

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 729**

51 Int. Cl.:

A61K 31/164 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2015** E 15166284 (8)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019** EP 2944309

54 Título: **Uso de palmitoiletanolamida en combinación con opioides**

30 Prioridad:

14.05.2014 IT MI20140876

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

18.11.2019

73 Titular/es:

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

Via Egadi 7

20144 Milano , IT

72 Inventor/es:

DELLA VALLE, FRANCESCO;

DELLA VALLE, MARIA FEDERICA;

DI CESARE MANELLI, LORENZO y

GHELARDINI, CARLA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 731 729 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 de palmitoiletanolamida en combinación con opioides

5 **Campo técnico de la invención**

Esta invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene N-palmitoiletanolamida para su uso en el retardo de la aparición de tolerancia a opioides en un paciente humano o animal que se somete a un tratamiento de afecciones dolorosas tal como se define adicionalmente en las reivindicaciones.

10

Estado de la técnica

Los opioides son sustancias activas sobre el receptor de opioides y que tienen una acción analgésica. Incluyen tanto alcaloides naturales tales como morfina y sus análogos (también denominados opiáceos, ya que se derivan del opio) como compuestos sintéticos o semisintéticos con una estructura de alcaloide (heroína) o distinta de alcaloide (metadona).

15

La morfina, el principal alcaloide natural extraído de *Papaver somniferum*, es el tratamiento terapéutico de elección para el control del dolor moderado e intenso. A pesar de la potencia y eficacia de la morfina, la aplicación de la sustancia en la terapia continua de dolor persistente está limitada por el desarrollo de tolerancia al efecto analgésico. El desarrollo de tolerancia requiere aumentos de dosis continuos para lograr el mismo efecto analgésico. Este complejo ciclo fisiopatológico contribuye a disminuir la calidad de vida de los pacientes debido a una sedación excesiva, actividad física reducida, estreñimiento, depresión respiratoria, etc.

20

Existe una extensa bibliografía que describe el establecimiento de este fenómeno en animales de experimentación. Se han adelantado varias hipótesis para explicar la tolerancia a opioides. Los mecanismos considerados incluyen: la reducción de acoplamiento entre el receptor de opioides y la proteína G con pérdida de la capacidad para intercambiar GDP por GTP, desensibilización y regulación por disminución del receptor con internalización del receptor activado, internalización del receptor y dimerización del receptor μ .

25

En particular, existen evidencias recientes de la implicación de células gliales espinales durante el desarrollo de tolerancia. Se ha demostrado que existe una activación de células de la microglia y astrocitos en el desarrollo de tolerancia analgésica a morfina y otros opioides. También se ha sugerido que una inhibición de estos tipos de células puede retardar la eficacia analgésica de los opioides.

30

La palmitoiletanolamida (PEA) es una amida endógena formada a partir de ácido palmítico y etanolamina. Es un mediador lipídico conocido por ejercer efectos antinociceptivos contra diferentes tipos de dolor y se caracteriza por un perfil antineuropático interesante, especialmente cuando se usa en una forma micronizada o ultramicronizada.

35

Stefen D. Skaper *et al.*, *Inflammopharmacology*, vol. 22, n.º 2, 1 de noviembre de 2013, páginas 79-94 dan a conocer estudios clínicos para el tratamiento de dolor crónico con combinaciones de palmitoiletanolamida micronizada o ultramicronizada con un agente analgésico tal como oxicodona.

40

Gatti A. *et al.*, *Pain Medicine*, Blackwell Science, Maiden. EE.UU., vol. 13, n.º 9, 1 de septiembre de 2012, páginas 1121-1130 dan a conocer la combinación de PEA con oxicodona, hidromorfona, fentanilo y buprenorfina para disminuir la puntuación de dolor media para el dolor resultante de diversas etiologías.

45

Haller V.L. *et al.*, *European Journal of Pharmacology*, Elsevier Science, NL, vol. 546, n.º 1-3, 28 de septiembre de 2006, páginas 60-68 dan a conocer el tratamiento de dolor en ratones con una combinación de PEA con un opioide tal como naloxona.

50

Domínguez C. Morera *et al.*, *Pain Management*, MAR 2012, vol. 2, n.º 2, marzo de 2012, páginas 119-124 dan a conocer la combinación de PEA con diversos analgésicos para el tratamiento del dolor neuropático.

55 **Sumario de la invención**

Los inventores de esta patente han descubierto sorprendentemente que la PEA tiene la capacidad de reducir significativamente la activación de células gliales en la médula espinal y el cerebro en patologías caracterizadas por dolor crónico.

60

Luego los inventores descubrieron sorprendentemente que la PEA ultramicronizada puede intervenir en los procesos de desarrollo de tolerancia debido al uso prolongado de opioides, en particular de morfina. La asociación de PEA con el opioide permite prolongar la eficacia del tratamiento proporcionando una duración del efecto analgésico que es el doble en comparación con la del tratamiento con el opioide administrado solo.

65

Por tanto, un objeto de esta invención es palmitoiletanolamida (PEA), alternativamente en forma no micronizada

(PEA no micronizada), en forma micronizada (PEA-m) o en forma ultramicronizada (PEA-um), para su uso en combinación con un opioide en el retardo de la aparición de tolerancia a opioides en un paciente animal o humano sometido a un tratamiento de afecciones dolorosas, en la que dicha palmitoiletanolamida se administra por separado, secuencialmente o en combinación con dicho opioide, en la que el opioide se selecciona de morfina, heroína, etorfina, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, codeína, hidrocodona, oxicodona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina, fentanilo y metadona.

En particular, el objeto de esta invención es palmitoiletanolamida (PEA), alternativamente en forma no micronizada (PEA no micronizada), en forma micronizada (PEA-m) o en forma ultramicronizada (PEA-um), o una composición farmacéutica que la incluye, para su uso en un paciente en combinación con un opioide, en la que dicha palmitoiletanolamida retarda el desarrollo de tolerancia al opioide en el paciente.

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

Resultarán evidentes características y ventajas adicionales del procedimiento según la invención a partir de la siguiente descripción de ejemplos de realizaciones preferidas, proporcionados de manera orientativa.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra un gráfico que se refiere a una prueba de "presión de la pata" en ratas usando morfina sola o morfina en combinación con PEA.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a palmitoiletanolamida (PEA), alternativamente en forma no micronizada (PEA no micronizada), en forma micronizada (PEA-m), en forma ultramicronizada (PEA-um) o en mezclas de las mismas, para su uso en seres humanos o animales en combinación con un opioide tal como se define en las reivindicaciones en el retardo de la aparición de tolerancia a opioides en un paciente humano o animal que se somete a un tratamiento de afecciones dolorosas, en la que dicha palmitoiletanolamida se administra por separado, secuencialmente o en combinación con dicho opioide.

En particular, la invención se refiere a palmitoiletanolamida (PEA), alternativamente en forma no micronizada (PEA no micronizada), en forma micronizada (PEA-m), en forma ultramicronizada (PEA-um), mezclas de las mismas, o una composición farmacéutica que la incluye, para su uso en un paciente en combinación con un opioide tal como se define en las reivindicaciones, en la que dicha palmitoiletanolamida retarda el desarrollo de tolerancia al opioide en el paciente.

Puede sintetizarse palmitoiletanolamida tal como se describe en el ejemplo n.º 25 de la patente US 5.990.170.

Puede obtenerse PEA no micronizada moliendo finamente el producto obtenido de la síntesis; puede obtenerse un producto con un tamaño de partícula de entre 50,0 y 100,0 µm.

Puede obtenerse PEA-m tal como se describe en la patente US 6.548.550 B1 y tiene un tamaño de partícula de entre 2,0 y 10,0 µm.

Puede obtenerse PEA-um tal como se describe en la solicitud PCT n.º WO 2011/027373 A1 y tiene un tamaño de partícula de entre 0,8 y 6,0 µm.

Más información sobre estas formas de PEA está presente en las publicaciones de patente a las que se hizo referencia anteriormente, cuyo contenido relacionado con la caracterización del producto se incorporan en el presente documento como referencia.

El opioide se selecciona de alcaloides naturales, también denominados opiáceos o compuestos de síntesis o semisíntesis y se selecciona de: morfina, heroína, etorfina, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, codeína, hidrocodona, nalorfina, buprenorfina, butorfanol, nalbufina, fentanilo y metadona.

Más preferiblemente, el opioide es morfina.

Los opioides pueden administrarse a seres humanos por medio de las diversas vías de administración tradicionales según las instrucciones contenidas en el documento de Goodman y Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 12ª edición, capítulo 18, tabla 18-2, página 498.

La palmitoiletanolamida puede administrarse en seres humanos empezando el día antes del inicio del tratamiento con el opioide, o si es necesario, llevando a cabo un pretratamiento de 10 días antes del inicio del tratamiento con el opioide.

El intervalo de dosis diaria de palmitoiletanolamida está entre 3 y 50 mg/kg de peso del paciente (preferiblemente 20-30 mg/kg) preferiblemente dividida en dos tratamientos diarios separados entre sí por 8-10 horas. El tratamiento diario con palmitoiletanolamida tiene que mantenerse durante todo el periodo de tratamiento con el opioide. Debe considerarse que puede ser necesario realizar cambios continuos en la dosificación dependiendo de la edad y el peso del paciente e incluso de la gravedad de la afección médica que esté tratándose. La dosis y la vía de administración exactas serán, en última instancia, a criterio del médico o veterinario encargado.

El tratamiento con palmitoiletanolamida se administra por vía oral, sublingual o rectal en las formas farmacéuticas de comprimidos, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda en un vehículo oleoso, granulado para uso sublingual, emulsión para uso oral, comprimidos efervescentes, supositorios o microenemas.

Por tanto, la composición de la invención puede contener excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables, seleccionados en función de la forma farmacéutica elegida.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes 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 glicolato sódico de almidón); o agentes de inhibición (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden presentarse a su vez, por ejemplo, en las formas de disoluciones, jarabes o suspensiones o pueden presentarse como productos liofilizados que han de reconstituirse antes de su uso con agua u otros vehículos adecuados. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse mediante métodos convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); 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 de manera apropiada agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes.

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

Para la administración bucal, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de una manera convencional, adecuada para la absorción en la mucosa bucal. Formulaciones bucales típicas son comprimidos para la administración sublingual.

Según esta invención, los compuestos también pueden formularse de acuerdo con composiciones rectales tales como supositorios, enemas o microenemas de retención, por ejemplo, que contienen los componentes básicos del supositorio común tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las composiciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, de manera subcutánea, transcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos según esta invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite adecuado), resinas de intercambio iónico o como derivados mínimamente solubles adecuados tales como, por ejemplo, una sal mínimamente soluble.

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

Parte experimental

Con el objetivo de evaluar el efecto de PEA sobre los fenómenos de tolerancia a opioides, se ha reproducido el desarrollo de tolerancia a morfina en un modelo animal. El tratamiento prolongado con dicho opioide estuvo acompañado por la coadministración con PEA ultramicronizada en suspensión en un vehículo (que consiste en una disolución acuosa de Pluronic F-68) con el fin de evaluar la capacidad de la sustancia en cuestión para retardar el desarrollo de tolerancia.

Se trataron diariamente por vía subcutánea (s.c.) dos grupos de animales solamente con vehículo o con PEA ultramicronizada (PEA-um, 30 mg/kg) en suspensión en el vehículo según se indicó anteriormente. Empezando el día 1 y luego en los días siguientes, se administró morfina (10 mg/kg i.p.). Tal como se muestra en la figura 1, se midió el umbral del dolor antes de la inyección de morfina (antes de la prueba) y 30 minutos después.

Se realizaron las valoraciones conductuales usando la prueba de "presión de la pata" (Ugo Basile, Paw Pressure Analgesy Meter "Randar-Selitto" Rat) evaluando el peso soportado por el animal sobre la pata trasera. Las ratas tratadas con vehículo + morfina mostraron un aumento significativo del umbral del dolor en comparación con antes

de la prueba hasta el 5º día de tratamiento, cuando desarrollaron tolerancia que no permitió la detección de efectos analgésicos adicionales.

5 En cambio, el grupo de animales tratados con PEA-um + morfina mostró una prolongación del efecto analgésico que fue significativo hasta el 10º día.

Por otro lado, no surgió ninguna diferencia significativa en la eficacia del efecto analgésico de la morfina entre los dos grupos.

10 En conclusión, los inventores han descubierto sorprendentemente que la PEA ultramicronizada puede intervenir en los procesos de desarrollo de tolerancia debido al uso prolongado de opioides, ejemplificados en el presente modelo mediante la morfina. La asociación de PEA con el opioide permite prolongar la eficacia del tratamiento proporcionando una duración del efecto analgésico que es el doble en comparación con la del tratamiento con el opioide administrado solo.

15 Pueden lograrse resultados similares a los obtenidos en experimentos con morfina con las principales sustancias opioides usadas normalmente en terapia, tales como las enumeradas anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Palmitoiletanolamida en forma no micronizada, en forma micronizada (PEA-m), en forma ultramicronizada (PEA-um) o mezclas de las mismas, para su uso en seres humanos o animales en combinación con un opioide en el retardo de la aparición de tolerancia a opioides en un paciente humano o animal que se somete a un tratamiento de afecciones dolorosas, en la que dicha palmitoiletanolamida se administra por separado, secuencialmente o en combinación con dicho opioide, en la que el opioide se selecciona de morfina, heroína, etorfina, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, codeína, hidrocodona, oxicodona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina, fentanilo y metadona.
5
2. Palmitoiletanolamida para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha palmitoiletanolamida no micronizada tiene un tamaño de partícula que oscila entre 50,0 y 100,0 μm ; dicha palmitoiletanolamida micronizada tiene un tamaño de partícula que oscila entre 2,0 y 10,0 μm y dicha palmitoiletanolamida ultramicronizada tiene un tamaño de partícula que oscila entre 0,8 y 6,0 μm .
10
3. Palmitoiletanolamida para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la palmitoiletanolamida se administra diariamente en seres humanos o animales empezando el día 1 antes del inicio del tratamiento con el opioide, o llevando a cabo un pretratamiento de 10 días antes del inicio del tratamiento con el opioide.
15
4. Palmitoiletanolamida para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el intervalo de dosis diaria de palmitoiletanolamida oscila entre 3 y 50 mg/kg de peso del paciente, o 20-30 mg/kg de peso del paciente.
20
5. Palmitoiletanolamida para su uso según la reivindicación 4, en la que la administración de palmitoiletanolamida se divide en dos tratamientos diarios, preferiblemente separados entre sí por 8-10 horas.
25
6. Palmitoiletanolamida para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el tratamiento diario con palmitoiletanolamida se mantiene durante todo el periodo de tratamiento con el opioide.
30
7. Composición farmacéutica o veterinaria que comprende palmitoiletanolamida y excipientes farmacéuticamente aceptables, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha composición se adapta a una vía de administración seleccionada de la vía oral, la vía sublingual y la vía rectal.
35
8. Composición farmacéutica o veterinaria para su uso según la reivindicación 7, en la que la composición está en las formas farmacéuticas de comprimidos, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda en un vehículo oleoso, un granulado para uso sublingual, una emulsión para uso oral, comprimidos efervescentes, supositorios o microenemas.
40

Prueba de "presión de la pata"

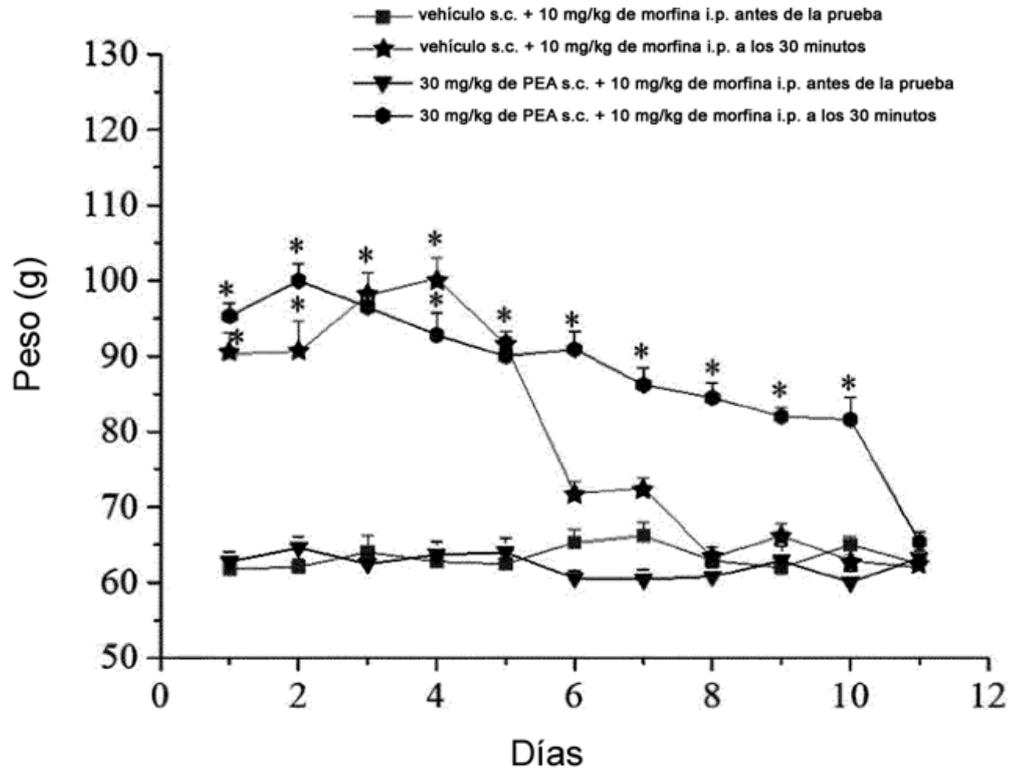


FIG. 1