

MEZCLA DE ÁCIDO GRASO Y PALMITOILETANOLAMIDA PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS INFLAMATORIAS Y ALÉRGICAS.

La presente invención se refiere a una mezcla que contiene un ácido graso seleccionado de entre el ácido palmítico, el ácido oleico, el ácido esteárico, el ácido linoleico, el ácido alfa-linolénico, el ácido gamma-linolénico, el ácido eicosapentaenoico, el ácido docosahexaenoico, el ácido azelaico y el ácido mirístico y la palmitoiletanolamida.

La presente invención también hace referencia al uso de la mezcla antes mencionada en el tratamiento de patologías inflamatorias y alérgicas.

ARTE PREVIO

Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos alifáticos y representan los ingredientes constitutivos de casi todos los lípidos complejos y las grasas vegetales y animales. Estos compuestos pueden clasificarse sobre la base de la longitud de la cadena de carbono y/o sobre la base de la presencia de enlaces dobles en la cadena antes mencionada (ácidos grasos saturados e insaturados).

En particular, se considera que algunos ácidos grasos insaturados son esenciales porque no son sintetizados por el organismo sino que tienen que suministrarse mediante dieta. Bergstrom, Samuelsson et al. (Nutrition classics. Biochimica et Biophysica Acta 90:207-10, 1964. La formación enzimática de prostaglandina E2 a partir de ácido araquidónico. Las prostaglandinas y los factores relacionados 32) ilustraron la función y los efectos biológicos de los lípidos en el proceso inflamatorio y en otras patologías.

En 1979, el primer fosfolípido, fosfatidilinositol, se descubrió como un factor en la activación de los procesos de respuesta celular que es capaz de activar y controlar la reactividad a través de elementos de mensajería.

Así, los lípidos tienen diferentes funciones en el organismo, incluyendo las funciones de actuar como mensajeros químicos que pueden causar cambios en la función de la célula individual o determinar las acciones que son capaces de modificar el microambiente, como

en el caso de los procesos de respuesta a agresiones inflamatorias.

Los ácidos grasos esenciales, como el ácido linoleico y el ácido linoleico, son conocidos por ser precursores del ácido araquidónico que se encuentra en los fosfolípidos de membrana (tales como, por ejemplo, membrana celular) y que son de muchos tipos diferentes de eicosanoides (sustancias que están implicadas en la respuesta inflamatoria del organismo), incluyendo hidroxieicosatetraenos, prostanoideos (prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina), leucotrienos, lipoxinas y resolvinas (señalización celular que juega un papel importante en el dolor, la fiebre, los edemas, la coagulación y, en general, en la inflamación).

Como se sabe, la respuesta inflamatoria es una reacción fisiológica multifactorial caracterizada por la participación de diferentes células del sistema inmune tales como, por ejemplo, mastocitos, macrófagos, basófilos y/o linfocitos que tienen diferentes tiempos de intervención.

La primera célula que interviene en el proceso inflamatorio es el mastocito, que es capaz de responder para provocar el proceso inflamatorio en microsegundos. La activación del mastocito genera una serie de reacciones después de la liberación de mediadores preformados contenidos en el citoplasma del mastocito; en rápida sucesión, los macrófagos se ponen en contacto y se activan.

Los sistemas biológicos se basan en el control del receptor: después de la estimulación del agente patógeno, las células expresan receptores específicos que están saturados por mediadores auto producidos, es decir, mediadores que están formados por ácidos grasos que constituyen las membranas de las mismas células. La expresión de los receptores es el sistema por medio del cual las células que están implicadas en el proceso inflamatorio tienen éxito en la “transferencia” a los factores de crecimiento de microambiente, interleuquinas, citoquinas, etc. La saturación de estos receptores permite inicialmente que la desgranulación de los mediadores en el interior del citoplasma de las células implicadas en el proceso inflamatorio, que son principalmente mastocitos, se reduzca y luego se module

hasta que el estímulo inducido por la presencia del agente patógeno se detenga.

Sin embargo, este sistema regulatorio se agota en el momento en el que el despojo continuo de ácidos grasos a las membranas celulares hace que la célula sufra. En esta condición, los receptores permanecen sobreexpresados y para la célula esto es una señal de la desgranulación de los mediadores que desencadena fenómenos de defensa que ya no son necesarios.

Por tanto, es claro que al no producirse el control del receptor, las células desgranularán todo lo que se encuentra en el citoplasma con el contacto resultante de otras células en el microambiente y esto exasperará al sistema de que al permanecer activo podría convertirse en una fuente de daño y dar lugar a enfermedades crónicas y a enfermedades autoinmunes inflamatorias tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico.

En estas condiciones patológicas, es muy importante por tanto para el organismo tener la capacidad de controlar el proceso inflamatorio hiperactivado, al formar el antagonista del receptor que consiste en ácidos grasos extraídos de la membrana de las células.

Con el fin de responder a esta necesidad, se han ideado estrategias de dieta para reducir la síntesis de mediadores químicos pro-inflamatorios, tales como prostaglandinas, a través de la disminución del consumo de aceites vegetales y carnes grasas y promover el consumo de pescado y ciertos aceites particulares, tales como aceite de linaza y aceite de semilla de cáñamo. Esto se hizo porque se pensaba que los fosfolípidos de membrana absorberían mayores cantidades de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico (omega-3) en lugar de ácido araquidónico.

No obstante, se sabe que estas estrategias de dieta no son suficientes para erradicar importantes afecciones inflamatorias tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, colitis ulcerosa crónica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria pélvica o también aterosclerosis y se debe recurrir por lo tanto a tratamientos farmacológicos.

Los tratamientos farmacológicos utilizados actualmente para afecciones inflamatorias son

corticosteroides (tales como, por ejemplo, cortisona o similares) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los cuales son fármacos que actúan a diferentes niveles de la cascada del ácido araquidónico.

La función de esta cascada es la desencadenar la respuesta inmune, manteniéndola hasta que se elimine el peligro y luego moderar la respuesta inmune hasta que a su vez se vuelva dañina (como ocurre por ejemplo en inflamaciones crónicas o en enfermedades autoinmunes). En particular, los corticosteroides evitan los procesos celulares que conducen a la síntesis de sustancias proinflamatorias y inmunoestimulantes y activan los procesos celulares que conducen a la síntesis de sustancias inmunosupresoras antiinflamatorias para reducir los síntomas de la enfermedad.

Los efectos secundarios de los corticosteroides sintéticos dependen principalmente en el hecho de que, además del efecto antiinflamatorio/inmunosupresor, interfieren con los sistemas homeostáticos del organismo y pueden por tanto causar: hipertensión, retención de agua, hiperglucemia, pérdida de potasio, osteoporosis, hipertrofia muscular, fragilidad capilar, retraso en la cicatrización de heridas, hiperlipidemia, acumulación de tejido adiposo en la cara, el cuello y el abdomen, úlceras gastroduodenal, aumento de coagulación sanguínea, alteraciones hematológicas, euforia e insomnio.

Con el tratamiento prolongado, estos fármacos tienden a inhibir la producción de hormonas naturales similares mediante las glándulas suprarrenales, lo que provoca insuficiencia suprarrenal, que se manifiesta también con graves consecuencias sobre todo cuando se suspende el tratamiento. Además, el uso prolongado de corticosteroides se relaciona con su acción inmunosupresora que aumenta la susceptibilidad a la infección.

Los AINE por contraste interfieren en un nivel diferente con la cascada del ácido araquidónico, inhibiendo la ciclooxigenasa COX 1 y 2, los cuales participan en los procesos inflamatorios. Algunos de los efectos secundarios más comunes afectan al aparato gastrointestinal y, en particular, al estómago: dolor o ardor o náuseas, ulceración de la mucosa gástrica con posibles hemorragias; reacciones cutáneas (sarpullidos, picazón) en

sujetos predispuestos.

La palmitoiletanolamida es un compuesto endógeno que pertenece a la clase de almidones de ácidos grasos y es conocido químicamente como N-(2- hidroxietil)hexadecanamida. Este compuesto es un elemento clave en la regulación de rutas conectadas al proceso de inflamación, en particular al proceso de regulación hacia abajo de la desgranulación del mastocito y también de los procesos basados en el dolor y la picazón.

Por lo tanto, se siente la necesidad de identificar uno o más compuestos para el tratamiento de la inflamación que es capaz de bloquear de manera efectiva la hiperactivación del proceso inflamatorio, reduciendo los efectos secundarios asociados con los tratamientos tradicionales.

DESCRIPCIÓN

Sorprendentemente, se ha encontrado que una mezcla de ácidos grasos específicos en asociación con palmitoiletanolamida es capaz de tratar el proceso inflamatorio de manera eficiente, con un mejor control del sistema regulatorio y con una ausencia de efectos secundarios a través del control biológico de las células implicadas en el proceso inflamatorio.

Un objetivo de la presente invención es por consiguiente una mezcla que contiene un ácido graso que contienen entre 8 y 24 átomos de carbono; dicho ácido graso puede ser saturados o insaturado, en asociación con palmitoiletanolamida.

Dicho ácido graso se seleccionan preferentemente a partir de ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido azelaico y ácido mirístico.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la mezcla se caracteriza porque dicho ácido graso está saturado.

Preferentemente, dicho ácido graso saturado se selecciona entre ácido esteárico, ácido palmítico, ácido azelaico o ácido mirístico, más preferentemente, se selecciona de ácido palmítico.

De acuerdo con una forma de realización adicional de la presente invención, la mezcla contiene un ácido graso seleccionado de los ácidos grasos mencionados anteriormente en asociación con palmitoiletanolamida.

Preferentemente, dicho ácido graso está presente en la mezcla antes mencionada en una relación en peso comprendida entre 15% y 55%, más preferentemente entre 20% y 53%.

En la mezcla anterior, la palmitoiletanolamida está contenida en una cantidad en peso comprendida entre 45% y 85%, preferentemente entre 47% y 80%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene ácido palmítico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido palmítico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 20% y 52%, preferentemente entre 30% y 48%, más preferentemente aproximadamente 45%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido oleico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido oleico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 35% y 48%, preferentemente entre 38% y 45%, más preferentemente aproximadamente 40%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido esteárico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido esteárico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 30% y 55%, preferentemente entre 38% y 53%, más preferentemente aproximadamente 50%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido linoleico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido linoleico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 35% y 55%, preferentemente entre 40% y 50%, más

preferentemente aproximadamente 40%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido alfa-linolénico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido alfa-linolénico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 35% y 48%, preferentemente entre 38% y 42%, más preferentemente aproximadamente 40%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido gamma-linolénico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido gamma-linolénico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 30% y 40%, preferentemente entre 32% y 38%, más preferentemente aproximadamente 35%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido eicosapentaenoico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido eicosapentaenoico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 30% y 55%, preferentemente entre 36% y 52%, más preferentemente aproximadamente 50%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido docosahexaenoico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido docosahexaenoico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 30% y 55%, preferentemente entre 30% y 40%, más preferentemente aproximadamente 35%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido azelaico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido azelaico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 45%, preferentemente entre 20% y 30%, más preferentemente de aproximadamente 25%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido mirístico en

asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido mirístico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 35%, preferentemente entre 20% y 30%, más preferentemente aproximadamente 25%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con una forma de realización, la mezcla de la invención contiene ácido palmítico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 10% y 48%, más preferentemente entre 25% y 35%, aún más preferentemente aproximadamente 30%, del peso total de la mezcla.

Alternativamente, la mezcla de la invención puede contener ácido oleico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 38%, más preferentemente entre 18% y 25%, aún más preferentemente aproximadamente 20%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con otra forma de realización de la invención, la mezcla mencionada anteriormente puede contener ácido esteárico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 20% y 45%, más preferentemente comprendida entre 25% y 35%, aún más preferentemente aproximadamente 30%, del peso total de la mezcla.

De lo contrario, el ácido linoleico puede estar contenido en la mezcla de la presente invención, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 40%, más preferentemente entre 20% y 38%, aún más preferentemente aproximadamente 35%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, la mezcla contiene el ácido alfa-linolénico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 25% y 38%, más preferentemente comprendida entre 30% y 36%, aún más preferentemente aproximadamente 35%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con la presente invención, la mezcla puede contener ácido gamma-linolénico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 35%, más preferentemente entre 20% y 34%, aún más preferentemente aproximadamente 30%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con otra forma de realización de la invención, la mezcla mencionada anteriormente puede contener ácido eicosapentaenoico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 10% y 35%, más preferentemente comprendida entre 20% y 30%, aún más preferentemente aproximadamente 25%, del peso total de la mezcla.

Alternativamente, el ácido docosahexaenoico puede estar contenido en la mezcla, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 8% y 35%, más preferentemente entre 18% y 30%, aún más preferentemente aproximadamente 20%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con la presente invención, la mezcla mencionada anteriormente puede contener ácido azelaico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 5% y 35%, más preferentemente entre 10% y 20%, aún más preferentemente aproximadamente 15%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, la mezcla contiene el ácido mirístico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 30%, más preferentemente comprendida entre 15% y 20%, aún más preferentemente aproximadamente 18%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con otra forma de realización particularmente preferida, la mezcla de la invención contiene dos ácidos grasos seleccionados de ácido docosahexaenoico y ácido eicosapentaenoico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla antes mencionada, el ácido eicosapentaenoico está presente en una cantidad en peso comprendida entre 20% y 40%, preferentemente aproximadamente 30%.

El ácido docosahexaenoico está presente en una cantidad comprendida entre 25% y 50%, preferentemente aproximadamente 30%.

La palmitoiletanolamida está presente en la mezcla preferida antes mencionada en una cantidad comprendida entre 30% y 50%, preferentemente aproximadamente 40%.

Sorprendentemente, se puede ver que mediante la conformación de un grupo de los ácidos grasos antes mencionados, en particular un ácido graso según la presente invención, es

posible determinar el control de las células implicadas en los procesos inflamatorios tales como mastocitos, macrófagos, basófilos y linfocitos.

Este sistema para la administración de los ácidos grasos con palmitoiletanolamida tiene dos ventajas importantes:

- 1) una respuesta más rápida y reactiva a la hiperestimulación inducida por el agente inflamatorio: la célula no tiene por qué privarse de los lípidos de membrana con la consiguiente “dispersión” temporal;
- 2) un significativo ahorro de energía: la célula no tiene que utilizar la energía para recuperar los lípidos de las membranas y para reemplazar los lípidos.

De hecho, se ha observado que mediante el suministro del grupo de ácidos grasos de acuerdo con la presente invención, se obtiene un mejor control del proceso inflamatorio, así como la rápida restauración de las condiciones fisiológicas y de las condiciones normales del microambiente afectado en comparación con lo que se conoce en el arte previo.

Un objetivo adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende la mezcla antes mencionada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia que está desprovista de cualquier efecto farmacológico y no produce reacciones adversas cuando se administran a un mamífero, preferentemente a un ser humano. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en el arte previo y se describen, por ejemplo, en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, sexta edición 2009, que se incluye en el presente documento para referencia.

Los excipientes se clasifican normalmente según la función que tienen en la composición farmacéutica final. Preferentemente, los excipientes adecuados de acuerdo con la presente invención son, por ejemplo, diluyentes, adsorbentes, agentes deslizantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, de desintegración, conservantes, antioxidantes o mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la composición antes mencionada comprende una mezcla que contiene un ácido graso seleccionado del ácido palmítico, el ácido oleico, el ácido esteárico, el ácido linoleico, el ácido alfa-linolénico, el ácido gamma-linolénico, el ácido eicosapentaenoico, el ácido docosahexaenoico, el ácido azelaico, el ácido mirístico, la palmitoiletanolamida y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Cuando el ácido palmítico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 10% y 48%, más preferentemente comprendida entre 20% y 30%, aún más preferentemente aproximadamente 25%.

Cuando el ácido oleico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 38%, más preferentemente comprendida entre 15% y 25%, aún más preferentemente aproximadamente 20%.

Cuando el ácido esteárico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 20% y 45%, más preferentemente comprendida entre 25% y 35%, aún más preferentemente aproximadamente 30%.

Cuando el ácido linoleico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 40%, más preferentemente comprendida entre 25% y 35%, aún más preferentemente aproximadamente 30%.

Cuando el ácido alfa-linolénico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 25% y 38%, más preferentemente comprendida entre 28% y 32%, aún más preferentemente aproximadamente 30%.

Cuando el ácido gamma-linolénico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 30%, más preferentemente comprendida entre 20% y 30%, aún más preferentemente aproximadamente 25%.

Cuando el ácido eicosapentaenoico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 10% y 35%, más preferentemente comprendida entre 15% y 25%, aún más preferentemente aproximadamente 20%.

Cuando el ácido docosahexaenoico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 8% y 35%, más preferentemente comprendida entre 15% y 25%, aún más preferentemente aproximadamente 20%.

Cuando el ácido azelaico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 5% y 35%, más preferentemente comprendida entre 10% y 20%, aún más preferentemente aproximadamente 15%.

Cuando el ácido mirístico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 30%, más preferentemente comprendida entre 15% y 25%, aún más preferentemente aproximadamente 20%.

La composición de la invención contiene además una cantidad de palmitoiletanolamida comprendida entre 35% y 55%, preferentemente comprendida entre 35% y 45%, más preferentemente aproximadamente 40%.

Las cantidades porcentuales antes mencionadas son cantidades en peso expresadas como porcentaje del peso total de la composición.

La composición de la presente invención puede formularse en una forma que sea adecuada para su administración oral, tópica, rectal, vaginal, oftálmica o parenteral.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, dicha forma oral se selecciona de un comprimido, una cápsula, un gránulo, una *perla* oleosa, una solución, una suspensión, un aerosol, más preferentemente se selecciona de una cápsula o comprimido.

La cápsula puede ser una cápsula gelatinosa blanda, una cápsula dura o una cápsula que contiene gránulos.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la presente invención, dicha forma tópica se selecciona de: crema, ungüento, gel, pomada, solución, suspensión, lavajojos, gotas, aerosol o polvo; más preferentemente se selecciona de: crema, gel, spray, ungüento, gotas, lavajojos.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la presente invención, dicha forma

que es adecuada para la administración vaginal es un pesario, una cánula, un irrigador vaginal o una crema.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la presente invención, dicha forma que es adecuada para la administración rectal es un supositorio, un enema o una crema.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la presente invención, dicha forma que es adecuada para la administración oftálmica es un lavaojos, un baño o una crema.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la presente invención, dicha forma que es adecuada para la administración parenteral se selecciona de una solución tampón de agua o una suspensión oleosa.

La mezcla de ácido graso de la presente invención está contenida preferentemente en las formulaciones antes mencionadas en una cantidad en peso que varía de 3% a 60%, preferentemente de 5% a 35%, del peso total de la formulación.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la composición que contiene una mezcla de un ácido graso y palmitoiletanolamida se formula preferentemente en forma tópica.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la composición que contiene una mezcla de un ácido graso y palmitoiletanolamida se formula preferentemente en forma tópica u oral.

De acuerdo con la invención, la composición de la presente invención puede administrarse a animales y a seres humanos, definidos como adultos y como “población pediátrica”, en donde con el término “población pediátrica” se indica la parte de la población desde el nacimiento hasta los dieciocho años de años.

Un objetivo adicional de la presente invención es el uso de una mezcla que contiene un ácido graso seleccionado de ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido azelaico, ácido mirístico y palmitoiletanolamida y/o una composición que contiene dicha mezcla en el tratamiento de patologías inflamatorias y

alérgicas.

Dichas patologías inflamatorias y alérgicas son agudas o crónicas y se seleccionan de patologías dermatológicas tales como, por ejemplo, dermatitis atópica, dermatomiositis, esclerodermia, psoriasis, polimiositis, pénfigo, penfigoide epidermólisis bullosa; patologías oftálmicas tales como, por ejemplo, síndrome de Sjorgen, oftalmía simpática, uveítis, uveorretinitis; patologías de la mucosa, como la inflamación de las membranas mucosas gastrointestinales (enfermedad de Crohn), inflamación de la mucosa oral y genital; patologías articulares y del tejido conectivo, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis de lupus eritematoso, discoide y lupus sistémico; inflamaciones patológicas crónicas como por ejemplo de dermatitis solar crónica, asma y fibrosis intestinal y pulmonar, artritis crónica, patologías degenerativas del sistema nervioso periférico (SNP) y del sistema nervioso central (SNC), tales como, por ejemplo, esclerosis múltiple, patologías neurodegenerativas, no sólo procesos inflamatorios autoinmunes conectados a SNC como la enfermedad de Parkinson, tinnitus, demencia senil, meningitis bacteriana, infecciones por el VIH y lesiones traumáticas, y patologías del SNP tales como, por ejemplo, radiculopatía de origen inflamatorio; patologías del sistema central y periférico donde los procesos inflamatorios siguen a la primera agresión de origen isquémico, tal como, por ejemplo, compresión y neuropatías traumáticas, derrames cerebrales y lesiones cerebrales traumáticas; enfermedades del corazón que surgen de fenómenos de perfusión como consecuencia de daño isquémico; patologías inflamatorias asociadas con fibrosis, tales como, por ejemplo, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis papilar gigante, alergias alimentarias, anomalías de cicatrización tales como, por ejemplo, cicatrices hipertróficas, queloides y penfigoide cicatricial; patologías en las que la función renal se altera después de la inflamación renal.

Las patologías preferidas de acuerdo con la presente invención son las patologías inflamatorias relacionadas con la hiperactividad de las células implicadas en los procesos inflamatorios en una base neurogénica, más preferentemente que son patologías

neuroinflamatorias del sistema nervioso central y periférico, tales como, por ejemplo, tinnitus, polineuropatías, miastenia, miopatías.

La composición de la presente invención se administra preferentemente a diario, de una a cuatro dosis al día, en donde dicha dosis contiene de 0,1 a 50 mg de composición/kg del peso corporal del paciente, más preferentemente de 0,5 a 20 mg/kg del peso corporal del paciente, durante al menos 4 semanas.

EJEMPLOS

Las siguientes mezclas se prepararon de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 1: Formulación en crema tópica

Ácido eicosapentaenoico	40%
Palmitoiletanolamida	60%

Ejemplo 2: Formulación en pesario vaginal

Ácido docosahexaenoico	45%
Palmitoiletanolamida	55%

Ejemplo 5

Evaluación de la actividad anti-inflamatoria in vitro

Se ensayó in vitro una mezcla de los ácidos grasos que contienen: palmitoiletanolamida (33%), ácido linoleico (33%) y ácido palmítico (33%) (que se definen en las tablas como ácidos grasos) en una línea celular humana THP1 (monocitos y macrófagos) previamente sensibilizada con LPS (1 µg/ml), un agente inflamatorio conocido, para evaluar la actividad de la mezcla para reducir la liberación de mediadores pro-inflamatorios (IL-6 y IL-8).

Resultados

Todas las dosis de la mezcla analizada han demostrado ser capaces de inhibir la liberación de ambas citoquinas controladas IL-6 y IL-8 (Figura 1 y 2, Tabla 1 y 2). Las pruebas realizadas han identificado dos dosis efectivas de 0,06 mg/ml y 0,03 mg/ml: en estas concentraciones, de hecho, la eficacia anti-inflamatoria de la mezcla de ácidos grasos determina una fuerte reducción de liberación de IL-6 igual a 100% y 58%,

respectivamente, y en 0,06 mg/ml se produce una inhibición de liberación de IL-8 igual a 42,7%.

Tabla 1.

Acidi Grassi+LPS	pg/ml IL8	% Inhib. IL8
0,06 mg/ml	323,70	41,06
0,03 mg/ml	488,02	11,13
0,01 mg/ml	526,12	4,19
Control de calidad	369,76	32,67
Control posterior	549	0

Tabla 2.

Acidi Grassi+LPS	pg/ml IL6	% Inhib. IL6
0,06 mg/ml	0	100
0,03 mg/ml	15,74	58
0,01 mg/ml	39,62	0
Control de calidad	0	100
Control posterior	38	0

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0001088

Asunto: Solicitud de patente para: MEZCLA DE ÁCIDOS GRASOS Y PALMITOILETANOLAMIDA PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS INFLAMATORIAS Y ALÉRGICAS

Solicitante: RAFFAELE MIGLIACCIO

Fecha de solicitud: 06 de febrero de 2017

RESPUESTA AL SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 12431, notificado por fijación en lista el 17 de octubre de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO Y DESCRIPTIVO

En respuesta al examen de patentabilidad apporto un Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 15 reivindicaciones y una Descripción Modificada en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- I.1. Se eliminó la antigua Reivindicación 4.
- I.2. Se incluyeron las proporciones y relaciones de las antiguas Reivindicaciones 7 y 8 en la nueva Reivindicación 1.

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760
BARRANQUILLA, 080002 - COLOMBIA - Calle 64 No. 50 - 22, Oficina 201 - Teléfono: (57-5) 351 6440

www.caveller.com
caveller@caveller.com

- I.3. Se reemplazó el término “*mezcla*” por composición con el fin de brindar mayor claridad a la materia reivindicada.
- I.4. Se eliminó el término “*hasta*” de la Reivindicación 1 y se dirige la presente invención únicamente a una composición que combina dos ácidos grasos con palmitoiletanolamida.
- I.5. Las nuevas Reivindicaciones 7 a 15 (antiguas Reivindicaciones 10 a 18) fueron modificadas de tal forma que ahora reivindican una “*composición farmacéutica*”.
- I.6. Todas las Reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, han sido reenumeradas de acuerdo con las modificaciones previamente enunciadas.
- I.7. Se elimina cualquier mención de composiciones que comprendan un ácido y palmitoiletanolamida, con el fin de cumplir con el lineamiento de división literal de la Descripción, así como los Ejemplos 1 y 2.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

II.1. Llamo la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto en el cual, tal y como mencioné previamente, se limitó de tal forma que ahora se reivindica una composición que comprende dos ácidos grasos y palmitoiletanolamida en proporciones específicas y relaciones de peso definidas. Por consiguiente, considero superadas todas las objeciones de claridad elevadas.

II.2. Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio

normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE UNIDAD DE INVENCION

El Examinador sostiene que la invención no cumple con el requisito de Unidad de Invención en tanto se contemplan al menos dos grupos inventivos.

Atendiendo a la observación del Examinador, considero superada dicha objeción pues la presente invención ahora está dirigida al Grupo Inventivo 2 identificado por el Examinador. No obstante, se presenta adjunta una solicitud divisional que reclama el grupo inventivo 1.

Por lo tanto, considero que la presente invención cumple a cabalidad lo establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486, ya que la solicitud comprende una única invención en modalidades diferentes que hacen parte de un único concepto inventivo.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó tres documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

D1, referido al documento US5679667 titulado *“Aminoalcohols-N-acyl derivatives as therapeutical agents against the neurigenic endoneural edema of the peripheal nerve”* que se relaciona con una crema que comprende palmitoiletanolamida y ácido esteárico, igualmente se revelan diferentes composiciones para administración oral, tópica, rectal o parenteral (Ejemplo 9 y reivindicaciones).

D2, referido al documento WO2008075978 titulado “*Extract*” que se relaciona con composiciones que comprenden N-palmitoiletanolamida y ácidos poliinsaturados (Reivindicaciones 4 y 17).

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

El Examinador considera que el grupo inventivo 1 carece de novedad a la luz de las divulgaciones de D1.

Considero ésta superada ya que la materia del grupo inventivo 1 fue eliminada completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que el grupo inventivo 2 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D1 y D2. Particularmente, realiza el método problema-solución sobre las características técnicas de las Reivindicaciones 1 y 4, y se limita a acusar que las Reivindicaciones 2 y 5 a 8 no mencionan características inventivas sin señalar expresamente cómo éstas se ven afectadas por el arte previo.

Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador, pues la presente invención sí es inventiva sobre D1 y D2. En primer lugar, le recuerdo al Examinador que la nueva Reivindicación 1 reclama una composición que comprende

dos ácidos grasos seleccionados de ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido azelaico y ácido mirístico y

palmitoiletanolamida;

en donde los dos ácidos grasos están presentes en la mezcla antes mencionada en

una relación en peso entre sí comprendida entre 0,25 y 2,33.

en donde los dos ácidos grasos están presentes en una relación en peso con respecto a la palmitoiletanolamida comprendida entre 0,25 y 1,5; y

en donde la palmitoiletanolamida está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso comprendida entre 25% y 70%, del peso total de la composición.

En particular, D2, que se considera el arte previo más cercano, describe genéricamente una mezcla que comprende algunos de los ácidos grasos enumerados en la Reivindicación 1, tales como ácidos grasos poliinsaturados y PEA, que se indica en una cantidad del 5% como cantidad preferida.

No se hace referencia en D2 a la cantidad específica de los ácidos grasos y PEA o a su relación en peso, como se indica en la nueva Reivindicación 1.

D1 describe amino alcoholes y derivados de *N*-acilo como agentes terapéuticos contra el edema endoneural neurógeno del nervio periférico, incluido el uso de derivados de ácidos grasos o *N*-PEA.

D1 no describe la mezcla que comprende dos ácidos grasos, objeto de la presente invención y ninguno de los ejemplos descritos en D1 se refiere a mezclas que comprenden dos ácidos grasos y PEA en la cantidad específica ahora reivindicada.

Con base a lo anterior, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada para combinar la enseñanza técnica de los documentos D1 y D2 para obtener la composición reivindicada.

Por el contrario, los datos *in vitro* presentes en la invención (ver Ejemplo 5) han demostrado la actividad antiinflamatoria de la composición reivindicada, a través de la

inhibición de la liberación de citoquinas IL-6 e IL-8 (ver figuras 1 y 2 y Tablas 1 y 2). Las pruebas realizadas han identificado la efectividad antiinflamatoria de la mezcla de ácidos grasos reivindicada que determina una fuerte reducción de la liberación de IL-6 igual al 100% y 58% respectivamente, y una inhibición de la liberación de IL-8 igual hasta el 42,7%.

Además, en apoyo del nivel inventivo de la presente solicitud, puede encontrar adjuntos nuevos datos experimentales, evaluando la eficacia clínica de una mezcla que contiene dos ácidos grasos (EPA y DHA) y palmitoiletanolamida, en el porcentaje reivindicado, en el tratamiento de La sintomatología inducida por la protrusión del disco intervertebral a nivel de los espacios intradiscales de la columna lumbar.

Sorprendentemente, el producto sistémico basado en EPA, DHA y PEA mostró un excelente perfil de eficacia, logrando reducir la sintomatología en el 90% de los pacientes. Sólo en un caso, el paciente fue sometido a tratamiento quirúrgico.

El producto tópico basado en PEA, ácido alfa linolénico y ácido oleico mostró el mismo perfil de eficacia, logrando resolver los síntomas de dolor en el 100% de los pacientes tratados.

Por lo tanto, los productos probados en este estudio clínico mostraron, cada uno en el modo de administración específica, una eficacia sorprendente que no se encuentra con los componentes individuales tomados individualmente o por vía tópica de manera separada.

Como se puede observar, el estudio clínico adjunto ha demostrado sorprendentemente que una composición de acuerdo con la presente invención tiene una eficacia óptima para reducir la neuropatía en el 90% de los pacientes.

Dichos resultados sorprendentes no fueron previsibles a partir del arte previo citado.

VII. PETICIÓN

VII.1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

VIII. ANEXOS

- VIII.1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 15 reivindicaciones;
- VIII.2. Capítulo Descriptivo Modificado;
- VIII.3. Datos de estudio clínico;
- VIII.4. Capítulo Reivindicatorio Solicitud Divisional;
- VIII.5. Capítulo Descriptivo Solicitud Divisional.
- VIII.6. Pago de tasa correspondiente al examen de patentabilidad de solicitud divisional

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-23353-0841-0001-7

SAR\SAR\ID-303632\WPC23353

No. M-2019-303632\SAR

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Una composición que comprende un ácido graso seleccionado de ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido azeíaco y ácido mirístico. y

palmitoiletanolamida;

en el que el ácido graso está presente en la composición en una relación en peso que varía de 15% a 55% del peso total de la composición; y

en donde la palmitoiletanolamida está presente en la composición en una cantidad de peso comprendida entre el 45% y el 85% del peso total de la composición.

2. Una composición según la Reivindicación 1, caracterizada porque el ácido graso está saturado.

3. Una composición de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque el ácido graso está presente en la composición mencionada anteriormente en una cantidad en peso comprendida entre el 20% y el 53% y la palmitoiletanolamida está presente en una cantidad en peso comprendida entre el 47% y el 80%. %.

4. Una composición farmacéutica que comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 4, formulada en forma oral, tópica, rectal, vaginal, oftálmica o parenteral.

6. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 5, caracterizada porque dicha forma oral se selecciona de una tableta, cápsula, gránulo, perla oleosa, solución, suspensión, aerosol, preferiblemente dicha forma oral es una tableta, cápsula o solución.

7. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 5, caracterizada porque dicha forma tópica se selecciona de crema, pomada, gel, ungüento, solución, suspensión,

colirio, pulverizador, gotas o polvo, preferiblemente dicha forma tópica es una crema, gel, pulverizador, gotas otológicas o ungüentos.

8. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 5, caracterizada porque dicha forma parenteral se selecciona de una solución tampón de agua o suspensión oleosa, preferiblemente dicha forma parental es una suspensión oleosa.

9. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 5, caracterizada porque dicha forma rectal es un supositorio, una crema o un enema.

10. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 5, caracterizada porque dicha forma vaginal es un pesario, una crema, una ducha vaginal o se administra con una cánula.

11. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 10, caracterizada porque dicha forma oftálmica es un lavado de ojos, una crema o un baño.

12. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las Reivindicaciones 5 a 11, caracterizada porque una composición según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 está presente en dicha composición en una cantidad en peso comprendida entre el 15% y el 70% del peso total de la composición.

MEZCLA DE ÁCIDOS GRASOS Y PALMITOILETANOLAMIDA PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS INFLAMATORIAS Y ALÉRGICAS.

La presente invención se refiere a una mezcla que contiene dos ácidos grasos seleccionados de entre el ácido palmítico, el ácido oleico, el ácido esteárico, el ácido linoleico, el ácido alfa-linolénico, el ácido gamma-linolénico, el ácido eicosapentaenoico, el ácido docosahexaenoico, el ácido azelaico y el ácido mirístico y la palmitoiletanolamida.

La presente invención también hace referencia al uso de la mezcla antes mencionada en el tratamiento de patologías inflamatorias y alérgicas.

ARTE PREVIO

Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos alifáticos y representan los ingredientes constitutivos de casi todos los lípidos complejos y las grasas vegetales y animales. Estos compuestos pueden clasificarse sobre la base de la longitud de la cadena de carbono y/o sobre la base de la presencia de enlaces dobles en la cadena antes mencionada (ácidos grasos saturados e insaturados).

En particular, se considera que algunos ácidos grasos insaturados son esenciales porque no son sintetizados por el organismo sino que tienen que suministrarse mediante dieta. Bergstrom, Samuelsson et al. (Nutrition classics. Biochimica et Biophysica Acta 90:207-10, 1964. La formación enzimática de prostaglandina E2 a partir de ácido araquidónico. Las prostaglandinas y los factores relacionados 32) ilustraron la función y los efectos biológicos de los lípidos en el proceso inflamatorio y en otras patologías.

En 1979, el primer fosfolípido, fosfatidilinositol, se descubrió como un factor en la activación de los procesos de respuesta celular que es capaz de activar y controlar la reactividad a través de elementos de mensajería.

Así, los lípidos tienen diferentes funciones en el organismo, incluyendo las funciones de actuar como mensajeros químicos que pueden causar cambios en la función de la célula individual o determinar las acciones que son capaces de modificar el microambiente, como

en el caso de los procesos de respuesta a agresiones inflamatorias.

Los ácidos grasos esenciales, como el ácido linoleico y el ácido linoleico, son conocidos por ser precursores del ácido araquidónico que se encuentra en los fosfolípidos de membrana (tales como, por ejemplo, membrana celular) y que son de muchos tipos diferentes de eicosanoides (sustancias que están implicadas en la respuesta inflamatoria del organismo), incluyendo hidroxieicosatetraenos, prostanoïdes (prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina), leucotrienos, lipoxinas y resolvinas (señalización celular que juega un papel importante en el dolor, la fiebre, los edemas, la coagulación y, en general, en la inflamación).

Como se sabe, la respuesta inflamatoria es una reacción fisiológica multifactorial caracterizada por la participación de diferentes células del sistema inmune tales como, por ejemplo, mastocitos, macrófagos, basófilos y/o linfocitos que tienen diferentes tiempos de intervención.

La primera célula que interviene en el proceso inflamatorio es el mastocito, que es capaz de responder para provocar el proceso inflamatorio en microsegundos. La activación del mastocito genera una serie de reacciones después de la liberación de mediadores preformados contenidos en el citoplasma del mastocito; en rápida sucesión, los macrófagos se ponen en contacto y se activan.

Los sistemas biológicos se basan en el control del receptor: después de la estimulación del agente patógeno, las células expresan receptores específicos que están saturados por mediadores auto producidos, es decir, mediadores que están formados por ácidos grasos que constituyen las membranas de las mismas células. La expresión de los receptores es el sistema por medio del cual las células que están implicadas en el proceso inflamatorio tienen éxito en la “transferencia” a los factores de crecimiento de microambiente, interleuquinas, citoquinas, etc. La saturación de estos receptores permite inicialmente que la desgranulación de los mediadores en el interior del citoplasma de las células implicadas en el proceso inflamatorio, que son principalmente mastocitos, se reduzca y luego se module

hasta que el estímulo inducido por la presencia del agente patógeno se detenga.

Sin embargo, este sistema regulatorio se agota en el momento en el que el despojo continuo de ácidos grasos a las membranas celulares hace que la célula sufra. En esta condición, los receptores permanecen sobreexpresados y para la célula esto es una señal de la desgranulación de los mediadores que desencadena fenómenos de defensa que ya no son necesarios.

Por tanto, es claro que al no producirse el control del receptor, las células desgranularán todo lo que se encuentra en el citoplasma con el contacto resultante de otras células en el microambiente y esto exasperará al sistema de que al permanecer activo podría convertirse en una fuente de daño y dar lugar a enfermedades crónicas y a enfermedades autoinmunes inflamatorias tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico.

En estas condiciones patológicas, es muy importante por tanto para el organismo tener la capacidad de controlar el proceso inflamatorio hiperactivado, al formar el antagonista del receptor que consiste en ácidos grasos extraídos de la membrana de las células.

Con el fin de responder a esta necesidad, se han ideado estrategias de dieta para reducir la síntesis de mediadores químicos pro-inflamatorios, tales como prostaglandinas, a través de la disminución del consumo de aceites vegetales y carnes grasas y promover el consumo de pescado y ciertos aceites particulares, tales como aceite de linaza y aceite de semilla de cáñamo. Esto se hizo porque se pensaba que los fosfolípidos de membrana absorberían mayores cantidades de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico (omega-3) en lugar de ácido araquidónico.

No obstante, se sabe que estas estrategias de dieta no son suficientes para erradicar importantes afecciones inflamatorias tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, colitis ulcerosa crónica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria pélvica o también aterosclerosis y se debe recurrir por lo tanto a tratamientos farmacológicos.

Los tratamientos farmacológicos utilizados actualmente para afecciones inflamatorias son

corticosteroides (tales como, por ejemplo, cortisona o similares) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los cuales son fármacos que actúan a diferentes niveles de la cascada del ácido araquidónico.

La función de esta cascada es la desencadenar la respuesta inmune, manteniéndola hasta que se elimine el peligro y luego moderar la respuesta inmune hasta que a su vez se vuelva dañina (como ocurre por ejemplo en inflamaciones crónicas o en enfermedades autoinmunes). En particular, los corticosteroides evitan los procesos celulares que conducen a la síntesis de sustancias proinflamatorias y inmunoestimulantes y activan los procesos celulares que conducen a la síntesis de sustancias inmunosupresoras antiinflamatorias para reducir los síntomas de la enfermedad.

Los efectos secundarios de los corticosteroides sintéticos dependen principalmente en el hecho de que, además del efecto antiinflamatorio/inmunosupresor, interfieren con los sistemas homeostáticos del organismo y pueden por tanto causar: hipertensión, retención de agua, hiperglucemia, pérdida de potasio, osteoporosis, hipertrofia muscular, fragilidad capilar, retraso en la cicatrización de heridas, hiperlipidemia, acumulación de tejido adiposo en la cara, el cuello y el abdomen, úlceras gastroduodenal, aumento de coagulación sanguínea, alteraciones hematológicas, euforia e insomnio.

Con el tratamiento prolongado, estos fármacos tienden a inhibir la producción de hormonas naturales similares mediante las glándulas suprarrenales, lo que provoca insuficiencia suprarrenal, que se manifiesta también con graves consecuencias sobre todo cuando se suspende el tratamiento. Además, el uso prolongado de corticosteroides se relaciona con su acción inmunosupresora que aumenta la susceptibilidad a la infección.

Los AINE por contraste interfieren en un nivel diferente con la cascada del ácido araquidónico, inhibiendo la ciclooxigenasa COX 1 y 2, los cuales participan en los procesos inflamatorios. Algunos de los efectos secundarios más comunes afectan al aparato gastrointestinal y, en particular, al estómago: dolor o ardor o náuseas, ulceración de la mucosa gástrica con posibles hemorragias; reacciones cutáneas (sarpullidos, picazón) en

sujetos predispuestos.

La palmitoiletanolamida es un compuesto endógeno que pertenece a la clase de almidones de ácidos grasos y es conocido químicamente como N-(2- hidroxietil)hexadecanamida. Este compuesto es un elemento clave en la regulación de rutas conectadas al proceso de inflamación, en particular al proceso de regulación hacia abajo de la desgranulación del mastocito y también de los procesos basados en el dolor y la picazón.

Por lo tanto, se siente la necesidad de identificar uno o más compuestos para el tratamiento de la inflamación que es capaz de bloquear de manera efectiva la hiperactivación del proceso inflamatorio, reduciendo los efectos secundarios asociados con los tratamientos tradicionales.

DESCRIPCIÓN

Sorprendentemente, se ha encontrado que una mezcla de ácidos grasos específicos en asociación con palmitoiletanolamida es capaz de tratar el proceso inflamatorio de manera eficiente, con un mejor control del sistema regulatorio y con una ausencia de efectos secundarios a través del control biológico de las células implicadas en el proceso inflamatorio.

Un objetivo de la presente invención es por consiguiente una mezcla que contiene dos ácidos grasos que contienen entre 8 y 24 átomos de carbono; dichos ácidos grasos pueden ser saturados, insaturados o mezclas de los mismos, en asociación con palmitoiletanolamida.

Dichos ácidos grasos se seleccionan preferentemente a partir de ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido azelaico, ácido mirístico o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la mezcla se caracteriza porque al menos uno de dichos hasta dos ácidos grasos está saturado.

Preferentemente, dicho ácido graso saturado se selecciona entre ácido esteárico, ácido

palmitico, ácido azelaico o ácido mirístico, más preferentemente, se selecciona de ácido palmítico.

De acuerdo con una forma de realización adicional de la presente invención, la mezcla contiene un ácido graso seleccionado de los ácidos grasos mencionados anteriormente en asociación con palmitoiletanolamida.

Preferentemente, dicho ácido graso está presente en la mezcla antes mencionada en una relación en peso comprendida entre 15% y 55%, más preferentemente entre 20% y 53%.

En la mezcla anterior, la palmitoiletanolamida está contenida en una cantidad en peso comprendida entre 45% y 85%, preferentemente entre 47% y 80%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene ácido palmítico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido palmítico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 20% y 52%, preferentemente entre 30% y 48%, más preferentemente aproximadamente 45%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido oleico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido oleico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 35% y 48%, preferentemente entre 38% y 45%, más preferentemente aproximadamente 40%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido esteárico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido esteárico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 30% y 55%, preferentemente entre 38% y 53%, más preferentemente aproximadamente 50%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido linoleico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido linoleico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 35% y 55%, preferentemente entre 40% y 50%, más preferentemente aproximadamente 40%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido alfa-linolénico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido alfa-linolénico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 35% y 48%, preferentemente entre 38% y 42%, más preferentemente aproximadamente 40%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido gamma-linolénico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido gamma-linolénico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 30% y 40%, preferentemente entre 32% y 38%, más preferentemente aproximadamente 35%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido eicosapentaenoico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido eicosapentaenoico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 30% y 55%, preferentemente entre 36% y 52%, más preferentemente aproximadamente 50%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido docosahexaenoico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido docosahexaenoico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 30% y 55%, preferentemente entre 30% y 40%, más preferentemente aproximadamente 35%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido azelaico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido azelaico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 45%, preferentemente entre 20% y 30%, más

preferentemente de aproximadamente 25%, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla mencionada anteriormente contiene el ácido mirístico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido mirístico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 35%, preferentemente entre 20% y 30%, más preferentemente aproximadamente 25%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con otra forma de realización particularmente preferida, la mezcla contiene un ácido graso seleccionado de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico en asociación con palmitoiletanolamida.

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, la mezcla contiene dos ácidos grasos seleccionados de entre los ácidos grasos anteriores en asociación con palmitoiletanolamida.

Preferentemente, los dos ácidos grasos están presentes en la mezcla antes mencionada en una relación en peso entre sí comprendida entre 0,25 y 2,33, más preferentemente entre 0,33 y 1,5, todavía más preferentemente aproximadamente 1.

Además, en la mezcla antes mencionada, los dos ácidos grasos están presentes en una relación en peso a la palmitoiletanolamida comprendida entre 0,25 y 1 0,5, preferentemente entre 0,43 y 1, más preferentemente aproximadamente 0,67.

Cuando dos ácidos grasos están presentes en la mezcla de la presente invención, la palmitoiletanolamida está presente en una cantidad en peso comprendida entre 25% y 70%, preferentemente entre 35% y 60%, del peso total de la mezcla.

Los dos ácidos grasos están presentes en la mezcla de la invención en una cantidad en peso comprendida entre 30% y 75%, preferentemente entre 40% y 65%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con una forma de realización, la mezcla de la invención contiene ácido palmítico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 10% y 48%, más preferentemente entre 25% y 35%, aún más preferentemente aproximadamente 30%, del

peso total de la mezcla.

Alternativamente, la mezcla de la invención puede contener ácido oleico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 38%, más preferentemente entre 18% y 25%, aún más preferentemente aproximadamente 20%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con otra forma de realización de la invención, la mezcla mencionada anteriormente puede contener ácido esteárico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 20% y 45%, más preferentemente comprendida entre 25% y 35%, aún más preferentemente aproximadamente 30%, del peso total de la mezcla.

De lo contrario, el ácido linoleico puede estar contenido en la mezcla de la presente invención, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 40%, más preferentemente entre 20% y 38%, aún más preferentemente aproximadamente 35%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, la mezcla contiene el ácido alfa-linolénico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 25% y 38%, más preferentemente comprendida entre 30% y 36%, aún más preferentemente aproximadamente 35%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con la presente invención, la mezcla puede contener ácido gamma-linolénico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 35%, más preferentemente entre 20% y 34%, aún más preferentemente aproximadamente 30%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con otra forma de realización de la invención, la mezcla mencionada anteriormente puede contener ácido eicosapentaenoico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 10% y 35%, más preferentemente comprendida entre 20% y 30%, aún más preferentemente aproximadamente 25%, del peso total de la mezcla.

Alternativamente, el ácido docosahexaenoico puede estar contenido en la mezcla, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 8% y 35%, más preferentemente entre 18% y 30%, aún más preferentemente aproximadamente 20%, del

peso total de la mezcla.

De acuerdo con la presente invención, la mezcla mencionada anteriormente puede contener ácido azelaico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 5% y 35%, más preferentemente entre 10% y 20%, aún más preferentemente aproximadamente 15%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, la mezcla contiene el ácido mirístico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 30%, más preferentemente comprendida entre 15% y 20%, aún más preferentemente aproximadamente 18%, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con otra forma de realización particularmente preferida, la mezcla de la invención contiene dos ácidos grasos seleccionados de ácido docosahexaenoico y ácido eicosapentaenoico en asociación con palmitoiletanolamida.

En la mezcla antes mencionada, el ácido eicosapentaenoico está presente en una cantidad en peso comprendida entre 20% y 40%, preferentemente aproximadamente 30%.

El ácido docosahexaenoico está presente en una cantidad comprendida entre 25% y 50%, preferentemente aproximadamente 30%.

La palmitoiletanolamida está presente en la mezcla preferida antes mencionada en una cantidad comprendida entre 30% y 50%, preferentemente aproximadamente 40%.

Sorprendentemente, se puede ver que mediante la conformación de un grupo de los ácidos grasos antes mencionados, en particular dos ácidos grasos según la presente invención, es posible determinar el control de las células implicadas en los procesos inflamatorios tales como mastocitos, macrófagos, basófilos y linfocitos.

Este sistema para la administración de los ácidos grasos con palmitoiletanolamida tiene dos ventajas importantes:

- 1) una respuesta más rápida y reactiva a la hiperestimulación inducida por el agente inflamatorio: la célula no tiene por qué privarse de los lípidos de membrana con la consiguiente “dispersión” temporal;

- 2) un significativo ahorro de energía: la célula no tiene que utilizar la energía para recuperar los lípidos de las membranas y para reemplazar los lípidos.

De hecho, se ha observado que mediante el suministro del grupo de ácidos grasos de acuerdo con la presente invención, se obtiene un mejor control del proceso inflamatorio, así como la rápida restauración de las condiciones fisiológicas y de las condiciones normales del microambiente afectado en comparación con lo que se conoce en el arte previo.

Un objetivo adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende la mezcla antes mencionada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia que está desprovista de cualquier efecto farmacológico y no produce reacciones adversas cuando se administran a un mamífero, preferentemente a un ser humano. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en el arte previo y se describen, por ejemplo, en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, sexta edición 2009, que se incluye en el presente documento para referencia.

Los excipientes se clasifican normalmente según la función que tienen en la composición farmacéutica final. Preferentemente, los excipientes adecuados de acuerdo con la presente invención son, por ejemplo, diluyentes, adsorbentes, agentes deslizantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, de desintegración, conservantes, antioxidantes o mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la composición antes mencionada comprende una mezcla que contiene dos ácidos grasos, seleccionados del ácido palmítico, el ácido oleico, el ácido esteárico, el ácido linoleico, el ácido alfa-linolénico, el ácido gamma-linolénico, el ácido eicosapentaenoico, el ácido docosahexaenoico, el ácido azelaico, el ácido mirístico, la palmitoiletanolamida y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Cuando el ácido palmítico está contenido en la composición de la invención está presente

en una cantidad en peso comprendida entre 10% y 48%, más preferentemente comprendida entre 20% y 30%, aún más preferentemente aproximadamente 25%.

Cuando el ácido oleico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 38%, más preferentemente comprendida entre 15% y 25%, aún más preferentemente aproximadamente 20%.

Cuando el ácido esteárico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 20% y 45%, más preferentemente comprendida entre 25% y 35%, aún más preferentemente aproximadamente 30%.

Cuando el ácido linoleico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 40%, más preferentemente comprendida entre 25% y 35%, aún más preferentemente aproximadamente 30%.

Cuando el ácido alfa-linolénico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 25% y 38%, más preferentemente comprendida entre 28% y 32%, aún más preferentemente aproximadamente 30%.

Cuando el ácido gamma-linolénico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 30%, más preferentemente comprendida entre 20% y 30%, aún más preferentemente aproximadamente 25%.

Cuando el ácido eicosapentaenoico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 10% y 35%, más preferentemente comprendida entre 15% y 25%, aún más preferentemente aproximadamente 20%.

Cuando el ácido docosahexaenoico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 8% y 35%, más preferentemente comprendida entre 15% y 25%, aún más preferentemente aproximadamente 20%.

Cuando el ácido azelaico está contenido en la composición de la invención está presente en una cantidad en peso comprendida entre 5% y 35%, más preferentemente comprendida entre 10% y 20%, aún más preferentemente aproximadamente 15%.

Cuando el ácido mirístico está contenido en la composición de la invención está presente en

una cantidad en peso comprendida entre 15% y 30%, más preferentemente comprendida entre 15% y 25%, aún más preferentemente aproximadamente 20%.

La composición de la invención contiene además una cantidad de palmitoiletanolamida comprendida entre 35% y 55%, preferentemente comprendida entre 35% y 45%, más preferentemente aproximadamente 40%.

Las cantidades porcentuales antes mencionadas son cantidades en peso expresadas como porcentaje del peso total de la composición.

La composición de la presente invención puede formularse en una forma que sea adecuada para su administración oral, tópica, rectal, vaginal, oftálmica o parenteral.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, dicha forma oral se selecciona de un comprimido, una cápsula, un gránulo, una *perla* oleosa, una solución, una suspensión, un aerosol, más preferentemente se selecciona de una cápsula o comprimido.

La cápsula puede ser una cápsula gelatinosa blanda, una cápsula dura o una cápsula que contiene gránulos.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la presente invención, dicha forma tópica se selecciona de: crema, ungüento, gel, pomada, solución, suspensión, lavajos, gotas, aerosol o polvo; más preferentemente se selecciona de: crema, gel, spray, ungüento, gotas, lavajos.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la presente invención, dicha forma que es adecuada para la administración vaginal es un pesario, una cánula, un irrigador vaginal o una crema.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la presente invención, dicha forma que es adecuada para la administración rectal es un supositorio, un enema o una crema.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la presente invención, dicha forma que es adecuada para la administración oftálmica es un lavajos, un baño o una crema.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la presente invención, dicha forma

que es adecuada para la administración parenteral se selecciona de una solución tampón de agua o una suspensión oleosa.

La mezcla de ácidos grasos de la presente invención está contenida preferentemente en las formulaciones antes mencionadas en una cantidad en peso que varía de 3% a 60%, preferentemente de 5% a 35%, del peso total de la formulación.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la composición que contiene una mezcla de un ácido graso y palmitoiletanolamida se formula preferentemente en forma tópica.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la composición que contiene una mezcla de dos ácidos grasos y palmitoiletanolamida se formula preferentemente en forma tópica u oral.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la composición que contiene una mezcla de dos ácidos grasos y palmitoiletanolamida se formula preferentemente en forma oral, más preferentemente en forma de un comprimido, de una suspensión, en forma rectal o en forma tópica, más preferentemente en forma de una crema, gel, ungüento, gotas, lavajos, aerosol, solución.

De acuerdo con la invención, la composición de la presente invención puede administrarse a animales y a seres humanos, definidos como adultos y como “población pediátrica”, en donde con el término “población pediátrica” se indica la parte de la población desde el nacimiento hasta los dieciocho años de años.

Un objetivo adicional de la presente invención es el uso de una mezcla que contiene dos ácidos grasos seleccionados de ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido azelaico, ácido mirístico y palmitoiletanolamida y/o una composición que contiene dicha mezcla en el tratamiento de patologías inflamatorias y alérgicas.

Dichas patologías inflamatorias y alérgicas son agudas o crónicas y se seleccionan de

patologías dermatológicas tales como, por ejemplo, dermatitis atópica, dermatomiositis, esclerodermia, psoriasis, polimiositis, pénfigo, penfigoide epidermólisis bullosa; patologías oftálmicas tales como, por ejemplo, síndrome de Sjorgen, oftalmía simpática, uveítis, uveorretinitis; patologías de la mucosa, como la inflamación de las membranas mucosas gastrointestinales (enfermedad de Crohn), inflamación de la mucosa oral y genital; patologías articulares y del tejido conectivo, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis de lupus eritematoso, discoide y lupus sistémico; inflamaciones patológicas crónicas como por ejemplo de dermatitis solar crónica, asma y fibrosis intestinal y pulmonar, artritis crónica, patologías degenerativas del sistema nervioso periférico (SNP) y del sistema nervioso central (SNC), tales como, por ejemplo, esclerosis múltiple, patologías neurodegenerativas, no sólo procesos inflamatorios autoinmunes conectados a SNC como la enfermedad de Parkinson, tinnitus, demencia senil, meningitis bacteriana, infecciones por el VIH y lesiones traumáticas, y patologías del SNP tales como, por ejemplo, radiculopatía de origen inflamatorio; patologías del sistema central y periférico donde los procesos inflamatorios siguen a la primera agresión de origen isquémico, tal como, por ejemplo, compresión y neuropatías traumáticas, derrames cerebrales y lesiones cerebrales traumáticas; enfermedades del corazón que surgen de fenómenos de perfusión como consecuencia de daño isquémico; patologías inflamatorias asociadas con fibrosis, tales como, por ejemplo, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis papilar gigante, alergias alimentarias, anomalías de cicatrización tales como, por ejemplo, cicatrices hipertróficas, queloides y penfigoide cicatricial; patologías en las que la función renal se altera después de la inflamación renal.

Las patologías preferidas de acuerdo con la presente invención son las patologías inflamatorias relacionadas con la hiperactividad de las células implicadas en los procesos inflamatorios en una base neurogénica, más preferentemente que son patologías neuroinflamatorias del sistema nervioso central y periférico, tales como, por ejemplo, tinnitus, polineuropatías, miastenia, miopatías.

La composición de la presente invención se administra preferentemente a diario, de una a cuatro dosis al día, en donde dicha dosis contiene de 0,1 a 50 mg de composición/kg del peso corporal del paciente, más preferentemente de 0,5 a 20 mg/kg del peso corporal del paciente, durante al menos 4 semanas.

EJEMPLOS

Las siguientes mezclas se prepararon de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 3: Formulación en gotas otológicas

Ácido eicosapentaenoico	30%
Ácido docosahexaenoico	30%
Palmitoiletanolamida	40%

Ejemplo 4: Formulación en crema para uso periocular

Ácido eicosapentaenoico	35%
Ácido docosahexaenoico	30%
Palmitoiletanolamida	35%

Ejemplo 5

Evaluación de la actividad anti-inflamatoria in vitro

Se ensayó in vitro una mezcla de los ácidos grasos que contienen: palmitoiletanolamida (33%), ácido linoleico (33%) y ácido palmítico (33%) (que se definen en las tablas como ácidos grasos) en una línea celular humana THP1 (monocitos y macrófagos) previamente sensibilizada con LPS (1 µg/ml), un agente inflamatorio conocido, para evaluar la actividad de la mezcla para reducir la liberación de mediadores pro-inflamatorios (IL-6 y IL-8).

Resultados

Todas las dosis de la mezcla analizada han demostrado ser capaces de inhibir la liberación de ambas citoquinas controladas IL-6 y IL-8 (Figura 1 y 2, Tabla 1 y 2). Las pruebas realizadas han identificado dos dosis efectivas de 0,06 mg/ml y 0,03 mg/ml: en estas concentraciones, de hecho, la eficacia anti-inflamatoria de la mezcla de ácidos grasos determina una fuerte reducción de liberación de IL-6 igual a 100% y 58%,

respectivamente, y en 0,06 mg/ml se produce una inhibición de liberación de IL-8 igual a 42,7%.

Tabla 1.

Acidi Grassi+LPS	pg/ml IL8	% Inhib. IL8
0,06 mg/ml	323,70	41,06
0,03 mg/ml	488,02	11,13
0,01 mg/ml	526,12	4,19
Control de calidad	369,76	32,67
Control posterior	549	0

Tabla 2.

Acidi Grassi+LPS	pg/ml IL6	% Inhib. IL6
0,06 mg/ml	0	100
0,03 mg/ml	15,74	58
0,01 mg/ml	39,62	0
Control de calidad	0	100
Control posterior	38	0

Study for clinical evaluation of a compound based on specific fatty acids and palmitoylethanolamide in the treatment of the symptomatology induced by protrusion of the intervertebral disk at the level of the intradiscal spaces of the lumbar spine.

Dr. Raffaele Migliaccio

Intervertebral disc protrusion is one of the most frequent causes of lumbar pain with involvement, in many cases, also of lower limbs. This pathology has a disabling symptomatology that presents classic symptoms (e.g. peripheral neuropathy) such as pain, paraesthesias, numb foot, etc., as well as pain and movement difficulties at the level of the lumbar area. The most used pharmacological aids are non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, anti-contraction drugs, painkillers, etc., both at a topical and systemic level. All these therapeutic aids have a series of side effects leading to a reduction in their use. The incidence of side effects makes the protrusion of the intervertebral disc a degenerative pathology that requires, in many cases, the surgical removal of the disc "slipped" towards the dural sac and/or the sciatic nerve. The compression of the sciatic nerve leads to the appearance of the classical symptomatology.

A new oral formulation consisting of two fatty acids (EPA and DHA) in association with PEA (palmitoylethanolamide) proved to be much more effective than products containing only EPA and DHA, or only PEA. At the topical level, a cream based on PEA and two fatty acids (alpha-linolenic acid and oleic acid), which also proved to be able to significantly reduce the symptomatology in subjects in the initial phase of lumbosacral discopathy, was used.

Ten patients (Table 1) affected by lumbosacral discopathy were treated with a combination of PEA in association with EPA and DHA (in an oral formulation consisting of 50% PEA, 25% EPA and 25% DHA) for a period of two weeks, with one tablet in the morning and one in the evening.

Eight patients (Table 2) were treated with a topical formulation of PEA and two fatty acids (alpha linolenic acid (2%) and oleic acid (2%)) (the percentages refer to the composition of the total formula) for a period of one week, with two / three applications per day on the area concerned.

Table 1 (before treatment)

Patient	Age	Sex	Lumbar Pain	Sciatic Pain	Paresthesia	Limb Pain	Dysesthesia	Awkward Gait
E.G.	48	M	YES	YES	NO	YES	YES	YES
F.T.	53	F	YES	YES	YES	YES	NO	YES
A.U.	57	M	YES	YES	NO	NO	YES	YES
B.O.	45	M	NO	YES	YES	YES	NO	YES
G.E.	39	F	YES	YES	YES	YES	NO	YES
R.M.	61	F	YES	YES	NO	NO	YES	YES
A.V.	58	M	NO	YES	NO	NO	NO	YES
S.A.	51	F	YES	YES	NO	YES	YES	YES
B.S.	57	M	NO	YES	YES	YES	NO	YES
C.A.	48	M	YES	YES	YES	NO	NO	YES

Table 2 (before treatment)

Patient	Age	Sex	Lumbar Pain
S.F.	48	M	Yes
T.R.	56	F	Yes
M.P.	47	M	Yes
E.W.	51	F	Yes
L.R.	38	F	Yes
P.T.	42	F	Yes
U.F.	54	M	Yes
C.B.	41	M	Yes

Results

The results at the end of the expected period of treatment of the respective products are reported in Table 3 (oral product) and Table 4 (topical product), respectively.

Table 3 (end of systemic treatment after two weeks of treatment with two tablets a day)

Patient	Age	Sex	Lumbar Pain	Sciatic Pain	Paresthesia	Limb Pain	Dysesthesia	Awkward Gait
E.G.	48	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO
F.T.	53	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO
A.U.	57	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO
B.O.	45	M	NO	YES	NO	NO	NO	NO
G.E.	39	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO
R.M.	61	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO
A.V.	58	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO
S.A.	51	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO
B.S.	57	M	YES	YES	YES	YES	YES	YES
C.A.	48	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO

Tab. 4 (end of topical treatment after a week of treatment with two applications a day)

Patient	Age	Sex	Lumbar Pain
S.F.	48	M	NO
T.R.	56	F	NO
M.P.	47	M	NO
E.W.	51	F	NO
L.R.	38	F	NO
P.T.	42	F	NO
U.F.	54	M	NO
C.B.	41	M	NO

Comment.

Surprisingly, the systemic product based on EPA, DHA, and PEA showed an excellent efficacy profile, managing to reduce the symptomatology in 90% of patients. Only in one case, the patient was then subjected to surgical treatment.

The topical product based on PEA, alpha linolenic acid and oleic acid showed the same efficacy profile, managing to resolve pain symptoms in 100% of the treated patients.

Conclusions.

The products tested in this clinical study showed, each one in the specific administration mode, a surprising efficacy that is not found with the single components taken individually or topically applied in a separate manner.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Una composición que comprende
dos ácidos grasos seleccionados de ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido azelaico y ácido mirístico y palmitoiletanolamida;
en donde los dos ácidos grasos están presentes en la mezcla antes mencionada en una relación en peso entre sí comprendida entre 0,25 y 2,33.
en donde los dos ácidos grasos están presentes en una relación en peso con respecto a la palmitoiletanolamida comprendida entre 0,25 y 1,5; y
en donde la palmitoiletanolamida está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso comprendida entre 25% y 70%, del peso total de la composición.
2. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque al menos uno de dichos hasta dos ácidos grasos está saturado.
3. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1 y 2, caracterizada porque comprende un ácido graso y palmitoiletanolamida.
4. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 3, caracterizada porque dicho ácido graso está presente en la composición antes mencionada en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 55, del peso total de la composición.
5. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 3, caracterizada porque dicha palmitoiletanolamida está presente en la composición antes mencionada en una cantidad en peso comprendida entre 45% y 85% del peso total de la composición.
6. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 4, caracterizada porque los dos ácidos grasos están presentes en dicha composición en una cantidad en peso comprendida entre 30% y 75% del peso total de la composición.
7. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones procedentes y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7, formulada en una forma oral, tópica, rectal, vaginal, oftálmica o parenteral.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizada porque dicha forma oral se selecciona de un comprimido, cápsula, gránulo, perla oleosa, solución, suspensión, aerosol, preferentemente dicha forma oral es un comprimido, cápsula o solución.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizada porque dicha forma tópica se selecciona de crema, ungüento, gel, pomada, solución, suspensión, lavajos, spray, gotas o polvo, preferentemente dicha forma tópica es una crema, gel, spray, gotas otológicas o ungüento.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizada porque dicha forma parenteral se selecciona de una solución tampón de agua o suspensión oleosa, preferentemente dicha forma parental es una suspensión oleosa.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizada porque dicha forma rectal es un supositorio, una crema o un enema.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizada porque dicha forma vaginal es un pesario, una crema, un irrigador vaginal o se administra con una cánula.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizada porque dicha forma oftálmica es un lavajos, una crema o un baño.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 14, caracterizada porque la composición de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 está presente en dicha composición en una cantidad en peso comprendida entre 15% y 70%, del peso total de la composición.