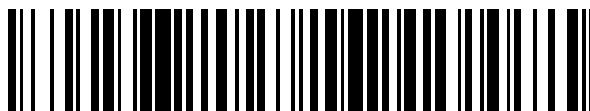


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 143**

51 Int. Cl.:

A61K 31/16 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/164 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2015 E 15177507 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2985037**

54 Título: **Una composición farmacéutica que comprende palmitoiletanolamida y citidina-difosfocolina**

30 Prioridad:

13.08.2014 IT MI20141495

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2017

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 2 641 143 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

Una composición farmacéutica que comprende palmitoiletanolamida y citidina-difosfocolina

5 **Campo técnico de la invención**

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica para uso en seres humanos o animales que contienen N-palmitoiletanolamida y citidina-difosfocolina para el tratamiento de patologías del sistema nervioso central de naturaleza traumática, vascular, degenerativa, asociada a neurodegeneración.

10

Estado de la técnica

La neurodegeneración de los circuitos neuronales cerebrales constituye un proceso altamente relevante en la aparición de trastornos neurocognitivos y conductuales tras eventos traumáticos o vasculares con localización encefálica o tras procesos degenerativos generalmente asociados al envejecimiento. La literatura más reciente considera cada vez más que la neurodegeneración es una consecuencia de procesos de neuroinflamación, ya sea aguda o crónica, principalmente con localización encefálica o como resultado de procesos inflamatorios crónicos periféricos que no están controlados adecuadamente, ni siquiera una inflamación de bajo grado, y que continúan durante un tiempo excesivamente largo. También se ha comprobado ahora que un factor que contribuye activamente a la neurodegeneración es también el estrés oxidativo que se genera en localizaciones de neuroinflamación como consecuencia de la activación de procesos específicos ahora ampliamente investigados por neurocientíficos internacionales. En los mecanismos neuroinflamatorios, tanto periféricos como centrales, desempeñan un papel importante las denominadas células no neuronales, pertenecientes en parte al sistema inmunitario (mastocito, microglía, astrocito, oligodendrocito) que desde un papel fisiológicamente neuroprotector, tras la acción de agentes nocivos agudos o crónicos específicos, pueden adoptar un papel altamente agresivo contra la neurona de ciertas áreas del cerebro hasta que haya una alteración profunda de la sinaptogénesis, muerte neuronal y ralentización de la neurogénesis compensatoria. Los procesos de neurodegeneración comienzan con la perturbación de la homeostasis celular neuronal y en particular con el daño a los componentes fosfolípidicos que constituyen las membranas celulares, debido a la ralentización de la síntesis de fosfolípidos y la consiguiente alteración de la fluidez de las células neuronales en la membrana.

Desde hace algún tiempo se sabe que la palmitoiletanolamida, un lípido endógeno de naturaleza N-aciletanolamídica producido *bajo demanda* en caso de daño celular, es capaz de modular, de manera inhibitoria, tanto la hiperdesgranulación del mastocito como la hiperactivación de la microglía y del astrocito, demostrando así su capacidad, si se administra en una forma farmacéutica tal que garantice su biodisponibilidad a nivel de las células diana, de controlar los procesos neuroinflamatorios tanto periféricos como centrales. En particular, a nivel preclínico, la palmitoiletanolamida ha demostrado un efecto sustancial, a la dosis óptima de 10 mg/kg, en el modelo de accidente cerebrovascular por ligadura de la arteria cerebral media o en el modelo de traumatismo craneal o en el de demencia por daño debido al amiloide β ; a nivel clínico, muchos estudios han demostrado la capacidad de la palmitoiletanolamida, administrada oralmente en una forma física adecuada -por ejemplo, micronizada y/o ultramicronizada- para controlar los procesos neuroinflamatorios como en la esclerosis lateral amiotrófica, en la esclerosis múltiple, en la recuperación funcional después de un accidente cerebrovascular (véase, por ejemplo, la patente europea 2475352, número de solicitud ep09741462.7, presentada el 07.09.09). La citidina-difosfocolina (CDP-colina o citicolina), una molécula que se ha utilizado durante muchos años en clínicas en el tratamiento de trastornos cognitivos y conductuales en ancianos, ha demostrado que es capaz, a la dosis de 500 mg/kg, de reducir el daño cerebral parenquimatoso en el modelo de accidente cerebrovascular en animales de experimentación [Dávalos A, Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009-2010. Stroke. 2011 Jan; 42(1 Suppl): S36-9].

El mecanismo de acción reconocido de dichas moléculas consiste esencialmente en una activación de la síntesis de un importante fosfolípido de membrana, la fosfatidilcolina.

Sumario de la invención

Los inventores de la presente patente han descubierto, sorprendentemente, que la asociación entre la palmitoiletanolamida, en forma micronizada o ultramicronizada, y la citidina-difosfocolina es capaz de determinar un efecto altamente sinérgico entre las dos moléculas, un efecto que es particularmente evidente en la protección frente al daño cerebral parenquimatoso, después del sufrimiento isquémico determinado por ligadura de la arteria cerebral media que induce en primer lugar un estado de neuroinflamación aguda y luego la neurodegeneración consiguiente.

También han descubierto que la adición de una molécula con actividad antioxidante a la asociación entre palmitoiletanolamida y citidina-difosfocolina -posiblemente comicronizada con palmitoiletanolamida- mejora aún más la sinergia entre los dos componentes principales de la invención.

El objeto de la presente invención es, por lo tanto, una composición farmacéutica para uso oral y/o parenteral que comprende palmitoiletanolamida (PEA), de forma alternativa en forma no micronizada (PEA no micronizada), o en forma micronizada (PEA-m) o en forma ultramicronizada (PEA-um), y citidina-difosfocolina.

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

5 La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

10 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende palmitoiletanolamida (PEA), de forma alternativa en forma no micronizada (PEA no micronizada), o en forma micronizada (PEA-m) o en forma ultramicronizada (PEA-um), y citidina-difosfocolina.

15 La palmitoiletanolamida se puede sintetizar como se describe en el ejemplo n.º 25 de la patente US 5.990.170 .

La PEA no micronizada puede obtenerse moliendo finamente el producto procedente de la síntesis; se puede obtener un producto con un tamaño de partícula comprendido entre 50,0 y 100,0 μm .

20 La PEA-m puede obtenerse como se describe en la patente estadounidense 6.548.550 B1 y tiene un tamaño de partícula que varía entre 2,0 y 10,0 μm .

La PEA-um se puede obtener como se describe en la solicitud PCT publicada con n.º WO 2011/027373 A1 y tiene un tamaño de partícula que varía entre 0,8 y 6,0 μm .

25 Se pueden encontrar más indicaciones sobre dichas formas de PEA en las publicaciones de patentes antes mencionadas, cuyo contenido en relación con la caracterización del producto se incorpora en el presente documento como referencia.

30 La citidina-difosfocolina de calidad farmacéutica es un producto comercial.

La composición farmacéutica de la invención comprende palmitoiletanolamida en porcentajes en peso que varían entre un 20 y un 35 %, citidina-difosfocolina en porcentajes en peso entre un 20 y un 55 %, y uno o más compuestos con actividad antioxidante en porcentajes de peso total que varían entre un 0 y un 20 %.

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

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

Las moléculas con actividad antioxidante también pueden ser comicronizadas o coultramiconizadas con la palmitoiletanolamida de acuerdo con las enseñanzas descritas en la patente estadounidense 6.548.550 B1.

45 Los compuestos antioxidantes son productos comerciales.

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

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

- Trastornos neurocognitivos y/o conductuales después de lesiones craneoencefálicas

- Trastornos neurocognitivos y/o conductuales tras eventos de naturaleza vascular, anóxica y/o hemorrágica, con localización encefálica

55 - Trastornos neurocognitivos y/o conductuales asociados a estados neurodegenerativos de naturaleza tóxica, infecciosa, dismetabólica, con localización encefálica, también asociados al envejecimiento

60 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede formularse para administración oral, bucal, intragástrica o parenteral.

65 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas preparados de manera convencional con los excipientes farmacéuticamente aceptables como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de relleno (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de hidrógeno cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón);

o agentes inhibidores (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración 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 los procedimientos convencionales con los 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 acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, 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 aromatizantes, colorantes y edulcorantes.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse de una manera adecuada para permitir la liberación controlada del ingrediente activo; también pueden formularse para su administración directamente al estómago mediante sonda nasogástrica.

Para la administración bucal, las composiciones pueden estar en forma de granulados, comprimidos o pastillas formulados de manera convencional, adecuada para la absorción al nivel de la mucosa bucal. Típicamente, las formulaciones bucales son comprimidos o granulados para administración sublingual.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos también pueden formularse para administraciones parenterales y, en particular, suspenderse y/o disolverse en medios líquidos adecuados para administración intramuscular o endovenosa.

Además de las composiciones descritas anteriormente, los compuestos también se pueden formular como preparaciones de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, subcutánea, transcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos, de acuerdo con la presente invención, se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados mínimamente solubles, por ejemplo como una sal mínimamente soluble.

De acuerdo con la presente invención, la dosis de los compuestos propuestos para la administración a un ser humano (con un peso corporal de aproximadamente 70 kg) varía de 10 mg a 1 g, y preferentemente de 100 mg a 500 mg de los ingredientes activos por unidad de dosis. La unidad de dosis se puede administrar, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día. La dosis dependerá del procedimiento de administración preseleccionado. Debe considerarse que podría ser necesario realizar variaciones continuas de la dosificación según la edad y el peso del paciente y también la gravedad de la afección clínica que se va a tratar. La dosis exacta y el procedimiento de administración serán, en última instancia, según el criterio del médico encargado del tratamiento o del veterinario.

Las formulaciones descritas anteriormente se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales, como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack Pub. Co., N.Y., Estados Unidos.

Parte experimental

Para demostrar el efecto sinérgico de las dos sustancias, la arteria cerebral media en ratas se ocluyó por ligadura de la misma de acuerdo con el procedimiento descrito por Ahmad et al 2012 [Ahmad A, Genovese T, Impellizzeri D, Crupi R, Velardi E, Marino A, Esposito E, Cuzzocrea S. Reduction of ischemic brain injury by administration of palmitoylethanolamide after transient middle cerebral artery occlusion in rats. Brain Res. 2012 Oct 5;1477: 45-58]. Utilizando dicho procedimiento, se buscó inicialmente la dosis máxima ineficaz de las dos sustancias, palmitoiletanolamida ultramicronizada y citidina-difosfocolina, administradas por separado por vía oral suspendidas en carboximetilcelulosa al 1,5 %. En las dosis máximas ineficaces encontradas, las dos sustancias se mezclaron y se administraron conjuntamente de nuevo suspendidas en CMC al 1,5 %. Los resultados obtenidos se recogen en la siguiente tabla 1 y los datos de la asociación sinérgica entre PEA y citicolina se presentan en la figura 1 y la figura 2.

Tabla 1

Tratamiento	Dosis administrada en mg/kg	Área infartada en mm ²	% Área infartada
solo CMC al 1,55 %		38,5	100,00
solo PEA-um en CMC al 1,5 %	1 mg/kg	38,2	99,22
solo citicolina en CMC al 1,5 %	50 mg/kg	38,3	99,48
PEA-um + citicolina en CMC al 1,5 %	1 mg/kg + 50 mg/kg	22,4	58,18

55

La figura 1 muestra imágenes de cortes frontales después de la oclusión de la arteria cerebral media (MCAo) en ausencia, panel A, o en presencia del tratamiento combinado descrito anteriormente (panel B). La figura 2 destaca las medidas detectadas del área infartada (A) y del volumen (B) en ausencia o en presencia del tratamiento.

- 5 La invención se describirá ahora adicionalmente mediante algunos ejemplos de formulación, dados a título de ejemplo y sin limitar el alcance de la protección de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS DE FORMULACIONES

10 Ejemplo A Comprimidos para uso oral

Cada comprimido contiene:

- 15 - PEA-um mg 150,0
- Citicolina mg 300,0
- Celulosa microcristalina pH 80,0
20 - Croscarmelosa sódica mg 45,0
- Polivinilpirrolidona mg 10,0
- Estearato de magnesio mg 4,0

25 Ejemplo B Comprimidos para uso oral

Cada comprimido contiene:

- 30 - PEA-m mg 200,0
- Citicolina mg 300,0
- Celulosa microcristalina pH 90,0
35 - Croscarmelosa sódica mg 65,0
- Polivinilpirrolidona mg 15,0
40 - Estearato de magnesio mg 4,0

Ejemplo C Comprimidos para uso oral

Cada comprimido contiene:

- 45 - PEA-um (coultramicronizada con luteolina) mg 200,0
- Luteolina (coultramicronizada con PEA-m) mg 20,0
50 - Citicolina mg 300,0
- Celulosa microcristalina pH 90,0
- Croscarmelosa sódica mg 65,0
55 - Polivinilpirrolidona mg 15,0
- Estearato de magnesio mg 4,0

60 Ejemplo D Comprimidos para uso oral

Cada comprimido contiene:

- 65 - PEA-um (coultramicronizada con resveratrol) mg 200,0
- Resveratrol (coultramicronizado con PEA) mg 25,0

- Citicolina mg 300,0
- 5 - Celulosa microcristalina pH 90,0
- Croscarmelosa sódica mg 65,0
- Polivinilpirrolidona mg 15,0
- 10 - Estearato de magnesio mg 4,0

Ejemplo y Comprimidos para uso oral

Cada comprimido contiene:

- 15 - PEA-um mg 200,0
- Acetilcisteína mg 50,0
- 20 - Citicolina mg 300,0
- Celulosa microcristalina pH 90,0
- Croscarmelosa sódica mg 65,0
- 25 - Polivinilpirrolidona mg 15,0
- Estearato de magnesio mg 4,0

30 Ejemplo F Comprimidos para uso oral

Cada comprimido contiene:

- 35 - PEA-m mg 150,0
- Ácido α -lipoico mg 100,0
- Citicolina mg 200,0
- 40 - Celulosa microcristalina pH 100,0
- Croscarmelosa sódica mg 80,0
- Polivinilpirrolidona mg 10,0
- 45 - Estearato de magnesio mg 5,0

Ejemplo G Microgránulos para uso sublingual

50 Cada paquete de microgránulos contiene:

- PEA-um mg 300,0
- Acetilcisteína mg 100,0
- 55 - Citicolina mg 300,0
- Sorbitol en polvo mg 380,0
- 60 - Palmitato de sacarosa mg 15,0
- Polisorbato 80 (vegetal) mg 5,0.

Ejemplo H Suspensión para uso inyectable

65 Cada vial de 5 ml para uso endovenoso contiene:

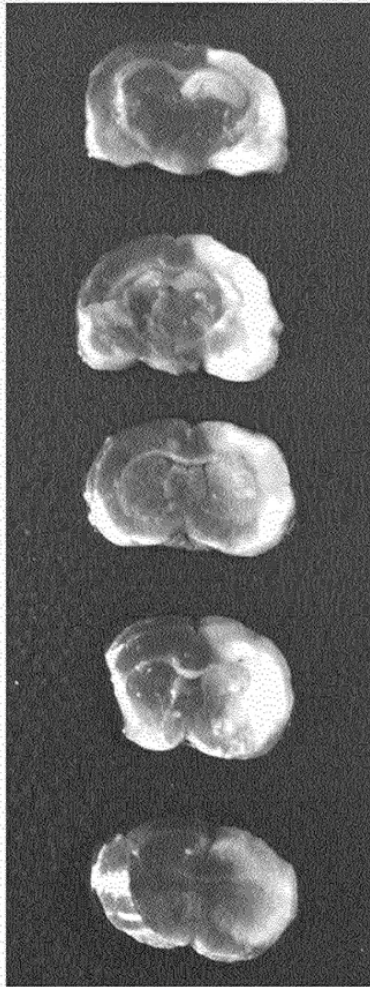
ES 2 641 143 T3

- PEA-um mg 400,0
- Acetilcisteína mg 100,0
- 5 - Citicolina mg 600,0
- Agente tensioactivo inyectable mg 10,0
- 10 - Agua bidestilada sin pirógenos para obtener 5,0 ml.

REIVINDICACIONES

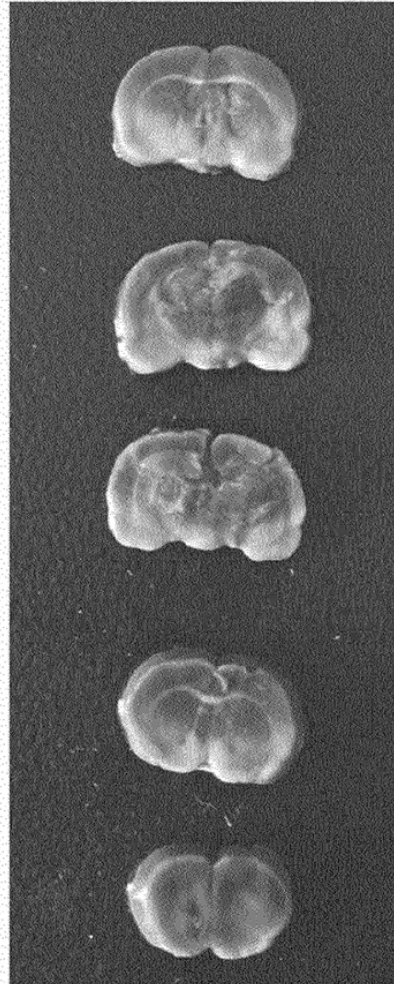
- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende palmitoiletanolamida (PEA) y citidina-difosfocolina (CDP-colina o citicolina).
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha palmitoiletanolamida está en una forma no micronizada con un tamaño de partícula que varía entre 50,0 y 100,0 μm , en una forma micronizada (PEA-m) con un tamaño de partícula que varía entre 2,0 y 10,0 μm , o en una forma ultramicronizada (PEA-um) con un tamaño de partícula que varía entre 0,8 y 6,0 μm , o en una mezcla de dichas formas.
- 15 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicha citidina-difosfocolina está en una forma finamente pulverizada.
- 20 4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende palmitoiletanolamida en porcentajes en peso que varían entre un 20 y un 35 %, citidina-difosfocolina en porcentajes en peso entre un 20 y un 55 %, y uno o más compuestos con actividad antioxidante en porcentajes en peso total que varían entre un 0 y un 20 %.
- 25 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el compuesto con actividad antioxidante se selecciona del grupo que comprende polifenoles, ácido alfa-lipoico y L-acetilcisteína.
- 30 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que, cuando el compuesto antioxidante es o comprende un polifenol, se selecciona preferentemente entre polidatina, resveratrol, luteolina, quercetina y rutina.
- 35 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en la que el compuesto con actividad antioxidante es comicronizado o coultramicronizado con palmitoiletanolamida.
- 40 8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha composición es para uso oral o bucal o intragástrico o parenteral.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de:
- trastornos neurocognitivos y/o conductuales después de *lesiones craneoencefálicas*,
 - trastornos neurocognitivos y/o conductuales tras eventos de naturaleza vascular, anóxica y/o hemorrágica, con localización encefálica,
 - trastornos neurocognitivos y/o conductuales asociados a estados neurodegenerativos de naturaleza tóxica, infecciosa, dismetabólica, con localización encefálica, también asociados al envejecimiento.

A



MCAo 24 h

B



MCAo 24 h + PEA (1 mg/kg) + Citicolina (50 mg/kg)
(1 h después de la isquemia, 6 h después de la reperusión)

FIG. 1

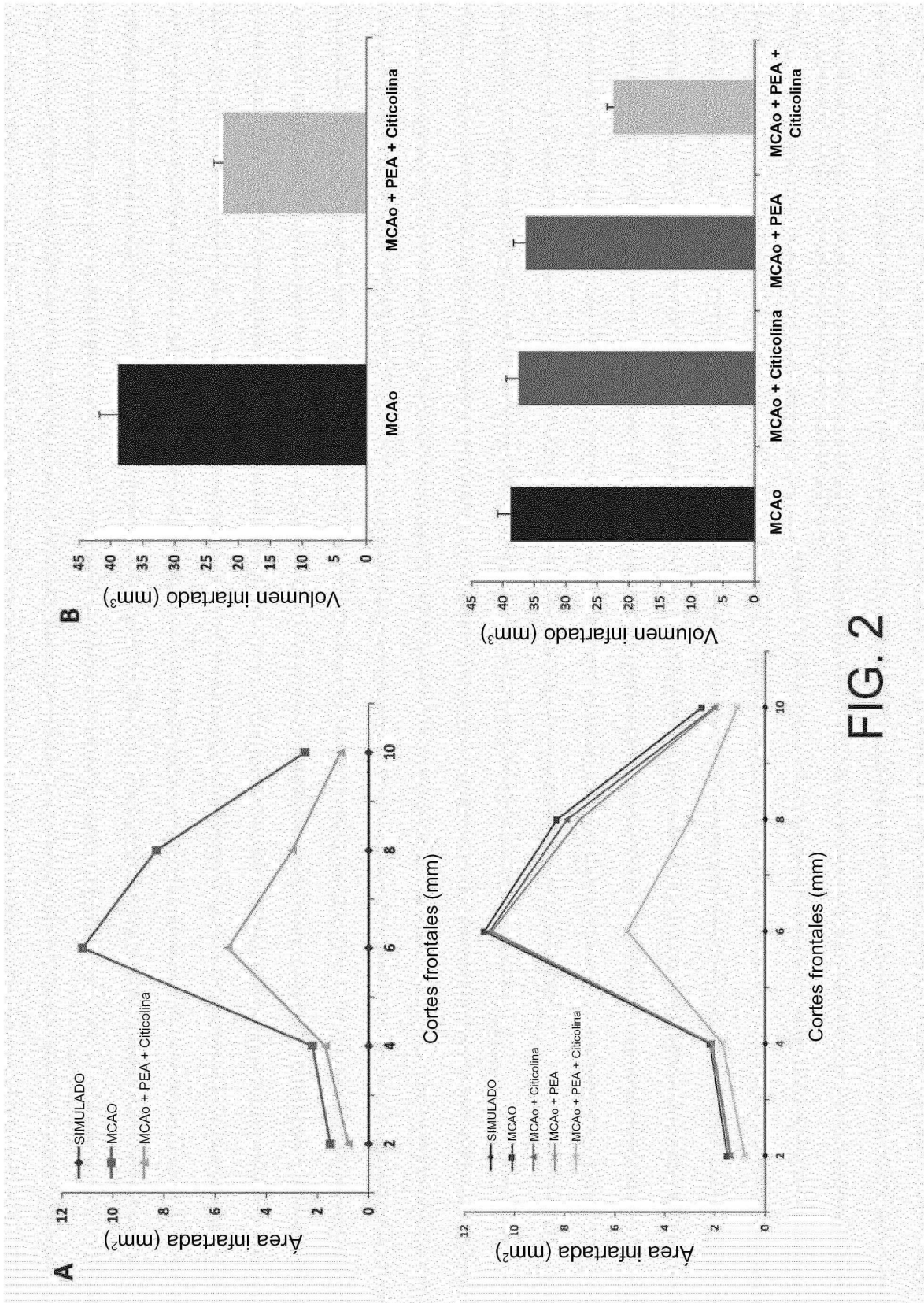


FIG. 2