

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 898**

21 Número de solicitud: 201930281

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

27.03.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

01.10.2020

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE SEVILLA (75.0%)
Paseo de las Delicias, s/n Pabellón de Brasil
41013 Sevilla ES;
UNIVERSIDAD DE CÁDIZ (5.0%) y
CONSORCIO CENTRO DE INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA EN RED, M.P. (20.0%)

72 Inventor/es:

MARTÍN BANDERAS, Lucía;
CAYERO OTERO, M^a Dolores;
FERNÁNDEZ ARÉVALO, Mercedes;
BERROCOSO DOMÍNGUEZ, Esther;
PÉREZ CABALLERO, Laura y
MICÓ SEGURA, Juan Antonio

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN POR VÍA INTRANASAL**

57 Resumen:

Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la depresión por vía intranasal.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una nanopartícula de ácido poli-(láctico-co-glicólico) (PLGA) y un compuesto antidepressivo mixto inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, particularmente de venlafaxina (VLF) o desvenlafaxina, para su uso en el tratamiento de la depresión y caracterizado porque se administra por vía intranasal.

ES 2 784 898 A1

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la depresión por vía intranasal

5

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una nanopartícula de ácido poli-(láctico-co-glicólico) (PLGA) y un compuesto antidepresivo mixto inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, particularmente de venlafaxina (VLF) o desvenlafaxina, para su uso en el tratamiento de la depresión y
10 caracterizado por que se administra por vía intranasal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Introducido para el tratamiento de depresión en la década de 1990, la venlafaxina es un
15 fármaco antidepresivo, que selectivamente inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina, y levemente inhibe la recaptación de dopamina (ver Madrakian, Tayyeb, Reza Haryani, Mazaher Ahmadi, and Abbas Afkhami. 2015. "Spectrofluorometric Determination of Venlafaxine in Biological Samples after Selective Extraction on the Superparamagnetic Surface Molecularly Imprinted Nanoparticles." *Anal. Methods* 7 (2):
20 428–35). Sin embargo, las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas del activo cuando es administrado vía oral pueden provocar numerosos efectos secundarios (taquicardia, aumento de la presión arterial, fatiga, dolor de cabeza, mareos, disfunción sexual y boca seca) cuando se alcanzan las concentraciones máximas y/o pérdida del efecto terapéutico cuando la concentración de fármaco no supera el mínimo terapéutico
25 (ver Haque, Shadabul, Shadab Md, Mohammad Fazil, Manish Kumar, Jasjeet Kaur Sahni, Javed Ali, and Sanjula Baboota. 2012. "Venlafaxine Loaded Chitosan NPs for Brain Targeting: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation." *Carbohydrate Polymers* 89 (1): 72–79).

30 El tratamiento farmacológico actual para episodios depresivos mayores vía oral consiste en una dosis inicial de 37,5 mg/12 h, con incrementos (en función de la respuesta clínica) hasta 150 mg/día repartidos en dos tomas, con una dosis máxima 375 mg/día.

35 Para solventar los problemas que presenta debido a su corta vida media, existen comercialmente presentaciones orales de liberación prolongada que deben administrarse con una dosis inicial de 75 mg/24 h, incrementando la dosis, en función

de la respuesta clínica, a 150 mg/24 h después de 2 semanas como mínimo, con una dosis máxima de 225 mg/24 h.

5 Sin embargo, estas presentaciones de liberación prolongada pueden provocar efectos no deseados como el riesgo de suicidio o el empeoramiento de los síntomas y presentan algunas desventajas como una lenta liberación e incapacidad para mantener el efecto en un período de tiempo menor al recomendado).

10 Por tanto, sería deseable disponer de un sistema de administración de antidepresivos que sea capaz de inducir tempranamente el efecto antidepresivo en un modelo animal de depresión, que disminuya los efectos secundarios y la toxicidad, que permita controlar la liberación del fármaco, prolongar su efecto terapéutico, que reduzca el número de dosis diarias y, en consecuencia, los costes del tratamiento y sea más específico frente a la diana terapéutica.

15

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la depresión que comprende una nanopartícula de un compuesto antidepresivo mixto inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina encapsulada en un polímero de ácido poli-(láctico-co-glicólico) (PLGA) y un crioprotector, y donde el polímero PLGA tiene una proporción de ácido láctico y ácido glicólico es de entre el 10% de ácido láctico y 90% de ácido glicólico y el 90% de ácido láctico y 10% de ácido glicólico, caracterizado por que se administra por vía intranasal.

25

A lo largo de la invención los “antidepresivos mixtos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina” se refieren a inhibidores selectivos útiles como medicamentos antidepresivos para el tratamiento de enfermedades tales como la depresión, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), las neuralgias crónicas y otros trastornos del estado de ánimo. Ejemplos incluyen entre otros milnacipran, duloxetina, levomilnacipran, sibutramina, venlafaxina (VLF) y desvenlafaxina.

35 “Depresión” se refiere a un trastorno del estado de ánimo, transitorio o permanente, caracterizado por sentimientos de abatimiento, infelicidad y culpabilidad, además de

provocar una incapacidad total o parcial para disfrutar de las cosas y de los acontecimientos de la vida cotidiana (anhedonia).

5 En otra realización la invención se refiere a la composición para el uso de la invención, donde el compuesto es milnacipran, duloxetina, levomilnacipran, sibutramina, venlafaxina (VLF) o desvenlafaxina, preferiblemente donde el compuesto es venlafaxina (VLF) o desvenlafaxina, y más preferiblemente donde el compuesto es venlafaxina (VLF),

10 En otra realización la invención se refiere a la composición para el uso de la invención, donde la proporción de ácido láctico y ácido glicólico es del 50% de ácido láctico y del 50% de ácido glicólico.

15 En otra realización la invención se refiere a la composición para el uso de la invención, donde el diámetro medio de la nanopartícula es de entre 100 a 500 nm, preferiblemente de 120 y 220 nm, y más preferiblemente de 190 nm.

20 En otra realización la invención se refiere a la composición para el uso de la invención, donde la nanopartícula es esférica.

En otra realización la invención se refiere a la composición para el uso de la invención, donde la nanopartícula tiene una carga eléctrica superficial negativa con un valor de entre -35 mV y -20 mV, y preferiblemente de -25 mV.

25 En otra realización la invención se refiere a la composición para el uso de la invención, donde la proporción de venlafaxina encapsulada en PLGA es de entre 9 y 15 % p/p.

30 En otra realización la invención se refiere al uso de la invención, donde el crioprotector es trealosa, dextrano, sorbitol, manitol, glucosa o polietilenglicol, y preferiblemente es trealosa.

35 En otra realización la invención se refiere a la composición para el uso de la invención, donde el PLGA está pegilado covalentemente con cadenas de PEG de peso molecular de entre 2.000 y 20.000 Da.

En otra realización la invención se refiere a la composición para el uso de la invención, caracterizado por que se administra en una dosis diaria durante 7 días, y preferiblemente por que se administra por vía intranasal en una dosis diaria durante 7 días.

- 5 Así pues, la composición de la invención permite acortar el tiempo de inducción del efecto antidepresivo de venlafaxina en un modelo animal de depresión.

Por tanto, las nanopartículas cargadas con venlafaxina de la presente invención son útiles para iniciar el efecto antidepresivo de manera temprana (7 días) mediante la
10 administración intranasal diaria durante 7 días.

La utilización de nanopartículas de PLGA cargadas con venlafaxina proporciona un inicio temprano de la acción comparada con la venlafaxina libre, y permite además la liberación lenta, controlada y sostenida del fármaco a medida que la partícula se
15 degrada y/o erosiona.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se
20 desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

25

FIG. 1. (A) Tamaño y distribución de tamaño de partículas de PLGA vacías y cargadas con venlafaxina. **(B)** Potencial zeta de partículas de PLGA vacías y cargadas con venlafaxina.

30 **FIG. 2. (A)** Diseño experimental utilizado para la inducción del modelo animal de depresión inducido por la exposición crónica a corticosterona y para el tratamiento. Los animales fueron expuestos durante 28 días a agua o a una solución con corticosterona a 30 µg/ml durante 15 días a continuación a 15 µg/ml durante 3 días y finalmente a 7,5 µg/ml durante los 10 días restantes. El tratamiento de los distintos grupos
35 experimentales incluidos fue administrado entre los días 21 y 28. El tratamiento correspondiente fue administrado una vez al día por vía intranasal (5 µl en cada una de

- las fosas nasales). Los test comportamentales se realizaron el día 29 y 30. **(B)** Efecto de la exposición a corticosterona durante los 28 días de tratamiento sobre el consumo hídrico. **(C)** Efecto de la exposición a corticosterona durante los 28 días de tratamiento sobre el consumo de comida. PBS: tampón fosfato salino (phosphate buffered saline);
- 5 VLX: venlafaxina 0,6075 mg/día; NANOS PGLA-blancas: nanopartículas de PGLA blancas; NANOs PGLA-VLX: Nanopartículas de PGLA cargadas con venlafaxina. Valores representados como media \pm EEM (n = 9-10), ANOVA de medidas repetidas seguida del test *post hoc* de Bonferroni: * $p < 0,05$.
- 10 **FIG. 3. (A)** Efecto de 7 días de administración por vía intranasal de los diversos compuestos farmacéuticos sobre la actividad locomotora en el test de campo abierto. Distancia total recorrida durante los 15 min del test, expresada en unidades arbitrarias (AU). **(B)** Efecto de 7 días de administración por vía intranasal de los diversos compuestos farmacéuticos sobre la anhedonia en el test de preferencia de sacarosa.
- 15 Se muestra la preferencia como porcentaje de solución con sacarosa al 1% consumida respecto al total de líquido ingerido durante las 8 horas de duración de la prueba. Valores representados como media \pm EEM (n = 8-9). ANOVA de dos vías y t-student no apareada con respecto al grupo PBS correspondiente: * $p < 0,05$.

20 EJEMPLOS

A continuación, se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

- 25 *Ejemplo 1. Síntesis y caracterización de nanopartículas poliméricas cargadas con venlafaxina.*

Las nanopartículas se elaboraron mediante un método modificado de evaporación del disolvente de una emulsión múltiple.

30

El tipo de PLGA (Evonik) empleado está compuesto por 50% de ácido glicólico y 50% de ácido láctico.

- La preparación implica la formación de una emulsión múltiple $W_1/O/W_2$ y para ello se
- 35 emplean las siguientes soluciones:

- Fase acuosa W₁: Solución acuosa de alcohol polivinílico (PVA) en agua Milli-Q a una concentración de 0,5 % p/v. Esta fase contendrá el fármaco antidepresivo a una concentración de 25% p/p. Dicha fase se filtra con un filtro de jeringa de 0,45 µm.

- Fase orgánica: Solución orgánica del copolímero de ácido láctico y glicólico (PLGA) R504H en acetato de etilo al 4% p/v.

- Fase acuosa W₂: Solución acuosa de PVA en agua MQ (0,5 % p/v). Filtrada con filtro de 0,45 µm.

El polímero se disolvió en 2 mL de acetato de etilo (4% p/v). Una vez disuelto, se
10 adicionó gota a gota 100 µL de la solución acuosa W₁ con 20 mg de fármaco (25% p/p) previamente disuelto bajo sonicación (50 W) durante 1 minuto formando la primera emulsión (O/W). A continuación, esta emulsión se adicionó gota a gota y de manera inmediata a 10 mL de la segunda fase acuosa (W₂), previamente colocada en frío para
15 evitar el sobrecalentamiento, en constante agitación (24.000 rpm), empleando un homogeneizador de alta velocidad Polytron® PT 2500E (Polytron, Montreal, Canadá) Una vez formada la emulsión múltiple (W₁/O/W₂), se mantiene 1 minuto más en agitación (24.000 rpm).

Seguidamente, la suspensión de partículas formada se traspasa a un vaso de
20 precipitados de 50 mL y se deja bajo agitación magnética (550 rpm) (Agitador magnético múltiple RT15, IKA®, Alemania) durante 2 h a temperatura ambiente en campana de extracción hasta la completa evaporación del disolvente orgánico.

Tras este proceso las nanopartículas se lavaron con agua milli-Q por triplicado (hasta
25 45 mL) y se recogieron mediante ultracentrifugación a 4°C, 30 min, 11.000 rpm, (Centrífuga Eppendorf 504R; Eppendorf AG, Hamburgo, Alemania).

Finalmente, el pellet recogido se resuspendió en 1 mL de una solución de trealosa
(VWR) al 5% p/v (proporción trealosa:polímero 1:1,5) y se almacenó a -20°C.

30 Para controlar el proceso de producción de las nanopartículas, se prepararon partículas vacías, sin fármaco, empleando los mismos métodos anteriormente descritos.

El tamaño y potencial zeta de las nanopartículas se midió mediante dispersión de luz
35 dinámica (DLS) (Zetasizer Nano Z, Malvern, Reino Unido). Para ello se tomó una

alícuota de 100 µL de la suspensión de las nanopartículas y se llevó a un volumen de 1 mL de agua miliQ para su análisis mediante DLS.

Las nanopartículas de PLGA mostraron un tamaño de partícula de $194,3 \pm 3,7$ nm (n=6),
5 y no mostraron diferencias significativas respecto a las partículas vacías $192,1 \pm 6,7$, como se observa en la Figura 1A.

La Figura 1B muestra la carga superficial de las nanopartículas cargadas y vacías. Como se observa, prácticamente no hay diferencias en los valores, Las partículas
10 mostraron un potencial negativo de $-26,5 \pm 0,5$ mV (n=6)

Ejemplo 2. Eficacia de Encapsulación y Capacidad de Carga de Fármaco.

La eficacia de encapsulación (EE%) y carga de fármaco de las partículas (CCF) se
15 determinó de manera indirecta, comparando de forma cuantitativa la cantidad de fármaco inicial y aquella cantidad de fármaco determinada en el primer sobrenadante (cantidad de fármaco no encapsulada).

La cantidad de fármaco en el sobrenadante se cuantificó mediante cromatografía de alta
20 resolución en fase reversa (RP-HPLC) en un equipo Hitachi LaChrom® Series D-7000 (Hitachi Ltd, Tokyo, Japón)) equipado con inyector automático (L-7200), una interfase D-7000 una bomba cuaternaria (modelo L-7100), y un detector UV-VIS DAD (modelo L-7455). Se utilizó una columna LiChroCART® 250-4 (LiChrospher®, 5 µm, 250 mm, RP-18, HPLC Cartridge, Merck Millipore. Massachusetts, EE.UU.) a $25 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ en
25 un horno (L-2350, LaChrom EliteR). Los datos fueron recolectados y analizados mediante el software HSM D-7000 LaChrom® software (Hitachi, Ltd).

Para la separación cromatográfica de la venlafaxina se utilizó una fase móvil compuesta por dos solventes:

- 30
- Solvente A: acetonitrilo
 - Solvente B: tampon fosfatos 20 mM (pH 3)

Los solventes se mantuvieron en una proporción de 75%:25% (A:B) a un flujo constante de 1,00 mL/min.

35 La longitud de onda se fijó a 225 nm y el volumen de inyección a 20 µL.

La eficacia de encapsulación (EE%) se determinó a partir de la siguiente relación:

$EE\% = (\text{cantidad de venlafaxina actual en las nanopartículas} / \text{cantidad de venlafaxina teórica en las nanopartículas}) \times 100$

5 La capacidad de carga (CC%) se determinó a partir de la siguiente relación:

$CC\% = (\text{masa de venlafaxina actual en las nanopartículas} / \text{masa de nanopartículas}) \times 100.$

Los resultados de eficacia de encapsulación mostraron que un 48% del fármaco añadido durante el proceso de preparación de las nanopartículas fue incluido en su interior. A partir de estos resultados se calculó la capacidad de carga.

Sabiendo que durante el proceso de lavado y recuperación de las partículas se pierde un 20% de masa de partículas y que se encapsula el 48% del fármaco inicialmente empleado, se procede a calcular la cantidad de partículas a emplear en los ensayos in vivo que se fijaron en función de la cantidad de venlafaxina diaria en humanos, su biodisponibilidad y el factor de conversión para dosis de humanos a ratas.

Ejemplo 3. Determinación de las propiedades antidepresivas in vivo de las nanopartículas.

Animales

Se utilizaron ratones de la cepa C57BL/6 de 10 semanas de edad al inicio de los experimentos (25-35 g), proporcionados por la unidad de experimentación animal de la Universidad de Cádiz. Los animales fueron mantenidos bajo condiciones estándar de estabulación (21°C, ciclo de luz-oscuridad de 12h, agua y comida "ad libitum"). Todos los experimentos se realizaron siguiendo las líneas éticas para el trabajo con animales de experimentación propuestas por la Federación Europea de Asociaciones del Animal de Laboratorio (FELASA).

Modelo de depresión inducido por la administración crónica de corticosterona

El modelo de depresión se indujo mediante la administración crónica (28 días) de corticosterona. La corticosterona es una hormona producida en las glándulas adrenales

en respuesta al estrés y los niveles plasmáticos se encuentran elevados en gran parte de los modelos animales de depresión en roedores.

La solución de corticosterona (pH 7,0-7,4) fue presentada a los animales en sustitución al agua de bebida durante los días. Los animales recibieron corticosterona equivalente a una dosis diaria de 6,6 mg/kg durante 15 días, seguido de 2,7mg/Kg durante 3 días y 1,1 mg/kg durante 10 días hasta el inicio de la evaluación comportamental. El tratamiento con venlafaxina o las nanopartículas de PGLA se inició el día 21 post-exposición de corticosterona y se mantuvo durante 7 días consecutivos hasta el inicio de la evaluación conductual. En la figura 2A se detallan los grupos experimentales incluidos, así como el diseño experimental seguido durante la inducción del modelo y la semana de tratamiento.

Para asegurar la correcta inducción del fenotipo depresivo, durante todo el experimento se monitorizó el peso y la ingesta (hídrica y de comida) de los animales. Los resultados obtenidos en las diversas medidas realizadas muestran que la administración de corticosterona induce un aumento significativo del consumo de hídrico (ANOVA de medidas repetidas: modelo $F_{(1,187)}= 13,16$, $p<0,001$; tiempo $F_{(11,187)}= 0,80$, $p>0,05$; interacción $F_{(11,187)} = 1,43$, $p>0,05$; Figura 2B) y un aumento de la ingesta de comida (ANOVA de medidas repetidas: modelo $F_{(1,203)}= 11,28$, $p<0,001$; tiempo $F_{(11,203)}= 5,47$, $p<0,001$; interacción $F_{(11,203)} = 0,55$, $p>0,05$; Figura 2C), siguiendo el patrón de cambio ya establecido previamente en dicho modelo de depresión (Zhao Y, Ma R, Shen J, Su H, Xing D, Du L (2008) A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections. *European journal of pharmacology* 581:113-120., Ferres-Coy A, Galofre M, Pilar-Cuellar F, Vidal R, Paz V, Ruiz-Bronchal E, Campa L, Pazos A, Caso JR, Leza JC, Alvarado G, Montefeltro A, Valdizan EM, Artigas F, Bortolozzi A (2016) Therapeutic antidepressant potential of a conjugated siRNA silencing the serotonin transporter after intranasal administration. *Molecular psychiatry* 21:328-338).

30 *Tratamiento farmacológico*

Para la administración de todos los compuestos farmacológicos, los animales fueron anestesiados con isoflurano (2%), colocados en posición de decúbito supino y se les administró 5 μ l del compuesto farmacéutico correspondiente en cada fosa nasal. Venlafaxina fue preparada en solución tampón fosfato salino (PBS) y administrada

diariamente a 0,6075 mg/día por vía intranasal, como control se administró a los animales una solución de PBS.

Evaluación del efecto conductual

5

El efecto conductual se evaluó 24 horas después de la última administración, mediante la realización de los siguientes test comportamentales en días consecutivos:

10 1. Test de campo abierto: Esta prueba permite la evaluación de la actividad locomotora de los animales en respuesta a un nuevo ambiente. Para ello, el animal se situó en el centro de una caja de plexiglás transparente (45x45x35 cm) donde podía moverse con libertad. Este test se realizó en una caja cuadrada abierta por la parte superior de iluminada indirectamente para evitar reflejos o sombras. Cualquier tipo de actividad motora fue registrada durante 15 minutos, la duración el test. La actividad locomotora fue valorada utilizando el sistema de captación y digitalización de imágenes conocido con el nombre de S.M.A.R.T (Spontaneous Motor Activity Recording and Tracking; PanLab S.L.). El fundamento de análisis que utiliza este software científico es el estudio de las variaciones que se producen en la superficie de la imagen captada. La distancia total recorrida se expresa mediante unidades arbitrarias fijadas por el propio sistema S.M.A.R.T.

15

20

Los resultados obtenidos en el test de campo abierto muestran que los tratamientos administrados no inducen cambios en la distancia total recorrida durante el test, ni en los animales controles ni en los animales previamente expuestos con corticosterona (ANOVA de dos vías: modelo $F_{(1,61)} = 2,31$, $p > 0,05$; tratamiento $F_{(3,61)} = 0,35$, $p > 0,05$; interacción $F_{(3,61)} = 0,03$, $p > 0,05$; Figura 3A). Estos resultados indican que el tratamiento con los compuestos testados no produce alteraciones en la actividad de los animales, excluyendo así la aparición de efectos adversos asociados a cambios en la actividad locomotora, como por ejemplo un efecto sedativo.

25

30

2. Evaluación anhedonia: Se realizó una prueba de preferencia de sacarosa, un paradigma que examina la preferencia de los animales por soluciones palatables, como es el agua enriquecida con sacarosa. La disminución del consumo y la indiferencia o menor preferencia por el agua azucarada es indicativo de anhedonia en roedores. Durante la prueba, los ratones tuvieron libre acceso a dos botellas durante 8 horas, una que contenía agua normal y otra que contenía agua con sacarosa al 1%. La posición de

35

las botellas en la jaula se cambió a las 4 horas. El consumo de agua y de agua con sacarosa fue registrado pesando las botellas al inicio y al término del test. La preferencia por el agua con sacarosa se calculó como el porcentaje de solución con sacarosa consumida respecto al total de líquido ingerido durante la prueba, mediante la la
5 siguiente fórmula: $[\text{Consumo de sacarosa (g)} / (\text{consumo de sacarosa (g)} + \text{consumo de agua (g)})] * 100$. Los resultados se expresan como el promedio +/- SEM.

Los resultados obtenidos en el test de preferencia de sacarosa ponen de manifiesto que el modelo de depresión inducido mediante la administración crónica de corticosterona
10 produce un fenotipo del tipo depresivo en los animales produciendo un efecto anhedónico en los animales y por tanto una disminución en la preferencia que muestran por el agua con sacarosa (ANOVA de dos vías: modelo $F_{(1,58)} = 4,46$, $p < 0,05$; tratamiento $F_{(3,58)} = 1,09$, $p > 0,05$; interacción $F_{(3,58)} = 1,78$, $p > 0,05$; Figura 3B). Además, como era de esperar el tratamiento de 7 días por vía intranasal con venlafaxina no produce cambios
15 en la preferencia de sacarosa de los animales controles, ni es capaz de revertir el fenotipo anhedónico de los animales expuestos a corticosterona. Sin embargo, el tratamiento con nanopartículas de PGLA cargadas con la misma dosis de venlafaxina es capaz de inducir un aumento en la preferencia de sacarosa en los animales sometidos a este modelo de depresión (t-student: $p < 0,05$), si bien no modifica la
20 preferencia en los animales controles. Además, se puede observar que las nanopartículas de PGLA blancas no producen ningún efecto sobre la preferencia de sacarosa ni en los animales controles ni en los expuestos a corticosterona.

Por tanto, los resultados obtenidos indican que 7 días de tratamiento por vía intranasal
25 con nanopartículas de PGLA cargadas con venlafaxina es suficiente para revertir el fenotipo anhedónico inducido por un modelo animal de depresión, mientras que el tratamiento con la misma dosis del fármaco libre, sin encapsular, no es capaz de inducir dicho efecto antidepresivo.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la depresión que comprende una nanopartícula de un compuesto antidepresivo mixto inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina encapsulada en un polímero de ácido poli-(láctico-co-glicólico) (PLGA) y un crioprotector, y donde el polímero PLGA tiene una proporción de ácido láctico y ácido glicólico es de entre el 10% de ácido láctico y 90% de ácido glicólico y el 90% de ácido láctico y 10% de ácido glicólico, caracterizado por que se administra por vía intranasal.
2. La composición según el uso de la reivindicación 1, donde el compuesto antidepresivo mixto inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina es milnacipran, duloxetina, levomilnacipran, sibutramina, venlafaxina (VLF) o desvenlafaxina.
3. La composición según el uso de la reivindicación 2, donde el compuesto antidepresivo mixto inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina es venlafaxina (VLF) o desvenlafaxina.
4. La composición según el uso de la reivindicación 3, donde el compuesto antidepresivo mixto inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina es venlafaxina (VLF).
5. La composición según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la proporción de ácido láctico y ácido glicólico es del 50% de ácido láctico y del 50% de ácido glicólico.
6. La composición según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el diámetro medio de la nanopartícula es de entre 100 y 500 nm.
7. La composición según el uso de según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la nanopartícula es esférica.
8. La composición según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la nanopartícula tiene una carga eléctrica superficial negativa con un valor de entre -35 mV y -20 mV.

9. La composición según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la proporción de venlafaxina encapsulada en PLGA es de entre 9 y 15 % p/p.
10. La composición según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el
5 crioprotector es trealosa, dextrano, sorbitol, manitol, glucosa o polietilenglicol
11. La composición según el uso de la reivindicación 10, donde el crioprotector es trealosa.
- 10 12. La composición según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el PLGA está pegilado covalentemente con cadenas de PEG de peso molecular de entre 2.000 y 20.000 Da.

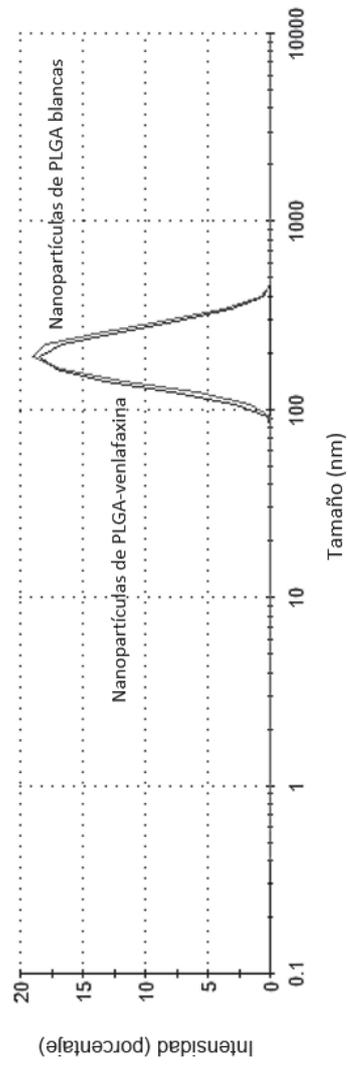


FIG 1(A)

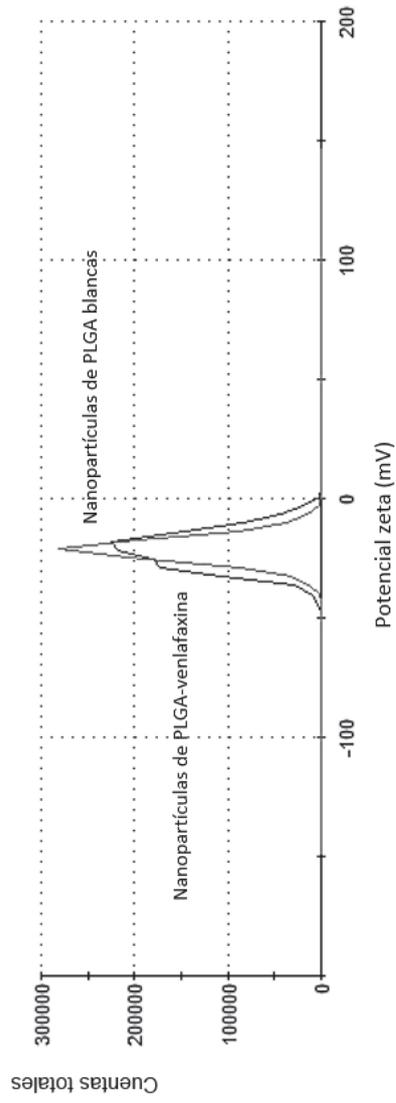


FIG. 1(B)

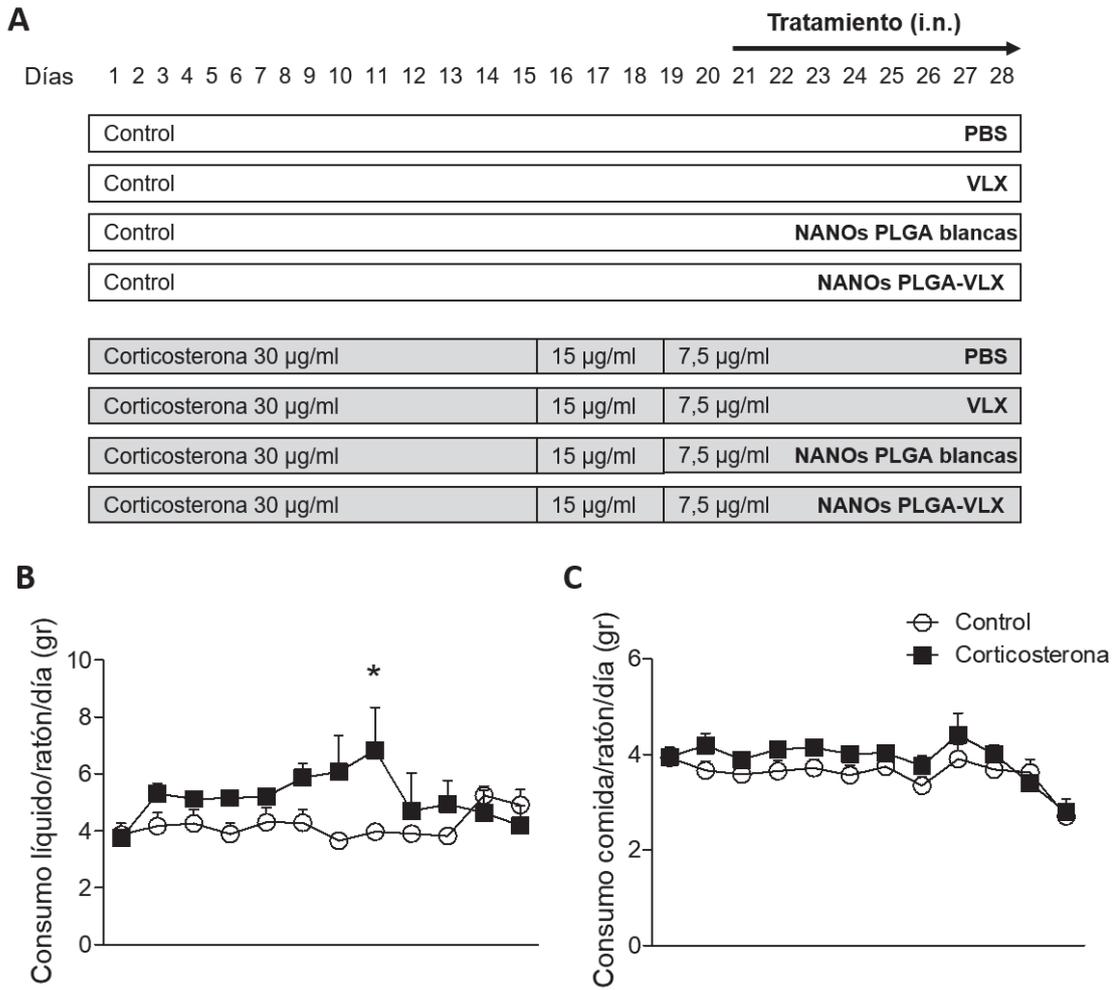


FIG. 2

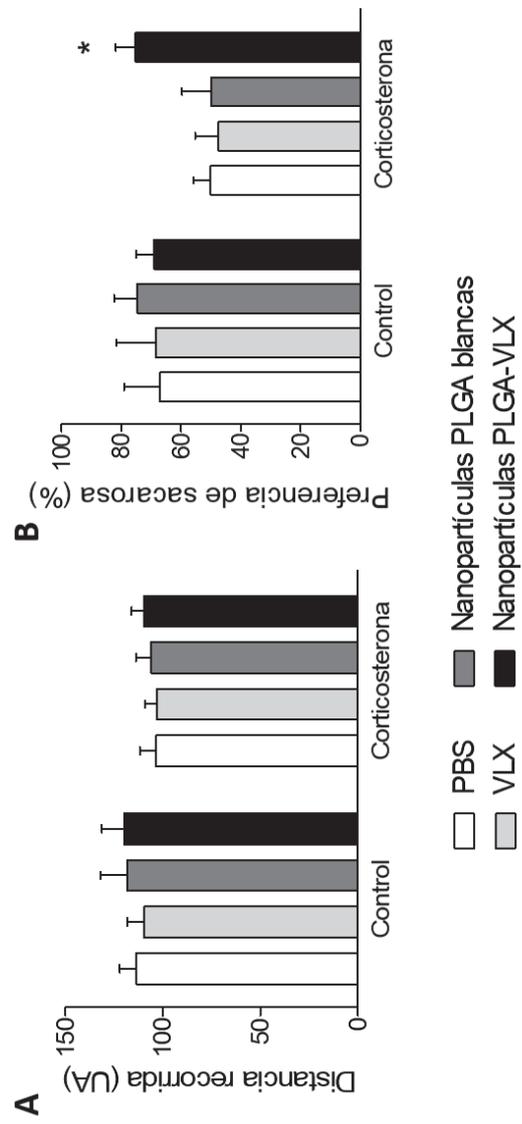


FIG. 3



- ②① N.º solicitud: 201930281
②② Fecha de presentación de la solicitud: 27.03.2019
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	HAQUE, SHADABUL <i>et al.</i> ; Venlafaxine loaded chitosan NPs for brain targeting: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation; Carbohydrate Polymers, Applied Science Publishers, LTD. Barking, GB., 20/02/2012, Vol. 89, Páginas 72 - 79, ISSN 0144-8617, <DOI: doi:10.1016/j.carbpol.2012.02.051>	1-12
Y	SEJU, U <i>et al.</i> ; Development and evaluation of olanzapine-loaded PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery and studies; Acta Biomaterialia, Elsevier, Amsterdam, NL. Kilian Kristopher; Moghe Prabhas, 25/07/2011, Vol. 7, Páginas 4169 - 4176, ISSN 1742-7061, <DOI: doi:10.1016/j.actbio.2011.07.025>	1-12
A	SHAH, B <i>et al.</i> ; Intranasal delivery of venlafaxine loaded nanostructured lipid carrier: Risk assessment and QbD based optimization; Journal of Drug Delivery Science and Technology Editions de Sante fra., 01/06/2016, Vol. 33, Páginas 37 - 50, ISSN 1773-2247 (print), <DOI: doi:10.1016/j.jddst.2016.03.008>	1-12
A	JAIN, SHILPA <i>et al.</i> ; Montmorillonite-PLGA nanocomposites as an oral extended drug delivery vehicle for venlafaxine hydrochloride; Applied Clay Science 99 (2014) 42-47.	1-12
A	KUMAR, AMRISH <i>et al.</i> ; Nasal-nanotechnology: revolution for efficient therapeutics delivery; Drug delivery England 2016, 30/11/2015, Vol. 23, Páginas 681 - 693, ISSN 1521-0464 (Electronic), <DOI: doi:10.3109/10717544.2014.920431 pubmed:24901207>	1-12
A	ES 2582287 A2 (UNIV SEVILLA [ES]; UNIV DE CÁDIZ [ES]; CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED (CIBER) [ES]) 12/09/2016, ejemplos.	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
26.09.2019

Examinador
N. Vera Gutierrez

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/137 (2006.01)

A61K9/51 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, REGISTRY, CAS, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NLP, XPESP, PATENW