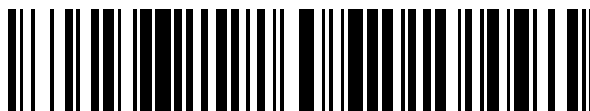


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 879**

51 Int. Cl.:

A61K 31/164 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2018** **E 18162734 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019** **EP 3424499**

54 Título: **Una composición farmacéutica para dolor neuropático**

30 Prioridad:

05.07.2017 IN 201721023668

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

03.08.2020

73 Titular/es:

FRIMLINE PRIVATE LIMITED (100.0%)
5th Floor-511, Iscon Elegance, Nr. Circle P, Nr.
Jain Temple Prahlad Nagar Cross Road
380015 Ahmedabad Gujarat, IN

72 Inventor/es:

SHYAM, SINGH ANKIT;
VEDPRAKASH, MISHRA y
NEELIMA, TONGRA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 776 879 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 para dolor neuropático

Campo técnico

- 5 La presente descripción se refiere a una composición o formulación farmacéutica para uso en el control del dolor neuropático. Más en particular, la descripción se refiere a una composición o formulación que comprende una combinación sinérgica de palmitoiletanolamida (PEA) y uno o más ingredientes naturales.

Antecedentes

- 10 Los seres humanos y los animales que padecen dolor crónico y grave requieren un buen control clínico. Los agentes farmacológicos múltiples se emplean generalmente para tratar diversos estados patológicos de dolor. Específicamente, estos agentes farmacológicos incluyen opiáceos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, anticonvulsivos, antidepresivos, ketamina y otros (Guindon et al., 2007). Sin embargo, los efectos secundarios adversos de estos agentes farmacológicos restringen la dosificación terapéutica, limitando finalmente la eficacia terapéutica.

- 15 Se ha mejorado la comprensión de los mecanismos patofisiológicos que subyacen en los estados de dolor crónico. Además, se han realizado esfuerzos en el desarrollo de diferentes mecanismos analgésicos para el dolor crónico que sean no solo efectivos sino también no tóxicos y carentes de efectos secundarios centrales no deseados. Aún se requieren más mejoras en el control del dolor crónico.

- 20 El dolor neuropático (NP) es un dolor crónico tal que necesita una buena gestión clínica. El dolor neuropático se define como un dolor que procede de problemas con las señales de los nervios. El dolor neuropático es diferente del tipo común de dolor causado por una lesión, una quemadura, presión, etc. De hecho, el dolor neuropático resulta del daño o de la disfunción del sistema nervioso periférico o central, en vez de ser el resultado de la estimulación de los receptores del dolor. El diagnóstico es sugerido por un dolor desproporcionado con la lesión del tejido, disestesia (p. ej. ardor, hormigueo) y signos de lesión nerviosa detectados durante el examen neurológico. Aun cuando se han sugerido diferentes terapias para tratar y controlar el dolor neuropático, una terapia en particular sugiere el empleo de palmitoiletanolamida (PEA). La PEA es un componente alimentario de amida de ácido graso endógeno descubierto a fines de la década de los 50, cuando se demostró que la actividad antialérgica y antiinflamatoria ejercida por la yema de huevo, el aceite de cacahuete o la lecitina de soja se debía a una fracción lipídica específica correspondiente a la PEA (Esposito y Cuzzocrea, 2013). La PEA se usó hace muchas décadas en algunos países, pero el interés se desvaneció debido a la falta de conocimiento de su mecanismo de acción. Desde la década de 1990, el interés resurgió de nuevo debido al descubrimiento de sus efectos en muchos paradigmas animales diferentes para el dolor y la inflamación crónica (J Pain Res. 2012; 5: 437 - 442). La PEA es sintetizada y metabolizada por diferentes tipos de células animales y también está presente en hierbas o plantas. Ejerce una multitud de funciones fisiológicas relacionadas con la homeostasis metabólica y celular. Es un elemento clave en la regulación de las rutas vinculadas con el proceso de inflamación, en particular en la regulación a la baja del proceso de desgranulación de los mastocitos y los procesos subyacentes del picor y el dolor.

- 40 Los medicamentos basados en cannabinoides tienen potencial terapéutico para el tratamiento del dolor. El aumento de los niveles de endocannabinoides con inhibidores de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) es analgésico. La FAAH es una hidrolasa de serina unida a la membrana que pertenece a la familia de hidrolasas de la firma amidasa. La enzima FAAH descompone las amidas de ácidos grasos como la anandamida (N-araquidonoiletanolamida), N-oleoiletanolamida (N-OEA), PEA y oleamida. La FAAH pertenece a una clase grande y diversa de enzimas conocidas como la familia de la marca de amidasa (AS: Amidase Signature).

- 45 Los inhibidores de FAAH son una clase de moléculas que inactivan las enzimas FAAH al prevenir la hidrólisis de anandamida, oleoiletanolamida y PEA. Por lo tanto, aumenta los niveles endógenos. Los inhibidores de FAAH sintetizados químicamente conocidos son BIA 10-2474, URB-524, URB-597, URB-694, URB-937, etc. Estos inhibidores se describen en el artículo publicado por Colombano et al. titulado, "O- (Triazolil) metil carbamatos como una nueva y potente clase de inhibidores de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH)", y en el artículo publicado por Otrubova et al. titulado "El descubrimiento y desarrollo de inhibidores de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH)".

Técnicas anteriores relacionadas

- 50 El documento US 5990170 describe un método de síntesis de PEA.

El documento US 5506224 se refiere a un método para tratar enfermedades que implican la desgranulación de mastocitos, como consecuencia de una hiper-estimulación neurogénica y / o inmunogénica, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una serie de compuestos incluidos en una fórmula general, que comprende también la PEA.

- 55 El documento EP1082292 describe una composición que comprende anandamida y PEA.

El documento WO 2001/010434 describe una composición farmacéutica que comprende PEA en forma micronizada que tiene un tamaño de partícula inferior a 10 µm para uso en el campo veterinario.

El documento WO 2001/024645 describe una composición nutricional o terapéutica para administración oral, que comprende un precursor natural que se metaboliza para dar un compuesto que tiene actividad de anandamida para uso como medicamento, en donde dicho precursor es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LCPUFA) (p. ej. ácido araquidónico ARA o ácido docosahexaenoico DHA) o un derivado del mismo que tenga una fórmula general dada. Según una realización publicada en dicha solicitud, la composición también comprende un inhibidor de una enzima inactivadora de anandamida (amidasa), que se afirma que incluye PEA. Sin embargo, no se han mostrado efectos biológicos u otros resultados técnicos de tal combinación hipotética que comprende PEA en dicho documento.

Los documentos WO 2002/080860 y WO 2005/046580 se refieren a un método para reducir la ingesta de alimento o reducir el apetito en un mamífero, comprendiendo dicho método la administración oral de un compuesto, derivado, homólogo o análogo de alcanolamida de ácido graso. Se publica que PEA es uno de tales compuestos de alcanolamida de ácido graso.

El documento WO 2011/027373 A1 describe una composición farmacéutica que contiene una forma ultramicronizada de PEA, en la que más del 90% en peso de PEA tiene tamaños de partícula inferiores a 6 micrómetros.

El documento NL2011448 describe una composición farmacéutica que comprende partículas de PEA y / o ésteres o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde las partículas de PEA están sustancialmente libres de excipientes farmacéuticos.

El documento WO 2013/121449 describe un uso de inhibidor de FAAH / NAAH sintetizado químicamente en asociación con oxazolina de PEA, para administración combinada, separada o secuencial.

El documento EP2444078 describe la actividad de PEA y otras Aliamidas en el tratamiento de enfermedades renales. La silimarina es un extracto de la planta *Silybum marianum*, también conocida como cardo de leche o cardo mariano, cuya actividad en el tratamiento de enfermedades hepáticas es conocida.

EP2944309 y WO 2016/185468 describen una composición farmacéutica que comprende una combinación de PEA y el uso de opioide para el tratamiento del dolor.

El documento WO 2016/063217 describe una combinación de PEA y espirulina para el tratamiento de estados inflamatorios.

El documento WO 2016/146453 describe una composición farmacéutica que comprende una combinación de PEA y una vitamina B.

El documento WO 2016/183134 proporciona composiciones que comprenden PEA y un componente antiinflamatorio o antidoloroso.

El documento WO 2016/193905 describe una composición farmacéutica que comprende una combinación de PEA y licopeno, y / o sales farmacéuticamente aceptables y / o derivados de los mismos.

El documento EP3130336 se refiere a una composición alimenticia y / o nutracéutica que comprende PEA. En particular, se refiere a una composición alimenticia y / o nutracéutica que comprende PEA en asociación con al menos un componente seleccionado entre un segundo ingrediente activo y un agente que modifica su liberación en el organismo.

El documento EP 1849773 se refiere al derivado de 1-carboxilato heterocíclico nitrogenado no aromático de piridilo, que puede usarse en el tratamiento de enfermedades relacionadas con FAAH, tales como frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva y / o un remedio para el dolor.

El documento WO 2008/030752 se refiere a métodos para determinar dosis efectivas de una composición para inhibir la actividad de FAAH *in vivo*, y métodos para optimizar la eficacia terapéutica para el tratamiento de trastornos tales como el dolor alterando la dosis de inhibidor de FAAH. El documento WO 2008/030752 describe además composiciones farmacéuticas que contienen inhibidores sintéticos de FAAH que aumentan el nivel de FAA.

El documento WO 2009/152025 se refiere a derivados de imidazol que pueden usarse como inhibidores de FAAH.

Lim, E. Y. et al. (Biomed Research Int. (2016), p. 1 - 12) se relaciona con compuestos naturales derivados de alimentos, para el alivio del dolor en el dolor neuropático.

Hay varias solicitudes de patente (WO 2012/015704, WO 2013/028570, WO 2014/017936, WO 2015/07613, WO 2015/07615, WO 2015/012708, WO 2015/016728, WO 2015/157313), que describen diferentes tipos de inhibidores de FAAH sintetizados químicamente que elevan el nivel de PEA. Sin embargo, estos inhibidores de FAAH sintetizados químicamente pueden tener efectos secundarios tras su administración a personas o a animales. Varios estudios revelan los efectos secundarios graves (incluyendo la muerte) de los inhibidores de la FAAH sintetizados

químicamente. Algunos de dichos estudios incluyen Eddleston Michael et al; "Implicaciones del estudio BIA-102474-101 para la revisión de los primeros ensayos clínicos en seres humanos", Br J Clin Pharmacol (2016) 81 582 - 586; Mallet et al.; "Inhibidores de la FAAH en la palestra, pero lamentablemente", International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, vol. 54 - No. 7/2016 (498 - 501); y Kaur et al. "¿Qué falló en el ensayo clínico BIA 10-2474 Fase I? Especulaciones y recomendaciones globales para futuros ensayos de Fase I", J Pharmacol Pharmacotherapy. 2016 julio - septiembre; 7 (3): 120 - 126.

Las opciones de tratamiento actuales para el dolor neuropático se enfocan principalmente en la supresión del sistema neuronal GABA u otros receptores inhibitorios. La mayor parte de los fármacos utilizados para el dolor neuropático causan aletargamiento, mareos, visión borrosa, somnolencia, edema periférico, lentitud psicomotriz y parestesias, y otros muchos efectos. Estos efectos secundarios rebajan la calidad de vida del paciente y reducen la vida laboral activa. Además, estos fármacos requieren el ajuste de la dosis en diferentes condiciones de la enfermedad, como enfermedad renal o enfermedad hepática, etc. Además, el uso de estos fármacos a largo plazo provoca la desensibilización de los receptores. Por lo tanto, se requiere el aumento de la dosis de estos medicamentos para desencadenar la respuesta deseada y eso conduce a un mayor número de efectos secundarios. En conclusión, el paradigma actual del tratamiento tiene algunas lagunas y requiere un nuevo arsenal para combatir el dolor neuropático.

Los anteriores documentos mencionados que describen el uso de inhibidores de FAAH son sintetizados químicamente, y puede haber efectos secundarios debido a los ingredientes sintéticos. Por tanto, existe el requisito de desarrollar formulaciones que utilicen ingredientes naturales, incluidos los inhibidores naturales de la FAAH. Además, también existe el requisito de proporcionar un alivio altamente efectivo para el dolor neuropático mediante PEA y su combinación con otros ingredientes activos sin ningún efecto secundario en humanos o animales, acompañado de una buena tolerabilidad a una dosis efectiva y un buen perfil de seguridad. Por tanto, existe la necesidad de combinaciones de PEA que sean altamente efectivas en un dolor neuropático, acompañadas de un perfil de seguridad aceptable y sin ningún efecto adverso.

Compendio

La presente descripción proporciona una composición o formulación farmacéutica que comprende una combinación sinérgica de palmitoiletanolamida (PEA) y uno o más inhibidores de hidrolasa de amida de ácido graso de origen natural (FAAH). En un aspecto preferido de la presente descripción, dicha descripción proporciona una composición o formulación que comprende una combinación sinérgica de palmitoiletanolamida y al menos dos inhibidores de la FAAH de origen natural.

En otro aspecto de la presente descripción, la presente descripción proporciona una composición o formulación farmacéutica que comprende una combinación sinérgica de palmitoiletanolamida (PEA) y uno o más inhibidores de FAAH de origen natural junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la presente descripción, la composición o formulación farmacéutica de la presente descripción comprende además vitaminas, coenzimas o una combinación de los mismos.

En un aspecto de la presente descripción, los inhibidores de FAAH naturales en la presente descripción se seleccionan entre miricetina, isoramnetina, kaempferol, pristimerina, biocanina A, genisteína, daidzeína o una combinación de los mismos.

En otro aspecto más de la presente descripción, en la composición o formulación de la presente descripción las vitaminas se seleccionan entre metilcobalamina, cianocobalamina, benfotiamina o una combinación de las mismas. Las coenzimas de la presente descripción se seleccionan entre ubidecarenona, pirofosfato de tiamina, dinucleótido adenina flavina o una combinación de los mismos.

En otro aspecto de la presente descripción, la composición farmacéutica o formulación de la presente descripción comprende una combinación sinérgica de PEA, daidzeína, genisteína y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la presente descripción, se describe un procedimiento para la preparación de una composición o formulación. El proceso comprende (a) pesar y tamizar los ingredientes a través de un tamiz adecuado, (b) mezclar los ingredientes, (c) preparar una masa agregando una solución aglutinante a los ingredientes mezclados y tamizar para obtener gránulos, (d) secar los gránulos hasta que el nivel de sequedad (Level Of Dryness: LOD) se reduzca a menos del 1,5% p/p para obtener gránulos semisecos y (e) tamizar los gránulos semisecos a través de un tamiz adecuado para obtener la composición o formulación. El proceso comprende además añadir lubricantes o agentes de deslizamiento a los gránulos semisecos y rellenar con los gránulos cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y sellarlos.

En un aspecto preferido de la presente descripción, la descripción proporciona un procedimiento para preparar la composición o formulación de dicha presente descripción. El proceso comprende tamizar PEA previamente pesado, el o los inhibidores de FAAH naturales, diluyente o diluyentes y agente o agentes desintegrantes por separado a través de un tamiz, mezclar el contenido para obtener una mezcla, preparar una solución aglutinante y, opcionalmente, añadir un segundo inhibidor o inhibidores de FAAH natural en la solución de aglutinante, añadir la solución de aglutinante a la mezcla obtenida anteriormente y obtener gránulos, secar los gránulos obtenidos para obtener gránulos semisecos

y tamizar los gránulos semisecos a través de un tamiz, tamizar el o los lubricantes o deslizantes previamente pesados por separado a través de un tamiz y mezclar con los gránulos semisecados tamizados para obtener una mezcla de la composición o formulación. La mezcla se llena y se sella en las cápsulas de HPMC.

Descripción detallada

- 5 La invención se define por las reivindicaciones anexas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones anexas no forma parte de la invención.

Un objetivo de la presente descripción es proporcionar una composición o formulación que comprende una combinación sinérgica de PEA y uno o más ingredientes naturales.

- 10 En una realización de la presente descripción, la descripción proporciona una composición o formulación que comprende una combinación sinérgica de PEA con al menos uno de los inhibidores de FAAH de origen natural. En un aspecto de la presente descripción, la composición o formulación de dicha presente descripción puede comprender opcionalmente vitaminas y coenzimas. La composición o formulación de la presente descripción es capaz de proporcionar una composición o formulación segura de PEA con uno o más ingredientes naturales con efectos potenciados o sinérgicos en comparación con la PEA sola en el tratamiento del dolor neuropático.

- 15 Otro objeto de la presente descripción es proporcionar una composición o formulación que comprende una combinación sinérgica de PEA junto con al menos un inhibidor de FAAH de origen natural para evitar los efectos secundarios asociados con los inhibidores de FAAH sintéticos.

- 20 Otro objeto de la presente descripción es proporcionar una composición o formulación que comprende una combinación sinérgica de PEA junto con al menos un inhibidor de FAAH de origen natural, y otros ingredientes activos seleccionados entre vitaminas, coenzimas o una combinación de las mismas.

En una realización preferida de la presente descripción, se describe una composición o formulación que comprende PEA en forma micronizada o no micronizada. La composición o formulación incluye al menos un inhibidor de FAAH de origen natural. La composición o formulación incluye opcionalmente vitaminas o coenzimas.

- 25 En un aspecto preferido de la presente descripción, la presente descripción proporciona una composición o formulación farmacéutica para el tratamiento del dolor neuropático, en donde dicha composición o formulación comprende una combinación sinérgica de PEA con al menos un inhibidor de FAAH de origen natural y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dicha composición o formulación comprende opcionalmente vitaminas o coenzimas.

- 30 En un aspecto preferido de la presente descripción, la relación de PEA: Inhibidores de FAAH naturales está en una gama de 99: 1 a 50: 50. En un aspecto más preferido de la presente descripción, la relación de PEA: inhibidor de FAAH es 84:15.

- 35 La composición o formulación farmacéutica de la presente descripción comprende PEA en forma micronizada o no micronizada. La cantidad de PEA en la composición o formulación farmacéutica de la presente descripción varía entre el 35% en peso y el 80% en peso de la composición o formulación. En una realización de la presente descripción, la cantidad de PEA varía de 45 a 80% en peso. En otra realización de la presente descripción, la cantidad de PEA varía de 50 a 80% en peso. En otra realización más de la presente descripción, la cantidad de PEA varía de 60 a 80% en peso. En otra realización más de la presente descripción, la cantidad de PEA varía de 65 a 80% en peso. En otra realización más de la presente descripción, la cantidad de PEA varía del 70 al 80% en peso. En otra realización más de la presente descripción, la cantidad de PEA varía de 75 a 80% en peso.

- 40 En una realización preferida de la presente descripción, la composición farmacéutica o formulación de la presente descripción comprende PEA en forma micronizada o no micronizada, en donde la cantidad de PEA en la composición o formulación farmacéutica de varía entre 150 mg y 2400 mg por dosis unitaria.

- 45 La composición o formulación farmacéutica de la presente descripción comprende al menos un inhibidor de FAAH natural seleccionado entre Miricetina, Isorhamnetina, Kaempferol, Pristimerina, Biocanina A, Genisteína, Daidzeína. La cantidad de inhibidor natural de FAAH en la composición o formulación farmacéutica de la presente descripción varía de 0,5% en peso a 40% en peso de la composición o formulación. En una realización de la presente descripción, la cantidad de inhibidor de FAAH natural varía de aproximadamente 1 a 40% en peso. En una realización de la presente descripción, la cantidad de inhibidor de FAAH natural varía de aproximadamente 10 a 40% en peso. En una realización de la presente descripción, la cantidad de inhibidor de FAAH natural varía de aproximadamente 20 a 40% en peso. En una realización adicional de la presente descripción, la cantidad de inhibidor de FAAH natural varía de aproximadamente 30 a 40% en peso.

- 50 En una realización preferida de la presente descripción, la composición farmacéutica o formulación de la descripción comprende al menos un inhibidor de FAAH natural seleccionado entre Miricetina, Isorhamnetina, Kaempferol, Pristimerina, Biocanina A, Genisteína, Daidzeína, en donde la cantidad de inhibidor FAAH natural en la composición o formulación farmacéutica varía de 2 mg a 2722 mg por dosis unitaria.

La composición o formulación farmacéutica de la descripción comprende opcionalmente vitaminas, coenzimas o una combinación de las mismas.

Las vitaminas se seleccionan entre metilcobalamina, cianocobalamina, benfotiamina o una combinación de los mismos. La cantidad de vitaminas en la composición o formulación farmacéutica de la presente descripción varía de 0,01% en peso a 30% en peso de la composición o formulación. La cantidad de vitaminas en la composición o formulación farmacéutica de la presente descripción varía de 0,1 mg a 200 mg por dosis unitaria.

Las coenzimas se seleccionan entre ubidecarenona, pirofosfato de tiamina, flavina adenina dinucleótido, o una combinación de los mismos. La cantidad de coenzimas en la composición o formulación farmacéutica de la presente descripción varía del 10% en peso al 40% en peso de la composición o formulación. La cantidad de coenzimas en la composición o formulación farmacéutica de la presente descripción varía de 50 mg a 200 mg por dosis unitaria.

La composición o formulación farmacéutica de la presente descripción se puede formular como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, sobres, suspensión, solución, formulaciones de liberación modificada, formulaciones tópicas, etc.

Las formulaciones de la presente descripción comprenden excipientes adecuados, tales como agentes diluyentes, disgregantes, aglutinantes, agente solubilizante, lubricantes, deslizantes, disolventes, etc.

Los diluyentes se seleccionan de celulosa microcristalina, lactosa (anhidra / monohidrato / secada por pulverización), almidón, polvo de celulosa, microcristalina silicificada, alginato de amonio, carbonato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio dibásico (anhidro / dibásico dihidrato / tribásico), silicato de calcio, sulfato de calcio, acetato de celulosa, azúcar comprimible, azúcar pastadero, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, dextratos, dextrina, dextrosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa, ácido fumárico, palmitoestearato de glicerilo, isomaltosa, caolín, lactitol, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, maltosa, manitol, triglicéridos de cadena media, polidextrosa, polimetacrilatos, simeticona, alginato de sodio, cloruro de sodio, sorbitol, maíz esterilizable, sacarosa, esferas de azúcar, sulfobutiléter β -ciclodextrina, talco, tragacanto, trehalosa, xilitol o similares. La cantidad de diluyente en la composición o formulación farmacéutica de la presente descripción varía del 5% en peso al 50% en peso de la composición o formulación.

El agente desintegrante se selecciona entre croscarmelosa sódica, crospovidona, carboximetil celulosa (sódica o cálcica), glicolato de almidón sódico, ácido alginico, alginato de calcio, celulosa en polvo, quitosano, dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, docusato de sodio, glicina, goma guar, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, povidona, alginato sódico, almidón pregelatinizado o similares. La cantidad de agente desintegrante en la composición o formulación farmacéutica de la presente descripción varía del 0,5% en peso al 10% en peso de la composición o formulación.

El aglutinante se selecciona entre hipromelosa, almidón, goma arábica, agar, ácido alginico, carbonato de calcio, lactato de calcio, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, carragenano, ftalato acetato de celulosa, ceratonia, quitosano, copovidona, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, aceite de semilla de algodón, dextratos, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, gelatina, behenato de glicerilo, goma guar, aceite vegetal hidrogenado tipo I, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, inulina, lactosa, glucosa líquida, hipromelosa de baja sustitución, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, maltosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, pectina, poloxámero, policarbofilo, polidextrosa, poli(óxido de etileno), polimetacrilatos, povidona, alginato de sodio, ácido esteárico, sacarosa, aceite de girasol, tricaprilina, succinato de polietilenglicol de vitamina E, zeína o similares. La cantidad de aglutinante en la composición o formulación farmacéutica de la presente descripción varía de 0,1% en peso al 10% en peso de la composición o formulación.

El agente solubilizante se selecciona entre polisorbato 80, lauril sulfato sódico, cera emulsionante aniónica, cera emulsionante no iónica, monooleato de glicerilo, fosfolípidos, alquil éteres de polioxietileno, derivados de polioxietileno de aceite de ricino, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, estearatos de polioxietileno, polioxigliceridos, ésteres de sorbitán, citrato de trietilo, succinato de polietilenglicol de vitamina E, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dietanolamina, palmitostearato de etilenglicol, monoestearato de glicerina, hipromelosa, succinato acetato de hipromelosa, lecitina, alquil éteres de polietileno, óxido de aluminio, poli(metil vinil éter / anhídrido maleico), carbonato cálcico, crospovidona, ciclodextrinas, fructosa, hidroxipropil betadex, alcohol oleílico, povidona, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, cloruro de cetilpiridinio, inulina, meglumina, poloxámero, pirrolidona, bicarbonato de sodio, almidón, ácido esteárico, sulfobutil éter de β -ciclo dextrina, tricaprilina, trioleína, docusato de sodio, glicina, alcohol, monooleato de glicerilo autoemulsionante, cloruro de bencetonio catiónico, cetrimida, goma de xantano, ácido láurico, alcohol miristílico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico o similares. La cantidad de agente solubilizante en la composición o formulación farmacéutica de la presente descripción varía del 0,25% en peso al 15% en peso de la composición o formulación.

El lubricante se selecciona entre estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, monoestearato de glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado tipo I, aceite mineral ligero, lauril sulfato de magnesio, triglicéridos de cadena media, aceite mineral, ácido mirístico,

ácido palmítico, poloxámero, polietilenglicol, benzoato de sodio, cloruro de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco, benzoato de potasio o similares. La cantidad de lubricante en la composición o formulación farmacéutica de la presente descripción varía del 1% en peso al 10% en peso de la composición o formulación.

- 5 El agente de deslizamiento se selecciona entre dióxido de silicio coloidal, talco, fosfato cálcico tribásico, celulosa en polvo, sílice coloidal hidrofóbica, óxido de magnesio, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, dióxido de silicio o similares. La cantidad de agente de deslizamiento en la composición o formulación farmacéutica de la presente descripción varía del 1% en peso al 10% en peso de la composición o formulación.

- 10 El disolvente se selecciona entre agua, alcohol, alcohol isopropílico, propilenglicol, aceite de almendras, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, butilenglicol, dióxido de carbono, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, dimetiléter, albúmina, ftalato de dimetilo, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, acetato de etilo, lactato de etilo, oleato de etilo, glicerina, glicofurol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media, lactato de metilo, aceite mineral, monoetanolamina, octildodecanol, aceite de oliva, aceite de cacahuete, polietilenglicol, aceite de ricino polioxil 35, carbonato de propileno, pirrolidona, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol, triacetina, tricaprilina, trietanolamina, citrato de trietilo, trioleína, disolventes miscibles en agua o similares. El disolvente de la composición o formulación farmacéutica de la presente descripción se usa en cantidad suficiente.

- 20 En una realización preferida de la presente descripción, la composición o formulación farmacéutica se formula para administración oral. Específicamente, las composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo, pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, cápsulas duras llenas de líquidos o sólidos, cápsulas blandas, sobres, polvos, gránulos, suspensiones, soluciones o formulaciones de liberación modificada.

- 25 El desarrollo de composiciones o formulaciones farmacéuticas en las que se obtienen uno o más ingredientes de fuentes naturales plantea retos al formulador. Dichos retos incluyen proporcionar una forma de dosificación de tamaño adecuado que contenga la cantidad efectiva de los ingredientes activos. Los retos también incluyen proporcionar formulaciones estables conservando al mismo tiempo las propiedades farmacocinéticas deseables. Como se entiende actualmente, los inhibidores sintéticos de FAAH no están aprobados para uso terapéutico en ningún país por ninguna autoridad reguladora de medicamentos. La presente descripción proporciona composiciones y formulaciones estables y terapéuticamente eficaces que comprenden PEA y uno o más ingredientes naturales.

Se describen a continuación algunos de los ejemplos de composiciones / formulaciones de la presente descripción:

30

Composición o formulación 1:

S. No.	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
1.	PEA	35 a 80
2.	Un inhibidor natural de la FAAH	0.5 a 40

Composición o formulación 2:

S. No.	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
1.	PEA	35 a 80
2.	Dos inhibidores naturales de la FAAH	0,5 a 40

Composición o formulación 3:

S. No.	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
1.	PEA	35 a 80
2.	Inhibidores naturales de la FAAH	0,5 a 40
3.	Vitamina	0,01 a 30

Composición o formulación 4:

S. No.	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
1.	PEA	35 a 80
2.	Inhibidores naturales de la FAAH	0,5 a 40
3.	Coenzima	10 a 40

Composición o formulación 5:

S. No.	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
1.	PEA	35 a 80
2.	Inhibidores naturales de la FAAH	0,5 a 40
3.	Vitamina	0,01 a 30
4.	Coenzima	10 a 40

Composición o formulación 6:

S. No.	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
1.	PEA	35 a 80
2.	Inhibidores naturales de la FAAH	0,5 a 40
3.	Vitamina	0,01 a 30
4.	Coenzima	10 a 40

- 5 Procedimiento general para la preparación de las formulaciones de la presente descripción.
1. Pesar con precisión todos los ingredientes en recipientes separados.
 2. Tamizar previamente la PEA pesada, inhibidor o inhibidores naturales de FAAH, diluyente o diluyentes y agente o agentes desintegrantes por separado a través del tamiz nº 40.
 3. Mezclar el contenido de la etapa 2 en el granulador mezclador rápido (RMG), con el impulsor de baja velocidad.
 4. Preparación de la solución aglutinante: en un recipiente separado, pesar uno o varios agentes aglutinantes y uno o varios agentes solubilizantes, disolver en el disolvente o disolventes y añadir uno o varios segundos inhibidores naturales de FAAH a la misma solución.
 5. Añadir solución aglutinante a la etapa 3 en RMG a baja velocidad del impulsor.
 6. Tamizar y secar la masa húmeda granulada obtenida en un secador de lecho fluido a $50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta que el nivel de sequedad (LOD) de la mezcla se reduzca a menos del 1,5% p/p.
 7. Tamizar los granúlos semisecos a través del tamiz nº 20 y el tamiz nº 30.
 8. Tamizar los agentes lubricantes o deslizantes previamente pesados por separado a través del tamiz nº 40, y mezclar con la etapa 7.
 9. Llenar y sellar la mezcla con envolturas de cápsulas de HPMC.
 10. Transferir las cápsulas rellenas a la tolva de la máquina de pulido e inspección visual para eliminar los restos de polvo que se adhieren a las envolturas de las cápsulas.

Ejemplos

Los ejemplos que no entran en el alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención.

Ejemplo 1

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	66,67
2	Inhibidor de FAAH natural (Daidzeína)	50	11,11
3	MCC pH 101	45,5	10,11
4	Croscarmelosa sódica	15	3,33
Solución de aglutinante			
5	PVP K-30	5	1,11
6	Polisorbato 80	10	2,22
7	IPA	QS	
8	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
9	Estearato de magnesio	10	2,22
10	Talco	4	0,89
11	Estearato de zinc	6	1,33

12	Dióxido de silicio coloidal	4,5	1,00
Peso promedio		450	100,00

Ejemplo 2

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	60,00
2	Inhibidor de FAAH natural (Mirizetina)	100	20,00
3	Lactosa monohidrato	45,5	9,10
4	Crospovidona	15	3,00
Solución de aglutinante			
5	Hipromelosa	5	1,00
6	Polisorbato 80	10	2,22
7	IPA	QS	
8	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
9	Estearato de magnesio	10	2,00
10	Talco	4	0,80
11	Estearato de zinc	6	1,20
12	Dióxido de silicio coloidal	4,5	0,90
Peso promedio		500	100,00

Ejemplo 3

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	66,67
2	Inhibidor de FAAH natural (Isorhamnetina)	50	11,11
3	MCC pH 102	45,5	10,11
4	Croscarmelosa sódica	15	3,33
Solución de aglutinante			
5	PVP K-30	5	1,11
6	Lauril sulfato sódico	10	2,22
7	IPA	QS	
8	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
9	Estearato de magnesio	10	2,22
10	Talco	4	0,89
11	Estearato de zinc	6	1,33
12	Dióxido de silicio coloidal	4,5	1,00
Peso promedio		450	100,00

Ejemplo 4

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	60,00
2	Inhibidor de FAAH natural (Kaempferol)	50	20,00
3	Manitol	45,5	9,10
4	Glucolato de almidón sódico	15	3,00
Solución de aglutinante			
5	PVP K-30	5	1,00
6	Polisorbato 80	10	2,00
7	IPA	QS	
8	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
9	Estearato de magnesio	10	2,00

10	Talco	4	0,80
11	Estearato de zinc	6	1,20
12	Dióxido de silicio coloidal	4,5	0,90
Peso promedio		500	100,00

Ejemplo 5

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	46,15
2	Inhibidor de FAAH natural (Pristimerina)	250	38,46
3	MCC pH 102	45,5	7,00
4	Croscarmelosa sódica	15	2,31
Solución de aglutinante			
5	Hipromelosa	5	0,77
6	Polisorbato 80	10	1,54
7	IPA	QS	
8	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
9	Estearato de magnesio	10	1,54
10	Talco	4	0,62
11	Estearato de zinc	6	0,92
12	Dióxido de silicio coloidal	4,5	0,69
Peso promedio		650	100,00

Ejemplo 6

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	60,00
2	Inhibidor de FAAH natural (Biochanina)	100	20,00
3	Lactosa monohidrato	45,5	9,10
4	Crospovidona	15	3,00
Solución de aglutinante			
5	PVP K-30	5	1,00
6	Lauril sulfato sódico	10	2,00
7	IPA	QS	
8	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
9	Estearato de magnesio	10	2,00
10	Talco	4	0,80
11	Estearato de zinc	6	1,20
12	Dióxido de silicio coloidal	4,5	0,90
Peso promedio		500	100,00

Ejemplo 7

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	75,00
2	Inhibidor de FAAH natural (Genisteína)	4	1,0
3	MCC pH 101	41,5	10,38
4	Croscarmelosa sódica	15	3,75
Solución de aglutinante			
5	PVP K-30	5	1,25
6	Polisorbato 80	10	2,50
7	IPA	QS	
8	Agua	QS	

Ingredientes extragranulares			
9	Estearato de magnesio	10	2,50
10	Talco	4	1,0
11	Estearato de zinc	6	1,50
12	Dióxido de silicio coloidal	4,5	1,13
Peso promedio		400	100,00

Ejemplo 8

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	66,67
2	Inhibidor de FAAH natural (Daidzeína)	50	11,11
3	MCC pH 101	41,5	9,22
4	Croscarmelosa sódica	15	3,33
Solución de aglutinante			
5	PVP K-30	5	1,11
6	Polisorbato 80	10	2,22
7	Inhibidor de FAAH natural (Genisteína)	4	0,89
8	IPA	QS	
9	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
10	Estearato de magnesio	10	2,22
11	Talco	4	0,89
12	Estearato de zinc	6	1,33
13	Dióxido de silicio coloidal	4,5	1,00
Peso promedio		450	100,00

Ejemplo 9

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	54,55
2	Inhibidor de FAAH natural (Miricetina)	100	18,18
3	Inhibidor de FAAH natural (Isorhamnetina)	50	9,09
4	Fosfato dicálcico	45,5	8,27
5	Glicolato de almidón sódico	15	2,73
Solución de aglutinante			
6	Hipromelosa	5	0,91
7	Polisorbato 80	10	1,82
8	IPA	QS	
9	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
10	Estearato de magnesio	10	1,82
11	Talco	4	0,73
12	Estearato de zinc	6	1,09
13	Dióxido de silicio coloidal	4,5	0,82
Peso promedio		550	100,00

Ejemplo 10

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	54,55
2	Inhibidor de FAAH natural (Kaempferol)	100	18,18
3	Inhibidor de FAAH natural (Pristimerina)	50	9,09
4	Fosfato dicálcico	45,5	8,27
5	Croscarmelosa sódica	15	2,73

Solución de aglutinante			
6	PVP K-30	5	0,91
7	Polisorbato 80	10	1,82
8	IPA	QS	
9	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
10	Estearato de magnesio	10	1,82
11	Talco	4	0,73
12	Estearato de zinc	6	1,09
13	Dióxido de silicio coloidal	4,5	0,82
Peso promedio		550	100,00

Ejemplo 11

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	60,0
2	Inhibidor de FAAH natural (Biochanina)	100	20,0
3	Inhibidor de FAAH natural (Genisteína)	4	0,80
4	Manitol	41,5	8,30
5	Glicolato de almidón sódico	15	3,0
Solución de aglutinante			
6	PVP K-30	5	1,0
7	Lauril sulfato sódico	10	2,0
8	IPA	QS	
9	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
10	Estearato de magnesio	10	2,00
11	Talco	4	0,80
12	Estearato de zinc	6	1,20
13	Dióxido de silicio coloidal	4,5	0,90
Peso promedio		500	100,00

Ejemplo 12

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	66,67
2	Inhibidor de FAAH natural (Daidzeína)	50	11,11
3	Manitol	41,4	9,20
4	Croscarmelosa sódica	15	3,33
Solución de aglutinante			
5	PVP K-30	5	1,11
6	Polisorbato 80	10	2,22
7	Inhibidor de FAAH natural (Genisteína)	4	0,89
8	Vitamina (Metilcobalamina)	0,1	0,02
9	IPA	QS	
10	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
11	Estearato de magnesio	10	2,00
12	Talco	4	0,89
13	Estearato de zinc	6	1,33
14	Dióxido de silicio coloidal	4,5	1,00
Peso promedio		450	100,00

Ejemplo 13

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	66,67
2	Inhibidor de FAAH natural (Daidzeína)	50	11,11
3	MCC pH 101	37,5	8,33
4	Croscarmelosa sódica	15	3,33
Solución de aglutinante			
5	Hipromelosa	5	1,11
6	Polisorbato 80	10	2,22
7	Inhibidor de FAAH natural (Genisteína)	4	0,89
8	Vitamina (Metilcobalamina)	4	0,89
9	IPA	QS	
10	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
11	Estearato de magnesio	10	2,22
12	Talco	4	0,89
13	Estearato de zinc	6	1,33
14	Dióxido de silicio coloidal	4,5	1,00
Peso promedio		450	100,00

Ejemplo 14

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	60,00
2	Inhibidor de FAAH natural (Daidzeína)	50	10,00
3	Coenzima (Ubidecarenona)	50	10,00
4	Lactosa monohidrato	41,5	8,30
5	Glicolato de almidón sódico	15	3,00
Solución de aglutinante			
6	PVP K-30	5	1,00
7	Polisorbato 80	10	2,00
8	Inhibidor de FAAH natural (Genisteína)	4	0,80
9	IPA	QS	
10	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
11	Estearato de magnesio	10	2,00
12	Talco	4	0,80
13	Estearato de zinc	6	1,20
14	Dióxido de silicio coloidal	4,5	0,90
Peso promedio		500	100,00

Ejemplo 15

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	300	60,00
2	Inhibidor de FAAH natural (Daidzeína)	50	10,00
3	Coenzima (Pirofosfato de tiamina)	50	10,00
4	MCC pH 101	41,5	8,30
5	Croscarmelosa sódica	15	3,00
Solución de aglutinante			
6	PVP K-30	5	1,00
7	Polisorbato 80	10	2,00
8	Inhibidor de FAAH natural (Genisteína)	4	0,80
9	IPA	QS	
10	Agua	QS	

Ingredientes extragranulares			
11	Estearato de magnesio	10	2,00
12	Talco	4	0,80
13	Estearato de zinc	6	1,20
14	Dióxido de silicio coloidal	4,5	0,90
Peso promedio		500	100,00

Ejemplo 16

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	600	80
2	Inhibidor de FAAH natural (Daidzeína)	50	6,67
3	MCC pH 101	46,5	6,20
4	Croscarmelosa sódica	10	1,33
Solución de aglutinante			
5	Inhibidor de FAAH natural (Genisteína)	4	0,53
6	PVP K-30	5	0,67
7	Polisorbato 80	10	1,33
8	IPA	QS	
9	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
10	Estearato de magnesio	10	1,33
11	Talco	4	0,53
12	Estearato de zinc	6	0,80
13	Dióxido de silicio coloidal	4,5	0,60
Peso promedio		750	100,00

Ejemplo 17

S. No	Ingredientes	Cant. Estand. mg/unidad	% p/p
Ingredientes intragranulares			
1	PEA micronizada	150	35,71
2	Inhibidor de FAAH natural (Daidzeína)	75	17,86
3	MCC pH 101	70,5	16,79
4	Croscarmelosa sódica	10	2,38
Solución de aglutinante			
5	Inhibidor de FAAH natural (Genisteína)	75	17,86
6	PVP K-30	5	1,19
7	Polisorbato 80	10	2,38
8	IPA	QS	
9	Agua	QS	
Ingredientes extragranulares			
11	Estearato de magnesio	10	2,38
12	Talco	4	0,95
13	Estearato de zinc	6	1,43
14	Dióxido de silicio coloidal	4,5	1,07
Peso promedio		420	100,00

Estudio de estabilidad.

Ejemplo 18 - Estudio de estabilidad y disolución de la formulación del Ejemplo 1. Condición de estabilidad: PRUEBA DE ESTABILIDAD ACELERADA: 40 °C, 75% HR

S. No.	Duración del estudio		Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
	Prueba	Especificación				
1,0	Descripción	Polvo granular coloreado entre blanco y blanquecino introducido en cápsula base de HPMC dura que tiene tapones rojos y cuerpo rojo.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

ES 2 776 879 T3

2,0	Peso medio de las cápsulas	550 ± 7,5 %	551,2 mg	559,3 mg	551,4 mg	552,6 mg
3,0	Contenido de relleno neto	450 ± 7,5 %	447,3 mg	448,1mg	450,9 mg	451,7 mg
4,0	Tiempo de desintegración	No más de 30 minutos	2 - 4 min	4 - 5 min	4 - 5 min	4 - 5 min
5,0	Ensayo					
5,1	Ensayo de PEA	Entre 90,0 % y 110 % de LC	99,1 %	100,7 %	101,3 %	99,5 %
5,2	Ensayo de Daidzeina	Entre 90,0 % y 110 % de LC	101,5 %	101,3 %	100,1 %	98,6 %
6,0	Disolución (60 minutos)					
6,1	Disolución de PEA	No menos de 70 % en 60 minutos	92,1 %	95,1 %	93,3 %	91,3 %
6,2	Disolución de Daidzeina	No menos de 70 % en 60 minutos	89,6 %	90,6 %	89,1 %	92,2 %

Ejemplo 19 - Estudio de estabilidad y disolución de la formulación del Ejemplo 7. Condición de estabilidad: PRUEBA DE ESTABILIDAD ACELERADA: 40 °C, 75% HR

S. No.	Duración del estudio		Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
	Prueba	Especificación				
1,0	Descripción	Polvo granular coloreado entre blanco y blanquecino introducido en cápsula base de HPMC dura que tiene tapones rojos y cuerpo rojo.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2,0	Peso medio de las cápsulas	500 ± 7,5 %	503,5 mg	505,8 mg	504,9 mg	500,9 mg
3,0	Contenido de relleno neto	400 ± 7,5 %	401,9 mg	403,8 mg	404,5 mg	400,5 mg
4,0	Tiempo de desintegración	No más de 30 minutos	1- 2 min	2 - 3 min	2 - 3 min	2 - 3 min
5,0	Ensayo					
5,1	Ensayo de PEA	Entre 90,0 % y 110 % de LC	99,2 %	99,6 %	100,3 %	100,9 %
5,2	Ensayo de Genisteina	Entre 90,0 % y 110 % de LC	95,9 %	98,9 %	98,3 %	99,9 %
6,0	Disolución (60 minutos)					
6,1	Disolución de PEA	No menos de 70 % en 60 minutos	95,9 %	96,3 %	92,3 %	94,3 %
6,3	Disolución de Genisteina	No menos de 70 % en 60 minutos	88,1 %	89,9 %	92,3 %	87,6 %

Ejemplo 20 - Estudio de estabilidad y disolución de la formulación del Ejemplo 8. Condición de estabilidad: PRUEBA DE ESTABILIDAD ACELERADA: 40 °C, 75% HR

S. No.	Duración del estudio		Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
	Prueba	Especificación				
1,0	Descripción	Polvo granular coloreado entre blanco y blanquecino introducido en cápsula base de HPMC dura que tiene tapones rojos y cuerpo rojo.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2,0	Peso medio de las cápsulas	550 ± 7,5 %	555,8 mg	559,6 mg	555,3 mg	552,1 mg
3,0	Contenido de relleno neto	450 ± 7,5 %	458,0 mg	452,4 mg	459,4 mg	454,8 mg
4,0	Tiempo de desintegración	No más de 30 minutos	3 - 4 min	3 - 4 min	3 - 4 min	4 - 6 min
5,0	Ensayo					

5,1	Ensayo de PEA	Entre 90,0 % y 110 % de LC	106,9 %	107,3 %	106,2 %	108,2 %
5,2	Ensayo de Daidzeína	Entre 90,0 % y 110 % de LC	100,8 %	100,4 %	98,9 %	99,0 %
5,3	Ensayo de Genisteína	Entre 90,0 % y 110 % de LC	95,6 %	96,8 %	94,6 %	96,9 %
6,0	Disolución (60 minutos)					
6,1	Disolución de PEA	No menos de 70 % en 60 minutos	99,0 %	91,8 %	100,7 %	100,2 %
6,2	Disolución de Daidzeína	No menos de 70 % en 60 minutos	88,8 %	85,4 %	94,0 %	94,8 %
6,3	Disolución de Genisteína	No menos de 70 % en 60 minutos	80,1 %	88,5 %	89,6 %	95,9 %

Ejemplo 21 - Estudio con animales - Efecto de cribado de una combinación sinérgica o composición / formulación que comprende PEA y otros ingredientes naturales contra la neuropatía periférica inducida por oxaliplatino en ratas.

Sistema de ensayo y explotación ganadera.

5 Especie: Rata (*Rattus norvegicus*);

Cepa: Wistar; Sexo: macho / hembra

Nº de animales: 54 animales (n = 6 por grupo)

Condiciones del recinto para los animales:

Iluminación: ciclo de luz - oscuridad de 12/12 horas

10 Temperatura: 25 ± 2 °C

Humedad relativa: 30 a 70%

La temperatura y la humedad relativa se registraron tres veces al día.

Durante los experimentos, a todos los animales se les proporcionó *ad libitum* pienso en pellas certificado para ratas (fabricado por Keval Sales Corporation, Vadodara) y agua potable tratada mediante ósmosis inversa.

15 Procedimiento experimental: En el estudio se dividieron cincuenta y cuatro (54) ratas, en nueve (9) grupos en total. El Grupo 1 sirvió como control normal, el Grupo 2 sirvió como control de la enfermedad, el Grupo 3, el Grupo 4 y el Grupo 5 sirvieron como componentes (A, B y C), el Grupo 6, el Grupo 7 y el Grupo 8 sirvieron como formulación del fármaco de prueba, mientras que el Grupo 9 sirvió como grupo estándar de Referencia. Para estos estudios, se utilizaron las siguientes combinaciones.

20 Tabla 1: representa diversos tratamientos para los grupos correspondientes.

Tabla 1

S.No.	Grupo	Nº de animales	Fármaco de ensayo
1	G1	6	Control normal
2	G2	6	Control de la enfermedad
3	G3	6	PEA (60 mg/kg, P. O.)
4	G4	6	DADZEÍNA (10 mg/kg, P. O.)
5	G5	6	GENISTEÍNA (0,8 mg/kg, P. O.)
6	G6	6	PEA (60 mg/kg, P. O.) + DADZEÍNA (10 mg/kg, P. O.) (Ejemplo 1)
7	G7	6	PEA (60 mg/kg, P. O.) + GENISTEÍNA (0,8 mg/kg, P. O.) (Ejemplo 7)
8	G8	6	PEA (60 mg/kg, P. O.) + DADZEÍNA (10 mg/kg, P. O.) + GENISTEÍNA (0,8 mg/kg, P. O.) (Ejemplo 8)
9	G9	6	Pregabalina (20 mg/kg, P. O.)

25 El Grupo 1 recibió vehículo (0,25% p/v de CMC sódica) por vía oral (p. o.) durante tres días consecutivos (días 1, 2 y 3). El Grupo 2 al Grupo 8 recibieron fármacos de prueba, mientras que el Grupo 9 recibió pregabalina por vía oral (p. o.) en el Día 1, Día 2 y Día 3. Todos los grupos de tratamiento (Grupos 2 a 9) se administraron con oxaliplatino (12 mg/kg, i. p.) el Día 3 antes de las 2 horas de la administración del fármaco de prueba. Después de 24 horas de la

administración de oxaliplatino, los grupos tratados, así como el grupo de control normal, se evaluaron usando el método de hiperalgesia fría.

- 5 Método de hiperalgesia fría (Prueba de inmersión de la cola): En la prueba de inmersión de la cola, el agua se mantuvo a una temperatura baja (0 a 4 °C). La cola de la rata se sumergió en agua fría y se registró la duración (tiempo en segundos) de la inmersión de la cola, hasta que se sacó la cola del agua. Se usó el tiempo de corte de 20 segundos. La disminución del tiempo de contacto de la cola con agua fría era un dolor indicativo, mientras que el tiempo de contacto prolongado se observó como un efecto antialodínico.

Tabla 2: Efecto de la administración de “Composición / formulación de Prueba” sobre la neuropatía periférica inducida por oxalipatino en ratas (Método de Hiperalgesia Fría).

Grupos	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Marca animal	Con-trol nor-mal	Control de la enfermedad	PEA (60 mg/kg)	Daidzeína (10 mg/kg)	Genisteína (0,8 mg/kg)	PEA (60 mg/kg) + Daidzeína (10 mg/kg)	PEA (60 mg/kg) + Genisteína (0,8 mg/kg)	PEA (60 mg/kg) + Daidzeína (10 mg/kg) + Genisteína (0,8 mg/kg)	Prega-balina (20 mg/kg)
1	20,00	16,00	11,32	8,55	7,68	17,13	16,93	18,87	17,20
2	20,00	14,81	11,55	8,00	7,15	17,13	16,93	18,87	20,00
3	20,00	6,19	10,85	8,98	7,23	17,13	16,93	18,87	20,00
4	20,00	5,66	10,97	7,95	7,68	17,13	16,93	18,87	19,95
5	20,00	4,05	11,44	8,12	7,68	17,13	16,93	18,87	18,37
6	20,00	3,78	10,75	8,05	7,68	17,13	16,93	18,87	20,00
AVG (seg)	20,00	8,42	11,15	8,28	7,52	17,13	16,93	18,87	19,25
%			55,73	41,38	37,58	85,65	84,65	94,35	96,27

Tabla 3: Efecto de la administración de "Composición / formulación de prueba" sobre la neuropatía periférica inducida por oxaliplatino en ratas.

Grupos	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nombre de grupo (Dosis efectiva Humana / día	Con-trol nor-mal	Control de la enferme-dad	PEA (600 mg)	Daidzeína (100 mg)	Genisteína (8 mg)	PEA (600 mg/kg) + Daidzeína (100 mg)	PEA (60 mg) + Genisteína (8 mg)	PEA (60 mg) + Daidzeína (100 mg) + Genisteína (8 mg)	Prega- balina (200 mg)
Día 0	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Día 4	20,00	8,42	11,15	8,28	7,52	17,13	16,93	18,87	19,25
%	20,00		55,73	41,38	37,58	85,65	84,65	94,35	96,27

Resultado y discusión: En este estudio, se administró oxaliplatino (12 mg/kg) mediante inyección intraperitoneal en ratas. Después de la inyección intraperitoneal de oxaliplatino, hubo una reducción significativa en la latencia de retirada de la cola en el grupo de control de la enfermedad. En todos los grupos de tratamiento, bien sea solos o en combinación, los períodos de latencia de retirada de la cola aumentaron significativamente en comparación con el grupo de control de la enfermedad. Esto indica que los tratamientos fueron efectivos contra la neuralgia periférica inducida por la inyección de oxaliplatino. El efecto de los grupos de tratamiento 6 - 8 fue comparable con el del fármaco estándar pregabalina como se muestra en la Tabla 2 - 3.

Conclusión: Basándose en los experimentos anteriores, cuando las ratas fueron tratadas solamente con PEA, Daidzeína o Genisteína (es decir, Grupos 3 - 5), en comparación con PEA + Daidzeína, PEA + Genisteína, y PEA + Daidzeína + Genisteína (es decir, Grupos 6 - 8), se encontró que este último era más efectivo en el tratamiento del dolor neuropático inducido por oxaliplatino en ratas a los niveles de dosis definidos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende: palmitoiletanolamida (PEA) y uno o más inhibidores de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) de origen natural, en donde el inhibidor de FAAH de origen natural se selecciona entre Miricetina, Isorhamnetina, Kaempferol, Pristimerina, Biochanina A, Genisteína, Daidzeína o una combinación de los mismos.
2. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la cantidad de PEA varía de 35 a 80% en peso de la composición.
3. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la cantidad de inhibidor de FAAH de origen natural varía de 0,5 a 40% en peso de la composición.
4. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el inhibidor de FAAH de origen natural se selecciona entre Daidzeína, Genisteína o una combinación de los mismos.
5. La composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además vitaminas, coenzimas o una combinación de las mismas.
6. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 5, en donde las vitaminas se seleccionan entre metilcobalamina, cianocobalamina, benfotiamina o una combinación de las mismas; y las coenzimas se seleccionan entre ubidecarenona, pirofosfato de tiamina, dinucleótido de flavina adenina o una combinación de las mismas.
7. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 5, en donde la cantidad de vitaminas varía de 0,01 a 30 % en peso de la composición.
8. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 5, en donde la cantidad de coenzimas varía del 10 al 40% en peso de la composición.
9. La composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además excipientes farmacéuticamente aceptables.
10. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 9, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona entre un diluyente, desintegrante, aglutinante, agente solubilizante, lubricante, deslizante o disolvente.
11. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 10, en donde la cantidad de diluyente varía de 5 % a 50 % en peso de la composición, el desintegrante varía de 0,5 % a 10 % en peso de la composición, el aglutinante varía de 0,1 % a 10 % en peso de la composición, el agente solubilizante varía de 0,25 % a 15 % en peso de la composición, el lubricante varía de 1,0 % a 10 % en peso de la composición, el deslizante varía de 1,0 % a 10 % en peso de la composición, o la cantidad de disolvente es una cantidad suficiente.
12. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la composición está en forma de un comprimido, cápsula, sobre, píldora, cápsula dura rellena de líquido o sólido, cápsula blanda, polvo, gránulo, suspensión, solución o formulación de liberación modificada.
13. Un proceso para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 1 que comprende:
 - a. pesar con precisión todos los ingredientes en contenedores separados,
 - b. tamizar PEA previamente pesada, inhibidor o inhibidores de FAAH naturales, diluyente o diluyentes y agente o agentes desintegrantes por separado,
 - c. mezclar el contenido de la etapa b,
 - d. preparar la solución aglutinante en un recipiente separado y agregarlo a la etapa c y tamizar la masa para obtener gránulos,
 - e. secar los granulados obtenidos hasta que el nivel de sequedad (LOD) se haya reducido a menos del 1,5 % p/p,
 - f. tamizar gránulos semisecos a través de un tamiz adecuado,
 - g. tamizar lubricante o lubricantes previamente pesados, o deslizante o deslizantes por separado a través de un tamiz adecuado y añadir a la etapa f.