiletanolamida, preferentemente en una forma micronizada (PEAm) o en una forma ultramicronizada (PEAum), en combinación con silimarina, derivados de la misma o conjugados o complejos de la misma con vehículos adecuados, en la que dichos ingredientes activos pueden estar en forma comicronizada y/o coultramiconizada, es capaz de mejorar sustancialmente, con un efecto sinérgico, la función renal en un mamífero afectado por insuficiencia renal, incluso cuando dicha amida se administra a una dosis no terapéuticamente eficaz *per se*.

La palmitoiletanolamida es un producto disponible comercialmente, que se puede preparar por procedimientos convencionales, bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como los que proporcionan una reacción entre etanolamina, opcionalmente en una forma protegida, y ácido palmítico en condiciones adecuadas de condensación, que también pueden proporcionar el uso de agentes de condensación.

Por la expresión "PEA en forma micronizada" o "PEAm" se entiende una palmitoiletanolamida en la que al menos el 94 % o al menos el 95 % o aproximadamente el 96 % de las partículas tiene un tamaño de menos de 10 micrómetros (micras) y, preferentemente, al menos el 77 % o al menos el 78 % o aproximadamente el 80 % de las partículas tiene un tamaño de menos de 6 micrómetros (micras). La PEA se puede preparar de acuerdo con las enseñanzas de la patente europea n.º EP 1207870 B1.

Por la expresión "PEA en forma ultramicronizada" o "PEAum" se entiende una palmitoiletanolamida en la que al menos el 97 % o al menos el 98 % o al menos el 99 % o aproximadamente el 99,9 % de las partículas tiene unas dimensiones de menos de 6 micrómetros (micras) y, preferentemente, al menos el 57 % o al menos el 58 % o al menos el 59 % o aproximadamente el 59,6 % de las partículas tiene unas dimensiones de menos de 2 micrómetros (micras). La PEAum se puede preparar de acuerdo con las enseñanzas de la solicitud internacional de patente n.º PCT/IT2009/000399.

Por la expresión "silimarina, derivados de la misma o conjugados o complejos de la misma con vehículos adecuados" se entiende, de una manera no limitante, un compuesto o una mezcla de compuestos seleccionados de un extracto total o parcial de la planta *Silybum marianum*, silibinina (2*R*,3*R*)-3,5,7-trihidroxi-2-[(2*R*,3*R*)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxina-6-il]croman-4-eno, dihidrogensuccinato disódico de silibinina, silipida (complejo entre silimarina y fosfatidilcolina), los complejos de inclusión de silimarina en β-ciclodextrinas (preferentemente hidroxipropil-β-ciclodextrina y β-ciclodextrina metilada), y glucósidos de silibinina.

La silimarina es un extracto de las semillas de *Silybum marianum*, cuya actividad farmacológica en relación con las enfermedades hepáticas es ampliamente conocida.

La silibinina, o silibina, es el principal componente de la silimarina. La silimarina comprende además silidianina y silicristina (proporción 1: 3 con respecto a la silibina) y, en menor medida, los isómeros isosilibina, isosilicristina y silandrina.

La presente invención se refiere a PEA en combinación con silimarina, derivados de la misma o conjugados o complejos de la misma con vehículos adecuados, para su uso en el tratamiento de enfermedades renales caracterizadas por alteraciones de la función renal, tales como ERC, insuficiencia renal aguda o crónica, particularmente, pero sin estar limitados a, enfermedades renales causadas por enfermedades dismetabólicas o agentes tóxicos.

En un modo de realización, la PEA se usa en una forma micronizada (PEAm).

En un modo de realización diferente, la PEA se usa en una forma ultramicronizada (PEAum), sola o en mezcla con PEAum.

La silimarina, derivados de la misma o conjugados o complejos de la misma se administra en una proporción ponderal que varía entre 15:1 y 5:1, preferentemente 10:1 aproximadamente, con respecto a la PEA.

Se proporciona la administración de PEA con al menos una de silimarina, derivados de la misma o conjugados o complejos de la misma, en la que el uso combinado proporciona una administración separada, secuencial, concomitante o en mezcla.

La PEA y la silimarina, derivados de la misma o conjugados o complejos de la misma se pueden usar en forma comicronizada y/o coultramiconizada.

Actividad farmacológica de los compuestos de la invención*Modelo experimental de isquemia/reperfusión renal*

- 5 Después de anestesiarse a los ratones con pentobarbital sódico (50 mg/kg i.p.), se colocaron en una estera calentada para mantener su temperatura corporal a 37 °C durante la cirugía. Después de una laparotomía, se sometió a los ratones a isquemia renal bilateral durante 30 minutos, durante los que las arterias y las venas renales se ocluyeron mediante pinzas de microaneurisma. El tiempo de isquemia seleccionado se basó en el tiempo capaz de maximizar la reproducibilidad del desequilibrio de la función renal, al tiempo que se reduce al mínimo la muerte de los animales.
- 10 Después de retirar las pinzas renales, se observaron los riñones durante 5 minutos adicionales para confirmar la reperfusión completa y, posteriormente, se inyectó 1 ml de solución salina en el abdomen y se suturó la incisión. Los ratones se mantuvieron bajo una lámpara de calor para la recuperación, después se devolvieron a sus jaulas, en las que se han mantenido en estado de observación durante 6 horas. Los ratones de control se sometieron a la misma intervención, pero sin colocar pinzas de microaneurisma.

Medición de los parámetros bioquímicos

- Al finalizar el período de reperfusión, se extrajeron muestras de sangre de 1 ml mediante punción en el corazón. Las muestras se centrifugaron (6.000 rpm durante 3 minutos) para separar el plasma. Todas las muestras de plasma se analizaron para evaluar los parámetros bioquímicos en las 24 horas desde la extracción. Las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina se midieron como indicadores de función glomerular deteriorada. Las concentraciones plasmáticas de γ -glutamyl transferasa (GT) y aspartato aminotransferasa (AST) se usaron como indicadores de lesión por reperfusión renal.

Determinación de la actividad mieloperoxidasa

- La actividad mieloperoxidasa (MPO) en los riñones se usó como indicador de infiltración de células polimorfonucleares (PMN). En resumen, al final de los experimentos, se pesó el tejido renal y se homogeneizó en una solución que contenía un 0,5 % en peso/volumen de bromuro de hexadeciltrimetilamonio disuelto en 10 mmol/l de un tampón fosfato de potasio (pH 7,4) y se centrifugó durante 30 minutos a 20.000 rpm a 4 °C. Se extrajo una parte del sobrenadante y se añadió a una mezcla de reacción que contenía 1,6 mmol/l de tetrametilbencidina y 0,1 mmol/l de peróxido de hidrógeno. La tasa de cambio de la absorbancia se midió espectrofotométricamente a 650 nm. La actividad MPO se definió como la cantidad de enzima necesaria para degradar 1 mmol de peróxido de hidrógeno a 37 °C, y se expresó en U/g de tejido húmedo.

Determinación de los niveles de malondialdehído

- Los niveles de malondialdehído (MDA) en los riñones se determinaron como indicador de peroxidación de lípidos. En resumen, se pesó el tejido renal y se homogeneizó en una solución de KC1 al 1,15 % en peso/volumen. A continuación, se extrajo una porción de 100 ml del homogenado y se añadió a una mezcla de reacción que contenía 200 ml de laurilsulfato al 8,1 % en peso/volumen, 1,5 ml de ácido acético al 20% en volumen/volumen (pH 3,5), 1,5 ml de ácido tiobarbitúrico al 0,8 % en peso/volumen y 700 ml de agua destilada. Las muestras se hirvieron durante 1 hora a 95 °C y se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 minutos. La absorbancia del sobrenadante se midió espectrofotométricamente a 532 nm. Los niveles de MDA se expresaron como $\mu\text{M}/100 \text{ mg}$ de tejido húmedo.

Microscopia óptica

- Se extrajo tejido renal después de 6 horas desde la reperfusión, se fijó durante 1 semana en una solución de formaldehído tamponado (10 % en solución salina tamponada con fosfato) a temperatura ambiente, se secó sobre etanol y se incluyó en Paraplast (Sherwood Medical, Mahwah, NJ). Las secciones de tejido (espesor de 7 micrómetros (micras)) se desparafinaron con xileno, se tiñeron con hematoxilina/eosina, y se observaron en un microscopio óptico (Zeiss Milán, Italia). Para la evaluación histológica, las secciones renales se prepararon como se describe anteriormente y se usaron para la evaluación de la lesión por reperfusión renal (Patel et al., 2004). En resumen, se examinaron 100 intersecciones para cada riñón y a cada perfil tubular que comprendía una intersección se le asignó una puntuación de 0 a 3: 0, histología normal; 1, tumefacción de células tubulares, pérdida del borde en cepillo, condensación nuclear, con un máximo de 1/3 del perfil tubular mostrando pérdida tubular; 2, igual para la puntuación de 1, pero más de 1/3 y menos de 2/3 del perfil tubular mostrando pérdida nuclear; 3, más de 2/3 del perfil tubular mostrando pérdida celular. La puntuación total para cada riñón se calculó mediante la suma de todas las puntuaciones de 100, con una puntuación máxima de 300. Todos los estudios histológicos se llevaron a cabo con ocultación.

Análisis estadístico

- Todos los valores en las figuras 1 y 2 y a lo largo del texto se expresan como la media $\pm$ error estándar de la media (EEM) de N observaciones. N representa el número de animales en estudio. En los experimentos de histología, los números son representativos de al menos 3 experimentos realizados en días diferentes. Los resultados se

analizaron mediante ANOVA de un factor, seguido de una prueba post-hoc de Bonferroni para comparaciones múltiples.

5 Los resultados mostrados en las figuras 1 y 2 muestran claramente que el uso de palmitoiletanolamida (PEA), en combinación con silimarina, da lugar a un efecto sinérgico relevante en la mejora de los parámetros funcionales y tisulares para los riñones de mamíferos afectados por insuficiencia renal, por lo tanto, puede usarse con éxito en el tratamiento de enfermedades renales. Un efecto sinérgico similar se puede conseguir con derivados de silimarina o conjugados de complejos de la misma.

10 Como se puede apreciar por los diagramas expuestos para los diferentes parámetros medidos, ni la silimarina sola ni la PEA sola, cuando se usan a las mismas dosis que en la combinación, mostraron un efecto de mejora en comparación con el vehículo solo. Al contrario, la combinación de las mismas tiende a normalizar los parámetros observados.

15 La observación más relevante e inesperada es que la PEA desempeña su actividad en combinación con silimarina a dosis no terapéuticamente eficaces *per se*.

Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar, tanto en seres humanos como en animales domésticos, en el tratamiento de enfermedades renales.

20 Dichas enfermedades se seleccionan preferentemente de:

- ERC: enfermedad renal crónica

25 - Nefropatía diabética

- Nefroangioesclerosis

30 - Pielonefritis

- Enfermedad renal poliquística (riñón poliquístico)

- Síndrome de Alport

35 - Síndrome de Lesch-Nyham

- Síndrome de Goodpasture

- Nefritis lúpica

40 - Nefropatía por inmunoglobulina A

- Necrosis tubular

45 - Glomerulonefritis

- Estenosis uretral

- Nefropatías iatrogénicas (por AINE, fármacos citotóxicos, litio, antibióticos, ciclosporina, etc.)

50 - Nefropatías después de radioterapia

- Nefropatías en los ancianos.

55 Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden formular para una administración oral, bucal, parenteral, rectal o transdérmica.

La PEA se puede formular, preferentemente, para una administración oral.

60 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas se pueden encontrar, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas preparadas de una forma 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); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes inhibidores (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir por procedimientos que son bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración

65

oral pueden estar, por ejemplo, en forma de soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden estar en forma de productos liofilizados para su reconstitución, antes de su uso, con agua u otros vehículos adecuados. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar mediante procedimientos 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, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). La preparación también puede contener adecuadamente aromas, colorantes y agentes edulcorantes.

- 10 Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para permitir la liberación controlada del ingrediente o ingredientes activos.

Para administración bucal, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos o pastillas formuladas de una manera convencional, adecuadas para una absorción en la mucosa bucal. Las formulaciones bucales típicas son los comprimidos o granulados para administración sublingual.

- 15 Los compuestos de la invención se pueden formular para administración parenteral por inyección. Las formulaciones para inyecciones pueden estar en forma de una dosis única, por ejemplo, en viales, con un conservante añadido. Las composiciones pueden estar en una forma tal como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de suspensión, estabilizantes y/o agentes dispersantes. De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de un polvo para su reconstitución, antes de su uso, con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril.

- 20 De acuerdo con la presente invención, los compuestos de la invención también se pueden formular para composiciones rectales, tales como supositorios o enema de retención, por ejemplo, que contienen los componentes de base de supositorios típicos, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las composiciones descritas anteriormente, los compuestos de la invención también se pueden formular como preparaciones de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante un implante (por ejemplo, subcutáneo, transcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio iónico.

- 30 La PEA y la silimarina, derivados de la misma o conjugados o complejos de la misma se pueden formular en la misma composición farmacéutica o por separado. Por ejemplo, cuando se usa una formulación oral para la PEA, la silimarina también se podría formular para una administración oral similar o, de forma alternativa, se podría administrar en una formulación diferente, tal como una formulación inyectable o un supositorio, y así sucesivamente, de acuerdo con las indicaciones sugeridas por el médico.

- 35 De acuerdo con la presente invención, la dosis de PEA propuesta para la administración a un ser humano (que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg) varía de 1 mg a 2 g y, preferentemente, de 100 mg a 1 g del ingrediente activo por dosis unitaria; la dosis de silimarina, de derivados de la misma o conjugados o complejos de la misma o mezclas de la misma variará, a su vez, entre 1 mg y 2 g, o de 100 mg a 1 g, por dosis unitaria, en la que la proporción de dosificación de PEA y silimarina, derivados de la misma o conjugados o complejos de la misma, es como se define anteriormente. La dosis unitaria se puede administrar, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día. La dosis dependerá de la vía seleccionada para la administración. Se tendrá en cuenta que podría ser necesario realizar variaciones continuas de la dosificación, de acuerdo con la edad y el peso del paciente, así como de la gravedad de la afección clínica que se va a tratar. Finalmente, la dosis exacta y la vía de administración dependerán del criterio del médico o veterinario a cargo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se podrán preparar mediante el uso de técnicas convencionales, tales como las descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack Pub. Co., N.Y., EE. UU., 17ª edición, 1985.

- 55 Algunos ejemplos no limitantes de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se exponen a continuación.

Ejemplos de formulaciones

- 60 *Ejemplo n.º 1*

Comprimidos - cada comprimido contiene:

- PEA micronizada mg 50,00

- Silimarina	mg 400,00
- Celulosa microcristalina	mg 80,00
- Croscarmelosa sódica	mg 44,00
- Polivinilpirrolidona	mg 10,00
- Estearato de magnesio	mg 4,00
- Polisorbato 80	mg 2,00

Ejemplo n.º 2

Comprimidos - cada comprimido contiene:

5

- PEA ultramicronizada	mg 70,00
- Silimarina	mg 500,00
- Celulosa microcristalina	mg 120,00
- Croscarmelosa sódica	mg 60,00
- Polivinilpirrolidona	mg 15,00
- Estearato de magnesio	mg 4,00
- Polisorbato 80	mg 3,00

Ejemplo n.º 3

Cápsulas de gelatina blanda - cada cápsula contiene:

10

- PEA + silimarina (proporción 1:10 en peso/peso) en forma coultramiconizada	mg 300,00
- Lecitina de soja	mg 30,00
- Aceite vegetal	mg 570,00

Ejemplo n.º 4

Microgránulos para absorción sublingual - cada dosis que pesa 2,00 g de microgránulos contiene:

15

- PEA + silimarina (proporción 1:10 en peso/peso) en forma comiconizada	mg 600,00
- Azúcares no cariogénicos	mg 200,00
- Excipientes farmacológicamente aceptables	c.s. para g 2,00

REIVINDICACIONES

1. Palmitoiletanolamida para su uso en combinación con uno o más compuestos seleccionados de silimarina, extracto total o parcial de la planta *Silybum marianum*, silibinina, dihidrogenosuccinato disódico de silibinina, complejo entre silimarina y fosfatidilcolina, complejos de inclusión de silimarina en β -ciclodextrinas, tales como hidroxipropil- β -ciclodextrina y β -ciclodextrina metilada y glucósidos de silibinina, en el tratamiento de enfermedades renales, en la que dicha palmitoiletanolamida y dicho compuesto seleccionado de silimarina, extracto total o parcial de la planta *Silybum marianum*, silibinina, dihidrogenosuccinato disódico de silibinina, complejo entre silimarina y fosfatidilcolina, complejos de inclusión de silimarina en β -ciclodextrinas, tales como hidroxipropil- β -ciclodextrina y β -ciclodextrina metilada y glucósidos de silibinina, se formulan para una administración separada, secuencial, simultánea o en mezcla.
2. Palmitoiletanolamida para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto es silimarina.
3. Palmitoiletanolamida para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicha palmitoiletanolamida está en una forma micronizada.
4. Palmitoiletanolamida para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que al menos el 94 % o al menos el 95 % o aproximadamente el 96 % de las partículas de dicha palmitoiletanolamida micronizada tiene un tamaño de menos de 10 micrómetros (micras) y, preferentemente, al menos el 77 % o al menos el 78 % o aproximadamente el 80 % de las partículas de dicha palmitoiletanolamida micronizada tiene un tamaño de menos de 6 micrómetros (micras).
5. Palmitoiletanolamida para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicha palmitoiletanolamida está completa o parcialmente en una forma ultramicronizada.
6. Palmitoiletanolamida para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que al menos el 97 % o al menos el 98 % o al menos el 99 % o aproximadamente el 99,9 % de las partículas de dicha palmitoiletanolamida ultramicronizada tiene unas dimensiones de menos de 6 micrómetros (micras) y, preferentemente, al menos el 57 % o al menos el 58 % o al menos el 59 % o aproximadamente el 59,6 % de las partículas de dicha palmitoiletanolamida ultramicronizada tiene unas dimensiones de menos de 2 micrómetros (micras).
7. Palmitoiletanolamida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dichos compuestos seleccionados de silimarina, extracto total o parcial de la planta *Silybum marianum*, silibinina, dihidrogenosuccinato disódico de silibinina, complejo entre silimarina y fosfatidilcolina, complejos de inclusión de silimarina en β -ciclodextrinas, tales como hidroxipropil- β -ciclodextrina y β -ciclodextrina metilada y glucósidos de silibinina se administran en una proporción ponderal que varía entre 15:1 y 1:1 o entre 10:1 y 5:1, con respecto a dicha palmitoiletanolamida.
8. Palmitoiletanolamida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha palmitoiletanolamida en dichos compuestos seleccionados de silimarina, extracto total o parcial de la planta *Silybum marianum*, silibinina, dihidrogenosuccinato disódico de silibinina, complejo entre silimarina y fosfatidilcolina, complejos de inclusión de silimarina en β -ciclodextrinas, tales como hidroxipropil- β -ciclodextrina y β -ciclodextrina metilada y glucósidos de silibinina se usan en una forma comicronizada y/o coultramiconizada.
9. Palmitoiletanolamida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el tratamiento de enfermedades renales causadas por enfermedades dismetabólicas o agentes tóxicos.
10. Palmitoiletanolamida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dichas enfermedades renales se seleccionan de:
 - Nefropatía diabética
 - Nefroangioesclerosis
 - Pielonefritis
 - Enfermedad renal poliquística (riñón poliquístico)
 - Síndrome de Alport
 - Síndrome de Lesch-Nyham
 - Síndrome de Goodpasture

- Nefritis lúpica
 - Nefropatía por inmunoglobulina A
 - 5 - Necrosis tubular
 - Glomerulonefritis
 - Estenosis uretral
 - 10 - Nefropatías iatrogénicas (por AINE, fármacos citotóxicos, litio, antibióticos, ciclosporina, etc.)
 - Nefropatía después de radioterapia
 - 15 - Nefropatías en los ancianos.
11. Palmitoiletanolamida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dicha palmitoiletanolamida y dichos compuestos seleccionados de silimarina, extracto total o parcial de la planta *Silybum marianum*, silibinina, dihidrogensuccinato disódico de silibinina, complejo entre silimarina y fosfatidilcolina, complejos de inclusión de silimarina en β -ciclodextrinas, tales como hidroxipropil- β -ciclodextrina y β -ciclodextrina metilada y glucósidos de silibinina están contenidos en una misma composición farmacéutica o separada, seleccionada de comprimidos, cápsulas, granulados, soluciones, jarabes, suspensiones, opcionalmente con una liberación controlada, por administración oral; píldoras, comprimidos o granulados para administración bucal o sublingual; suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos para administración inyectable; supositorios o enema de retención para administración rectal; preparación de liberación prolongada para administración subcutánea, transcutánea o intramuscular, o para inyección intramuscular.
- 20
- 25
12. Palmitoiletanolamida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el tratamiento de seres humanos.
- 30
13. Palmitoiletanolamida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso veterinario.

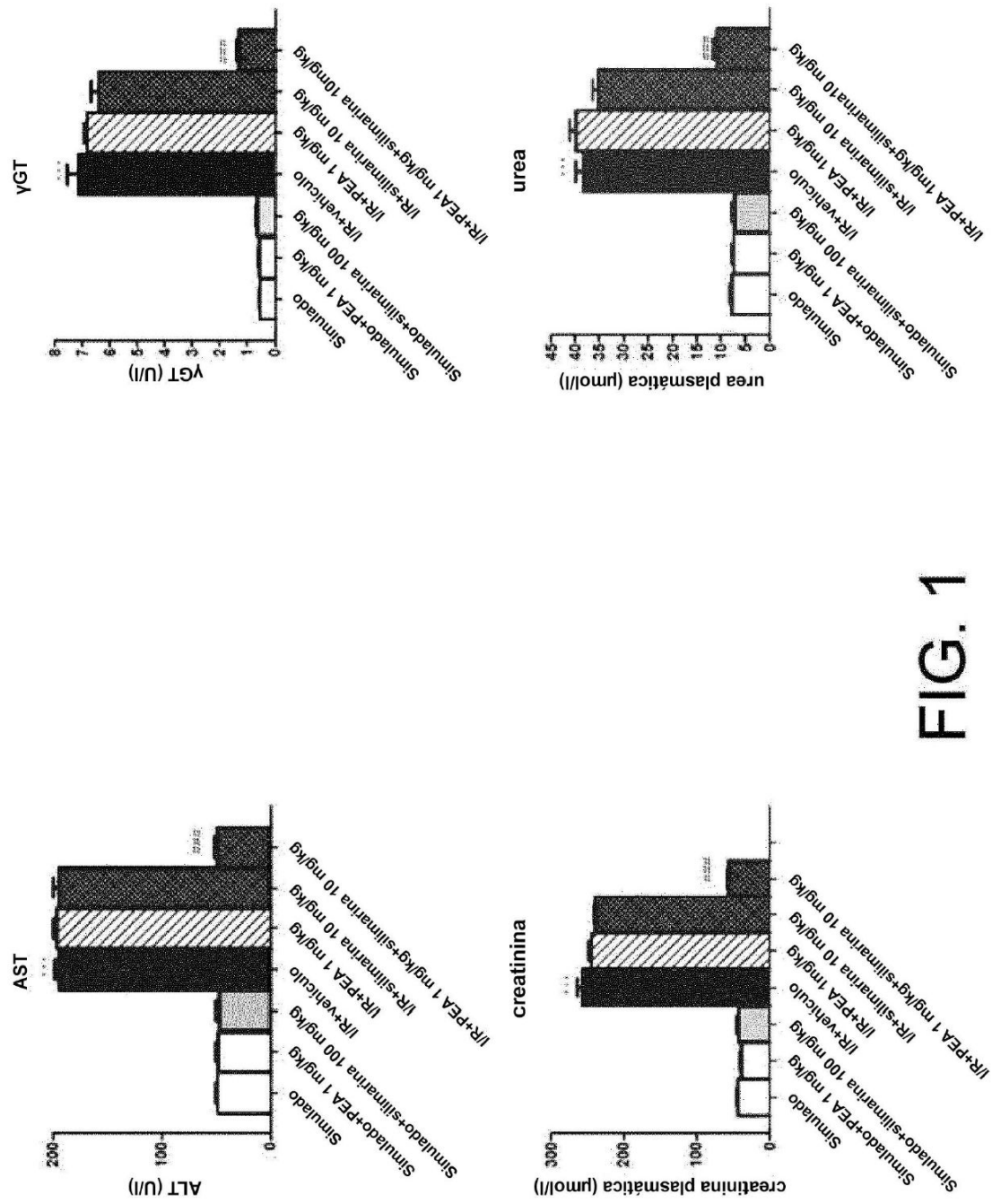


FIG. 1

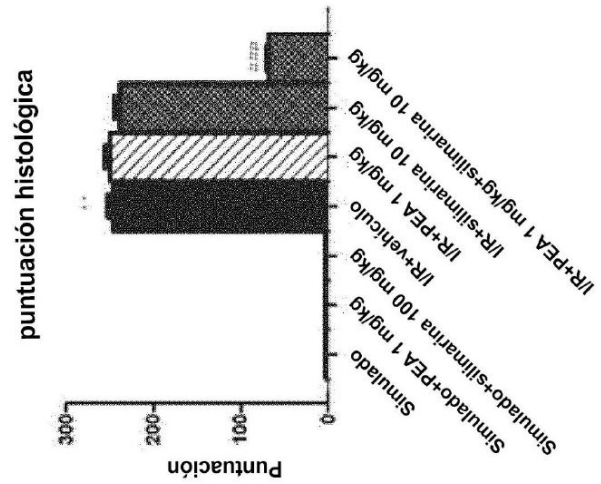
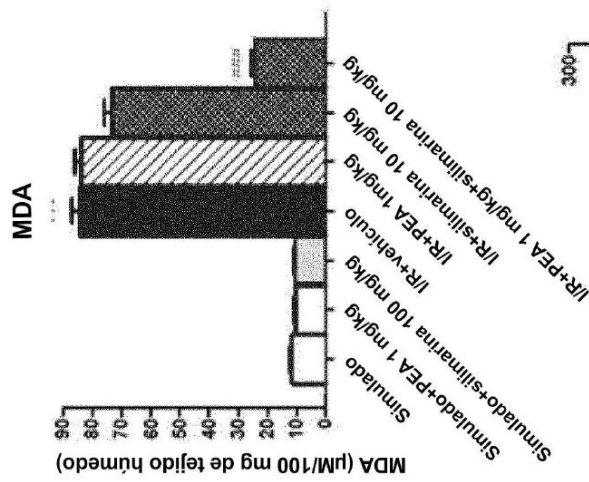
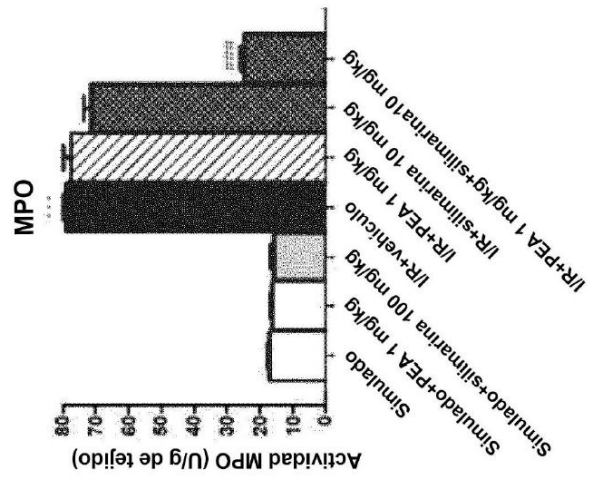


FIG. 2