



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①① Número de publicación: **2 196 978**

②① Número de solicitud: 200102435

⑤① Int. Cl.⁷: A61K 9/127

A61K 38/17

A61P 25/28

C07K 14/825

①②

SOLICITUD DE PATENTE

A1

②② Fecha de presentación: **26.10.2001**

④③ Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2003**

④③ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.12.2003

⑦① Solicitante/s: **UNIVERSITAT AUTONOMA
DE BARCELONA
08193 Bellaterra, Barcelona, ES
UNIVERSITY OF COPENHAGEN,
TRANSTECHNICS, S.L.**

⑦② Inventor/es: **Hidalgo Pareja, Juan;
González Duarte, Pilar;
González Enseñat, Pedro y
Penkowa, Milena**

⑦④ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

⑤④ Título: **Composición farmacéutica.**

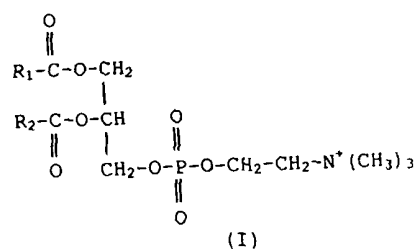
⑤⑦ Resumen:

Composición farmacéutica.

Comprende una dispersión de nanocorpúsculos en una solución acuosa como dispersante, presentando dichos nanocorpúsculos por lo menos una bicapa lipídica que comprende por lo menos una sal biliar o derivados de ésta y por lo menos un fosfolípido de fórmula general (I), donde R1 y R2, son iguales o diferentes entre sí, siendo generalmente restos alifáticos lineales con 12-22 átomos de carbono, pudiendo tener hasta 4 dobles enlaces cis, preferentemente hasta 3 dobles enlaces cis; presentando dichos nanocorpúsculos un diámetro medio inferior a 500 nm; e incluyendo en su interior metalotioneína.

El procedimiento de obtención comprende: a) preparar una disolución acuosa de por lo menos una sal biliar, o derivados de ésta, y la metalotioneína; b) preparar una disolución alcohólica del fosfolípido de fórmula general (I); c) homogeneizar conjuntamente ambas disoluciones.

La composición farmacéutica tiene aplicación como medicamento, especialmente en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neurológicas.



ES 2 196 978 A1

DESCRIPCION

Composición farmacéutica.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de una dispersión de vesículas lipídicas que contienen metalotioneína y que puede ser utilizada para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades en las que la captación de metales, la disminución del estrés oxidativo y la apoptosis o un incremento de la supervivencia celular, entre otras, sea una parte principal o accesoria de la terapia.

La presente invención también se refiere al procedimiento de obtención de dicha composición farmacéutica.

15 **Antecedentes de la invención**

Las metalotioneínas (MT) constituyen una familia de proteínas de bajo peso molecular (6-7 kDa) que deben su nombre al hecho de poseer una inusual abundancia de residuos de cisteína y de tener la capacidad de unir metales pesados, tales como Zn(II) y Cu(I). Estas proteínas suelen aislarse de los tejidos como zinc-MT.

De acuerdo con sus características estructurales, las MT se han subdividido en distintas familias. Las MT de mamífero están formadas por cuatro isoformas principales, denominadas MT-1 a MT-4. MT-1 y MT-2 se expresan en la mayoría de tejidos, incluyendo el cerebro, mientras que MT-3, también denominada factor inhibidor del crecimiento (growth inhibitory factor, GIF) debido a su efecto sobre neuronas de rata en cultivo primario, se expresa predominantemente en el sistema nervioso central. La MT-4 se expresa fundamentalmente en el epitelio escamoso estratificado.

Todas las isoformas de MT se han relacionado con funciones fisiológicas diversas, tales como el metabolismo de zinc y de cobre, la protección contra especies reactivas de oxígeno o la adaptación al estrés, entre otras. En el caso de MT-3, se ha sugerido su implicación en procesos de neuromodulación y en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Por otro lado, existen claros indicios de que las isoformas MT-1 y MT-2 podrían ser factores protectores importantes para el sistema nervioso central. Algunos trabajos indican que MT-1 y MT-2 se encuentran incrementadas en algunos trastornos neurodegenerativos humanos, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick y la esclerosis lateral amiotrófica. Asimismo, se ha observado que se produce un incremento significativo de MT-1 y MT-2 tras una lesión cerebral causada por estrés, criolesión, ataques inducidos por ácido caínico, NMDA, 6-aminonicotinamida e isquemia; así como por la expresión en animales transgénicos de citoquinas proinflamatorias. También se ha observado que la sobreexpresión de MT-1 en ratones transgénicos protege contra la isquemia cerebral focal suave y la reperusión, mientras que los ratones carentes de MT-1 y MT-2 muestran una respuesta inflamatoria alterada, un aumento del estrés oxidativo y de la apoptosis, y una capacidad de curación de heridas retardada tras una criolesión focal.

Así pues, la utilización de metalotioneína para el tratamiento de estas patologías parece ser una alternativa viable. Sin embargo, la utilización de la metalotioneína, por sí sola, no permite tratar adecuadamente estas patologías porque dicha proteína no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Por tanto, no existe todavía una solución viable y eficaz en el estado de la técnica que permita, a dicha proteína, atravesar dicha barrera.

La presente invención soluciona el problema técnico planteado utilizando una composición farmacéutica formada por vesículas lipídicas que comprenden metalotioneína y que pueden mejorar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de las metalotioneínas administradas por sí solas.

En este sentido, los liposomas constituyen una buena alternativa ya que, por su tamaño y características físico-químicas, estas estructuras circulan, penetran y difunden en los tejidos con gran eficacia, transportando, en su interior, el principio activo. Las características y propiedades de una formulación liposomal vienen determinadas por su composición, técnica de preparación, principio activo, etc., debiendo ajustarse los diferentes componentes para que se cumpla el objetivo deseado.

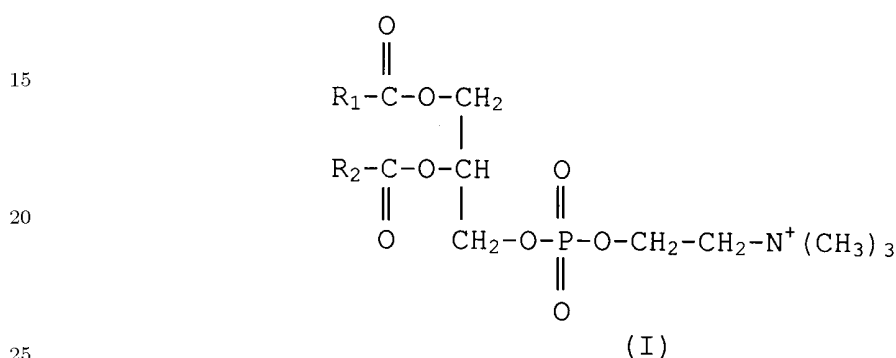
La presente invención también se refiere a la utilización de dicha composición para la fabricación

ES 2 196 978 A1

de un medicamento destinado al tratamiento de procesos inflamatorios, degenerativos e intoxicaciones o acúmulos de metales pesados y, en particular, enfermedades neurológicas en las que existe la necesidad de captar metales, disminuir el estrés oxidativo y la apoptosis, o incrementar la supervivencia celular.

5 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una dispersión de nanocorpúsculos en una solución acuosa como dispersante, presentando dichos nanocorpúsculos por lo menos una bicapa lipídica que comprende por lo menos una sal biliar o derivados de ésta y por lo menos un fosfolípido de fórmula general (I):



donde R_1 y R_2 , son iguales o diferentes entre sí, siendo generalmente restos alifáticos lineales con 12-22 átomos de carbono, pudiendo tener hasta 4 dobles enlaces cis, preferentemente hasta 3 dobles enlaces cis;

presentando dichos nanocorpúsculos un diámetro medio inferior a 500 nm; e incluyendo en su interior metalotioneína.

Preferiblemente, el diámetro medio de cada nanocorpúsculo es inferior a 250 nm. De esta manera, se mejora la difusión de la composición farmacéutica a través del tejido.

En la presente invención por el término “nanocorpúsculos” se entiende nanopartículas, elementos micelares, sustancias convertibles en micelas (reversibles), liposomas (uni- oligo- o multilamelares) y nanocoloides, de un diámetro medio inferior a los 500 nm, preferentemente inferior a 250 nm, con desviaciones estándar del orden del 30 %.

En una realización preferida de la presente invención, la metalotioneína se encuentra en una concentración de 1 mg a 100 mg por litro de composición preparada.

En la presente invención por el término “metalotioneína” se entiende una metalotioneína formada por una o más de las isoformas y/o subisoformas de la proteína, tanto nativa como recombinante, con toda o parte de la secuencia de aminoácidos, con secuencia normal o mutada, así como sus derivados de origen natural, sintético o semisintético y mezclas de los mismos.

Las proteínas metalotioneína comprendidas en los nanocorpúsculos pueden presentar un contenido metálico diferente. De la misma manera, estas proteínas se pueden aislar a partir de cualquier organismo.

En la presente invención, se entiende por “dispersante” una solución acuosa que comprende agua, aunque no se excluye la adición de electrolitos tales como sales (por ejemplo de NaCl), tampones, etc.

Preferiblemente, en la presente invención el dispersante de la composición es agua.

Por otro lado la sal, o sales, biliares se seleccionan de entre el grupo formado por colato sódico, desoxicolato sódico, glicocolato sódico, taurocolato sódico, taurodesoxicolato sódico, ursocolato sódico y quenoxicolato sódico.

En una realización preferida de la invención, la composición incluye un codisolvente o codispersante, siendo, preferiblemente, un alcohol farmacéuticamente aceptable y más preferiblemente etanol.

ES 2 196 978 A1

Ventajosamente, en la presente invención, la proporción de alcohol /fosfolípido está comprendida entre 0,5/1 y 3/1, siendo, preferentemente, dicha proporción de 1/1, en volumen/peso.

En un aspecto preferible de la presente invención, el fosfolípido es lecitina de soja.

Ventajosamente, en la composición de la invención, la concentración de fosfolípido está comprendida entre 0,03 g y 200 g por litro de composición, preferentemente entre 1 g y 100 g de por litro de composición.

En una realización preferida de la presente invención, la relación molar de fosfolípido/sal biliar está comprendida entre 2 y 10, más preferentemente entre 3 y 5.

En otra realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica puede comprender, por lo menos, un aditivo, un coadyuvante convencional y/o sus mezclas, ejemplos de los cuales son los agentes destinados a proporcionar isotonicidad, los antioxidantes, los tampones, los tensioactivos o cotensioactivos tales como polisorbatos o ácidos grasos libres, los agentes espesantes, los conservantes, etc.

Sorprendentemente, la composición de la presente invención muestra una gran capacidad de difusión de las vesículas a través de los tejidos y una gran facilidad para cruzar barreras (como por ejemplo la barrera hematoencefálica), por lo que puede ser utilizada para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neurológicas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, meningitis vírica y bacteriana, encefalopatía espongiiforme y encefalopatía del SIDA.

Asimismo, la composición de la presente invención puede utilizarse para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de cualquier patología neurológica en la que se produzca una respuesta inflamatoria asociada y producción de radicales libres (estrés oxidativo), así como de las lesiones producidas tras accidentes traumáticos.

Por otra parte, dicha composición podría ser utilizada para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades neurológicas en las que tenga lugar una acumulación de metales tipo cobre, como la enfermedad de Wilson o la enfermedad de Menkes, o en el caso de producirse una intoxicación por metales como Cu, Cd, Zn, Pb, etc.

También puede utilizarse la composición de la presente invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades de tejidos periféricos en las que sea necesaria, en la terapia principal o accesoria, la captación de metales, la disminución del estrés oxidativo y la apoptosis, o un incremento de la supervivencia celular, como por ej. en aquéllos que se produzca una respuesta inflamatoria, como la artritis, así como estrés oxidativo, como las lesiones de reperfusión, lesiones post-traumáticas o acumulación de metales.

Asimismo, la presente invención también se refiere a un procedimiento para la obtención de una composición según se ha definido anteriormente, que comprende las siguientes etapas:

- a) preparar una solución acuosa de por lo menos una sal biliar o derivados de ésta y la metalotioneína.
- b) preparar una solución alcohólica del fosfolípido de fórmula general (I);
- c) homogeneizar conjuntamente ambas soluciones.

Ventajosamente, en el procedimiento de la invención, posteriormente a cada una de las etapas y/o al final del procedimiento, se puede llevar a cabo una etapa adicional de dilución, adicionando, al menos, un aditivo, un coadyuvante, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o sus mezclas.

Por tanto, con el procedimiento de la presente invención se puede obtener una composición con una concentración de cada uno de los componentes (fosfolípido, sal o sales biliares, etc) idónea para su administración, o puede obtenerse una composición que requiera de la etapa adicional posterior de dilución (adicionando al menos un aditivo, un coadyuvante o un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o sus mezclas), de tal manera que se disponga de una composición farmacéutica final idónea para su administración.

Preferiblemente, la etapa de dilución se lleva a cabo mediante la adición de agua.

En una realización preferida del procedimiento de la invención, dicho procedimiento comprende, posteriormente a cada una de las etapas y/o al final del procedimiento, por lo menos una etapa de filtración, siendo dicha etapa de filtración, preferiblemente, una esterilfiltración.

5 La composición de la presente invención puede administrarse por vía parenteral, oral, intravenosa, etc, y, de manera más general, pueden utilizarse todas las formas galénicas que por su propia naturaleza o por sus componentes no impidan o limiten inadecuadamente la liberación de la metalotioneína en la zona a tratar.

10 *Propiedades farmacológicas*

Al administrar la composición de la presente invención a ratones, no se observaron signos de toxicidad clásicos como pérdida de peso o descenso de la ingesta. La composición ha sido significativamente protectora en un modelo de lesión del cerebro (criolesión de la corteza), limitando la respuesta inflamatoria, disminuyendo el estrés oxidativo, y disminuyendo de forma drástica la muerte celular (principalmente neuronal), incluida la causada por apoptosis. En consecuencia, la lesión ha sido inferior y la regeneración de la zona afectada muy superior.

Es interesante que la composición de la invención haya sido efectiva también en el transporte de la metalotioneína a través de la barrera hematoencefálica, ya que en animales no lesionados, con una barrera intacta, hemos podido detectar la metalotioneína por inmunohistoquímica en el sistema nervioso central. Esto no ocurre si se inyecta la metalotioneína sola (no encapsulada en liposomas).

Estos resultados demuestran la gran capacidad de difusión que tiene la composición de la presente invención en los tejidos, por lo que dicha composición puede ser utilizada para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de patologías cerebrales en las que la barrera hematoencefálica no esté alterada.

Al mismo tiempo, dicha composición puede utilizarse para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de patologías de tejidos periféricos, donde tendrá efectos y ventajas similares, es decir, antiinflamatorios, antioxidantes y antiapoptóticos, a los observados en el cerebro. También sería muy efectiva para captar metales pesados como el Cd, Cu, Hg, Pb y otros, además del Zn.

A continuación se incluyen, a modo de ejemplo no limitativo de la invención, los siguientes ejemplos.

35 **Ejemplos**

Otras características y ventajas de la invención resultarán más evidentes del complemento de descripción que sigue, que tiene un carácter meramente ejemplificativo y en forma alguna limitativo. Este complemento de descripción se dará con referencia a las formas actualmente preferidas de realización de la invención.

Ejemplo 1

45 *Obtención de una preparación de metalotioneína encapsulada en liposomas*

1.1. *Preparación y caracterización de la metalotioneína (MT)*

Se prepara una solución de concentración conocida de proteína MT (de marca comercial Sigma) bajo atmósfera controlada de gas inerte (Ar o N₂), se ajusta el pH de la solución al valor deseado con una solución tampón adecuada (pH 7-8 para holo-MT y pH menor a 3 para apo-MT) y se comprueba su contenido en S, Zn y Cd por ICP-AES y el grado de oxidación de la proteína (método de Ellman).

La forma correspondiente, holo-MT o apo-MT, se caracteriza mediante espectroscopia UV-visible, 55 dicroísmo circular (DC) y espectroscopia de masas con ionización por electrospray (ESI MS).

Además, en el caso de tener la holo-MT, se determina el peso molecular de la forma apo-MT acidificando una fracción de la solución anterior y registrando su espectro de masas por ESI MS.

60 1.2. *Encapsulación de MT en liposomas*

a) Se disuelven 30 g de lecitina en 30 ml de etanol al 96%.

- b) Se disuelven 4,40 g de colato sódico en 220 ml de agua. A esta disolución se le adiciona 20 ml de solución acuosa que contiene 1 mg de MT/ml.

Las disoluciones obtenidas en a) y b) se mezclan con una batidora de baja cizalladura y posteriormente se someten a esterilfiltrado o filtrado con esterilización simultánea, obteniéndose una dispersión fina que se diluye a la concentración deseada de administración. La dilución previa o, directamente, la dilución final pueden realizarse antes del esterilfiltrado con la finalidad de facilitar dicho proceso.

1.3. Determinación de la fracción de MT encapsulada en el liposoma

Para determinar la cantidad de MT, ya sea en forma apo- o holo-MT, que se encuentra en la fase lipídica del liposoma, se toma una fracción de la solución homogénea de MT encapsulada en los liposomas y se separan las dos fases, acuosa y lipídica, mediante ultracentrifugación en filtros adecuados, de acuerdo con el peso molecular de la proteína (MWC0). Se analiza una fracción de cada una de las fases separadas y se determina el contenido mediante ICP-AES (S, Zn y Cd).

Ejemplo 2

Efecto de la administración de metalotioneína (MT) encapsulada

Se trataron varios grupos de ratones con MT encapsulada suministrándoles una dosis de 15 μg /ratón (peso = 22-24 gr. por ratón), diariamente, durante 3 ó 7 días, subcutáneamente, y tanto en ratones control como en ratones que habían sido sometidos a una criolesión de la corteza. La criolesión se realizó anestesiando a los animales con ketamina/xilacina (100/10 mg/kg, ip), para, posteriormente, abrir la piel con un bisturí y aplicar la barrita de hielo seco sobre el cráneo durante 60 segundos; inmediatamente después se aplicó povidona yodada y se suturó la piel. Los animales se sacrificaron a diversos tiempos mediante una dosis de anestesia de 100 mg/kg Brietal (Methohexital 10 mg/ml, Eli Lilly) previo a la perfusión del corazón con 4% paraformaldehído para la fijación del cerebro y otros órganos.

La respuesta de la zona circundante de la corteza lesionada se analizó mediante el análisis de la reactividad astrocitaria (inmunotinción para GFAP), reclutamiento y activación de macrófagos (tinción para lectina), reclutamiento de linfocitos T (inmunotinción para CD3), estrés oxidativo (inmunotinción para proteínas nitriladas en residuos Tyr, y para malondialdehído) y apoptosis (técnica TUNEL). También analizamos los niveles de MT mediante inmunohistoquímica.

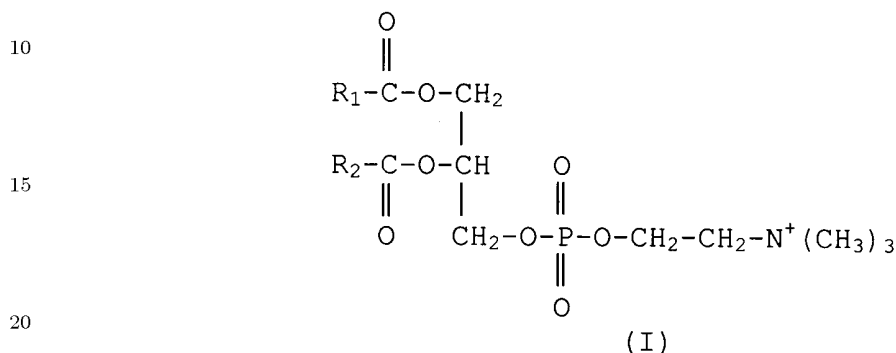
La astrocitosis se vio significativamente incrementada por la composición. Por otro lado, el reclutamiento de macrófagos y linfocitos T en la zona lesionada se redujo drásticamente por el tratamiento con nuestra composición de liposoma-MT (quedando en un 20-30% del de los ratones tratados sólo con el liposoma vacío -sin MT-). Un descenso similar se observó en el daño oxidativo y en la apoptosis de la corteza circundante de la lesión.

Estos resultados demuestran un potente efecto inhibitor del liposoma-MT sobre la respuesta inflamatoria en el cerebro, y un claro efecto protector al disminuir el daño oxidativo y la muerte celular (principalmente neuronal, pero también afectando a otros tipos celulares). De la misma manera se demuestra que la MT administrada como liposoma-MT llega con efectividad al espacio extracelular en el cerebro, ya que se detectaron niveles incrementados de MT no sólo en la zona criolesionada (tal y como se esperaba, al romperse la citoarquitectura normal, abrirse la barrera hematoencefálica por la rotura masiva de vasos sanguíneos, etc) sino también en muchos otros lugares del cerebro con una barrera intacta, lo cual no se observa en animales a los que se les ha inyectado MT sin liposomas.

Si bien la invención se ha descrito específicamente por medio de sus formas de ejecución contempladas ahora, los entendidos en la materia comprenderán que ello no tiene finalidades limitativas puesto que la invención sólo debe considerarse limitada por el tenor de las siguientes reivindicaciones, entendidas en su sentido más amplio, que cubre los equivalentes técnicos de los elementos y de las disposiciones que en aquéllas se especifican.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica **caracterizada** por el hecho de que comprende una dispersión de nanocorpúsculos en una solución acuosa como dispersante, *presentando dichos nanocorpúsculos* por lo menos una bicapa lipídica que comprende por lo menos una sal biliar o derivados de ésta y por lo menos un fosfolípido de fórmula general (I):



donde R₁ y R₂, son iguales o diferentes entre sí, siendo generalmente restos alifáticos lineales con 12-22 átomos de carbono, pudiendo tener hasta 4 dobles enlaces cis, preferentemente hasta 3 dobles enlaces cis;

25 *presentando* dichos nanocorpúsculos un diámetro medio inferior a 500 nm; e incluyendo en su interior metalotioneína.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que cada corpúsculo tiene un tamaño medio inferior a 250 nm.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que la metalotioneína se encuentra en una concentración de entre 1 mg a 100 mg por Litro de composición preparada.

35 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que el dispersante es agua.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que comprende además un codispersante o codisolvente.

40 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, **caracterizada** por el hecho de que dicho codispersante o codisolvente es un alcohol farmacéuticamente aceptable.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, **caracterizada** por el hecho de que dicho codispersante o codisolvente es etanol.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que dicha sal biliar se , selecciona del grupo formado por colato sódico, desoxicolato sódico, glicolato sódico, taurocolato sódico, taurodesoxicolato sódico, ursocolato sódico y quenoxicolato sódico, o derivados de éstos.

50 9. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 y 6 ó 7, **caracterizada** por el hecho de que la proporción de alcohol/fosfolípido está comprendida entre 0,5/1 y 3/1 en volumen/peso.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, **caracterizada** por el hecho de que dicha proporción de alcohol/fosfolípido es 1/1 en volumen/peso.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que el fosfolípido es lecitina de soja.

60 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que la concentración de fosfolípido está comprendida entre 0,03 g y 200 g por litro de composición.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, **caracterizada** por el hecho de que dicha

concentración de fosfolípido está comprendida entre 1 g y 100 g por litro de composición.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que la relación molar de fosfolípido/sal biliar está comprendida entre 2 y 10.

15 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, **caracterizada** por el hecho de que dicha relación molar de fosfolípido/sal biliar está comprendida entre 3 y 5.

16. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por el hecho de que comprende al menos un aditivo, un coadyuvante y/o mezclas de los mismos.

17. Procedimiento de obtención de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que comprende las siguientes etapas:

- 15 a) preparar una disolución acuosa por lo menos una sal biliar o derivados de ésta y la metalotioneína.
b) preparar una disolución alcohólica del fosfolípido de fórmula general (I).
c) homogeneizar conjuntamente ambas disoluciones.

20 18. Procedimiento según la reivindicación 17, **caracterizado** por el hecho de que comprende, posteriormente a cada una de las etapas y/o al final del procedimiento, por lo menos una etapa de filtración.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, **caracterizado** por el hecho de que dicha etapa de filtración es una esterilfiltración.

25 20. Procedimiento según la reivindicación 17, **caracterizado** por el hecho de que comprende, posteriormente a cada una de las etapas y/o al final del procedimiento, una etapa de dilución.

30 21. Procedimiento según la reivindicación 20, **caracterizado** por el hecho de que dicha etapa de dilución se lleva a cabo mediante la adición de al menos un aditivo, un coadyuvante, un excipiente farmacológicamente aceptable y/o mezclas de los mismos.

35 22. Procedimiento según la reivindicación 21, **caracterizado** por el hecho de que dicha etapa de dilución se lleva a cabo mediante la adición de agua.

23. Composición farmacéutica que comprende una dispersión de nanocorpúsculos en una solución acuosa como dispersante, tal y como se describe en la reivindicación 1, para utilizar como medicamento.

40 24. Utilización de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neurológicas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, meningitis vírica y bacteriana, encefalopatía espongiiforme y encefalopatía del SIDA.

45 25. Utilización de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de patologías neurológicas en las que se produzca una respuesta inflamatoria asociada y una producción de radicales libres (estrés oxidativo), o de las lesiones producidas tras accidentes traumáticos.

50 26. Utilización de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades neurológicas en las que tenga lugar una acumulación de metales tipo cobre o en el caso de producirse una intoxicación por metales.

55 27. Utilización de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades no neurológicas en las que la captación de metales pesados, la disminución del estrés oxidativo y la apoptosis, o incremento de la supervivencia celular sea parte principal o accesoria de su terapia.

60



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 196 978

② N.º solicitud: 200102435

③ Fecha de presentación de la solicitud: **26.10.2001**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl. 7: A61K 9/127, 38/17, A61P 25/28, C07K 14/825

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2133150 T (RHONE-POULENC RORER GMBH) 01.09.1999, todo el documento.	1-27
A	WO 0038654 A (VALLEE, B.) 06.07.2000, todo el documento.	1,24-27
A	WO 9318750 A (MATSUMURA, K.) 30.09.1993, reivindicación 29.	1

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 n.º:

Fecha de realización del informe

30.10.2003

Examinador

N. Vera Gutiérrez

Página

1/1