

## Descripción de Producto

Levagen® y Levagen™+

Ácido palmitoil etanolamida (PEA) de alta calidad



\* sólo es soluble Levagen™+

El PEA se produce como un mecanismo de respuesta y reparación biológico.

### IMPORTANCIA Y ACCIÓN DE LOS RECEPTORES CANNABINOIDES

Los receptores cannabinoides son estructuras proteicas transmembrana localizadas en las membranas celulares de diferentes tejidos del cuerpo y forman parte del sistema endocannabinoide que participa en diferentes procesos fisiológicos que incluyen el control del apetito, la sensación al dolor, el humor y la memoria.

El término receptor cannabinoide deriva porque estos receptores son estimulados por los componentes del cáñamo (*Cannabis sativa*), en concreto el CBD o cannabidiol y el THC o tetrahidrocannabidiol, ya sean naturales o sintéticos. No obstante, los receptores cannabinoides también son activados por moléculas denominadas endocannabinoides producidas por nuestro organismo como el PEA.

Los dos receptores cannabinoides (CB) más conocidos y estudiados son el CB1 y el CB2. El receptor CB1 se localiza en el sistema nervioso central (SNC), pulmones, hígado y riñones, mientras que el receptor CB2 se localiza en el sistema inmunitario (macrófagos, neutrófilos, monocitos, linfocitos B y T y las células de microglia del cerebro) y en células hematopoyéticas o formadoras de sangre.

Recientemente, se ha evidenciado la presencia de otro receptor, el GPR55, localizado en las células de los endotelios y en el SNC.

### Función del sistema endocannabinoide

La función principal del sistema endocannabinoide es la regulación de la homeostasis del cuerpo. En este sentido el sistema endocannabinoide tiene un papel destacado en los procesos de memoria, comportamiento, adicción, metabolismo, dolor y neuroprotección.

El sistema endocannabinoide interacciona con múltiples neurotransmisores, como la acetilcolina, dopamina, GABA, histamina, serotonina, glutamato, norepinefrina, prostaglandinas y péptidos opiáceos.

La presencia de los receptores CB1 y CB2 en los órganos implicados en la absorción de nutrientes, ingesta y equilibrio de energía a nivel del: tracto intestinal, hígado, bazo, musculatura esquelética y adipocitos explica la acción terapéutica de los cannabinoides sobre la regulación del equilibrio energético.

Por ejemplo, la activación de los receptores CB1 y CB2 a nivel periférico ejercida por el  $\Delta^9$ -THC produce la absorción rápida de glucosa y su transformación en grasa en los adipocitos, aumentando la sensación de hambre.

Una de las funciones de los receptores CB en el sistema inmunitario es la modulación de la liberación de las citoquinas, responsables de la inflamación y regulación del sistema inmunitario. Puesto que los compuestos que activan

INFORMACIÓN DE USO EXCLUSIVAMENTE PARA EL PROFESIONAL Ver.: 1-25042019

**MUY IMPORTANTE:** Para utilizar la marca comercial y / o el logotipo del ingrediente, **es obligatorio firmar un acuerdo de co-branding**, así como enviar el diseño del envase y el material de marketing para ser aprobado por el propietario de la marca. El uso indebido o no autorizado de la marca o el incumplimiento del contrato llevará a cabo las acciones legales correspondientes.

selectivamente los receptores CB2 no causan efectos psicológicos, la búsqueda de este tipo de compuestos se está convirtiendo en el blanco de la investigación de las aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides, por ejemplo como analgésico, antiinflamatorio y antineoplásico.

## EL PEA Y SU REGULACIÓN DEL DOLOR POR ACCIÓN SOBRE LOS RECEPTORES CB

El PEA es una amida del ácido palmítico, un ácido graso saturado, que actúa como agonista endógeno del receptor endocannabinoide. El PEA se considera un ingrediente alimentario que se puede aislar de la soja, cacahuetes y yema de huevo, pero también se sabe que el PEA es producido de forma natural en los tejidos de los mamíferos.

El PEA se produce como un mecanismo de respuesta y reparación biológico, potenciando sus acciones en los receptores cannabinoides CB1, CB2 y GPR55 y en los canales TRPV11.

Dada la acción agonista del PEA sobre los receptores endocannabinoides, se utiliza para tratar el dolor articular y la inflamación deportiva, pero también puede contribuir a la relajación y la tranquilidad que conducen a una buena calidad de sueño.

## INTRODUCCIÓN A LEVAGEN®

**Levagen®** es la marca comercial de GENCOR PACIFIC del ácido palmitoil etanolamida (PEA) de alta calidad.

A partir de la información pre-clínica y clínica sobre el PEA, así como del estudio clínico realizado con **Levagen®**, éste se recomienda para personas con síntomas normales de artrosis de leve a moderada por:

- Apoyar la función articular.
- Reducir la rigidez articular.
- Proporcionar comodidad en las articulaciones.

### Evidencia clínica

Se realizó un estudio clínico a doble ciego, aleatorio y controlado respecto a placebo para demostrar la seguridad y eficacia de **Levagen®** en el tratamiento de los síntomas de la artritis de leve a moderada.

Numerosos estudios preclínicos han demostrado la capacidad del PEA para reducir la inflamación y dolor inducidos por diversos estímulos agudos. Esta acción antiinflamatoria y analgésica del PEA es dependiente de la dosis y se ha confirmado en modelos de inflamación crónica y dolor crónico o neuropático. En estos modelos, el tratamiento crónico con el PEA produjo las siguientes acciones:

- Redujo el dolor.
- Preservó la morfología nerviosa periférica.
- Redujo el edema endoneural.
- Disminuyó la activación de los mastocitos.
- Redujo la producción de mediadores proinflamatorios en la lesión.

Tomados en conjunto estos resultados experimentales, se puede concluir que la regulación de la inflamación persistente que hace el PEA, se lleva a cabo sobre las alteraciones tisulares nerviosas responsables del dolor, es decir, actúa como agente modificador de la enfermedad.

En los últimos años, diferentes estudios clínicos han confirmado las propiedades antiálgicas (alivio del dolor) del PEA en diferentes situaciones de dolor crónico y/o dolor neuropático.

En el estudio participaron 120 pacientes distribuidos en los siguientes tres grupos:

- Grupo placebo: 40 pacientes recibieron el placebo.
- Grupo dosis baja **Levagen®**: 40 pacientes recibieron 300 mg de **Levagen®** al día
- Grupo dosis alta **Levagen®**: 40 pacientes recibieron 600 mg de **Levagen®** al día

La dosis de 300 mg se dosificó a razón de 150 mg por la mañana y 150 mg por la noche, mientras que la de 600 mg se administró 300 mg por la mañana y 300 mg por la noche. El placebo se administró una vez por la mañana y otra por la noche.

La duración del estudio fue de 8 semanas, al término de las cuales 111 de los 120 participantes completaron el estudio.

INFORMACIÓN DE USO EXCLUSIVAMENTE PARA EL PROFESIONAL Ver.: 1-25042019

**MUY IMPORTANTE:** Para utilizar la marca comercial y / o el logotipo del ingrediente, **es obligatorio firmar un acuerdo de co-branding**, así como enviar el diseño del envase y el material de marketing para ser aprobado por el propietario de la marca. El uso indebido o no autorizado de la marca o el incumplimiento del contrato llevará a cabo las acciones legales correspondientes.

Los resultados demostraron que tanto la dosis de 300 como la de 600 mg de **Levagen®** tuvieron un efecto estadísticamente positivo sobre la reducción de los síntomas asociados a la artritis respecto al placebo, que se manifestaron en:

- Reducción de la puntuación total en la escala WOMAC del dolor.
- Reducción en el subdominio del dolor.
- Reducción en el subdominio de la rigidez de las articulaciones.
- Reducción en el subdominio de descenso de funcionalidad.

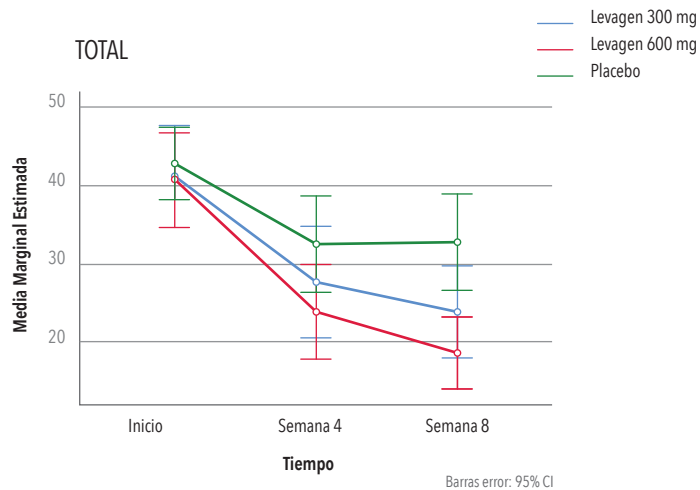


Figura 1. Escala WOMAC total por grupo de tratamiento.

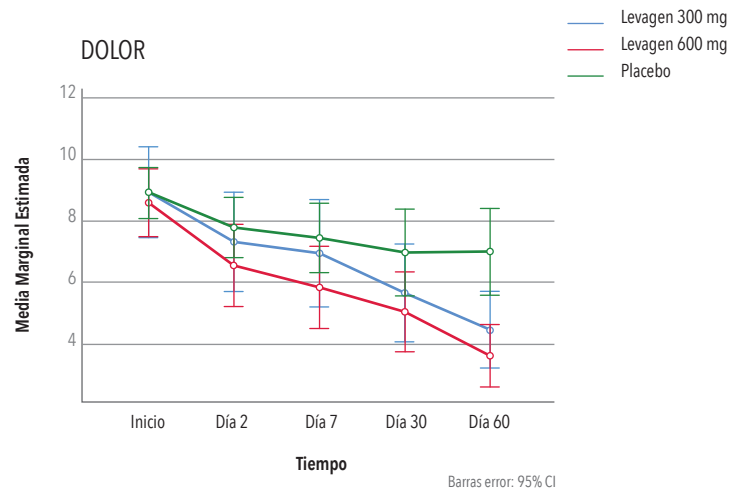


Figura 2. Escala WOMAC de dolor por grupo de tratamiento.

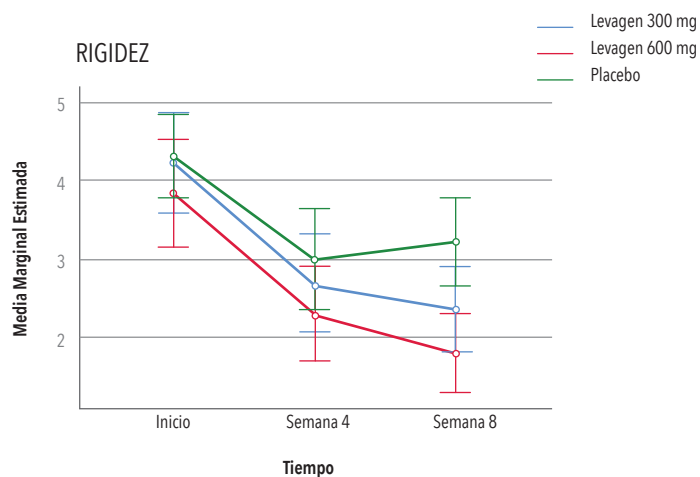


Figura 3. Escala WOMAC de rigidez por grupo de tratamiento.

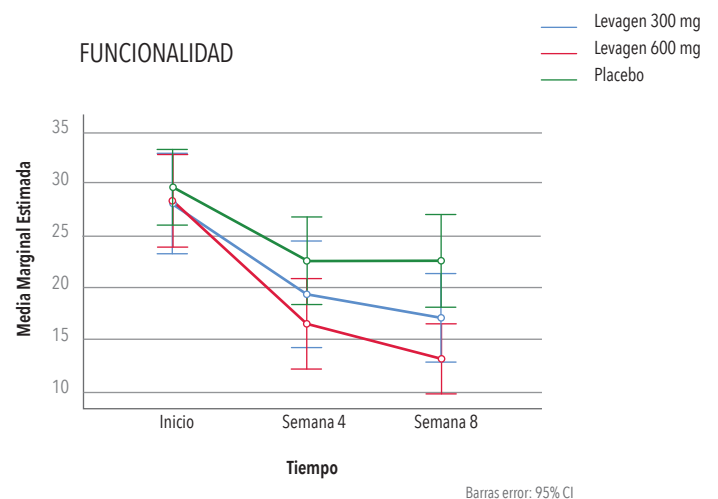


Figura 4. Escala WOMAC de funcionalidad por grupo de tratamiento.

INFORMACIÓN DE USO EXCLUSIVAMENTE PARA EL PROFESIONAL Ver.: 1-25042019

**MUY IMPORTANTE:** Para utilizar la marca comercial y / o el logotipo del ingrediente, **es obligatorio firmar un acuerdo de co-branding**, así como enviar el diseño del envase y el material de marketing para ser aprobado por el propietario de la marca. El uso indebido o no autorizado de la marca o el incumplimiento del contrato llevará a cabo las acciones legales correspondientes.

## INTRODUCCIÓN AL LEVAGEN+™

*Levagen dispersable en agua fría (CWD) mediante tecnología LipiSpense®*

**Levagen+™** consiste en el PEA tratado con la tecnología **LipiSpense®**, desarrollada por Pharmako Biotechnologies (Australia), que hace que el polvo sea dispersable en agua fría.

**Levagen+™** se ha diseñado específicamente para aumentar la biodisponibilidad del PEA, ya que éste es una sustancia lipófila insoluble en agua. De esta forma, la tecnología LipiSpense® mejora las propiedades físico-químicas del PEA.

En ambientes acuosos (como el estómago), el diseño específico de las partículas de **Levagen+™** hace que éstas se dispersen libremente, lo que se traduce en una mayor biodisponibilidad.

La tecnología LipiSpense®, al contrario que otros métodos de microencapsulación o liposomación de sustancias lipídicas, hace que **Levagen+™** contenga más de un 90% de PEA y menos de un 10% de excipiente, constituyendo la presentación que suministra la mayor cantidad de PEA en una formulación dispersable en agua.

El tamaño de las partículas se controlan mediante el análisis de la dispersión dinámica de la luz (DLS) y el oscurecimiento de luz láser.

Con **Levagen+™** se han realizado dos ensayos, uno sobre la farmacodinámica del producto y un ensayo clínico.

### 1. Estudio farmacodinámico

Se llevó a cabo un estudio clínico paralelo a doble ciego para evaluar la captación y biodisponibilidad del PEA durante un período de 24 horas. El objetivo de este ensayo fue determinar si el uso de la tecnología LipiSpense® mejoraba la biodisponibilidad de **Levagen®**.

Para ello se contó con la participación de 28 voluntarios sanos de más de 18 años. Los participantes se asignaron al azar en 2 grupos (**Levagen®** o **Levagen+™**). Cada grupo consumió una dosis única de 300 mg de una formulación de PEA.

Se tomaron muestras de sangre al inicio del estudio y a los 30, 45, 60, 70, 90, 120, 180, 240 minutos después de la ingesta.

Se aconsejó a todos los participantes que ayunaran desde las 10:00 de la noche anterior al estudio hasta la recolección de la primera muestra de sangre. El desayuno y el almuerzo fueron proporcionados a los participantes en el centro. La alimentación fue estándar con comidas y refrigerios nutricio-

nalmente equilibrados proporcionados durante la recolección de la muestra. Los sujetos permanecieron en el lugar de control durante las 5 horas de recolección de muestras.

### Análisis de seguridad

Los sujetos fueron monitorizados y se les pidió que informaran sobre los posibles efectos secundarios experimentados como resultado de la suplementación con PEA en el centro de investigación.

### Resultados

El resultado principal del ensayo fue el cambio en la captación plasmática del PEA durante un período de 4 horas.

La formulación de **Levagen+™** aumentó significativamente la captación de PEA en plasma por encima de las concentraciones iniciales. La captación fue aproximadamente 1,8 mayor que la de la formulación con **Levagen®** (Tabla 1).

TABLA 1. Concentraciones de PEA en ambos grupos. El área total bajo la curva (AUC) se calcula a partir del cambio en la concentración plasmática del PEA respecto a la línea base.

	Grupo <b>Levagen®</b> 300mg	Grupo <b>Levagen+™</b> 300mg
Línea base (µg/mL)	2.1 ± 0.62	1.7 ± 0.65
Delta Cmax (µg/mL)	2.06* ± 1.74	3.07* ± 2.11
Tiempo pico máximo (min)	120	90
Total AUC(0-6h)	157 ± 119	279 ± 220# (p=0.039)

\*: Indica diferencia significativa respecto a la línea base de cada tratamiento.

#: Indica diferencia significativa entre tratamientos, p < 0.05.

Estos resultados indican que al combinar **Levagen®** con el sistema de administración LipiSpense®, la absorción de PEA es más efectiva y parece imitar el sistema de transporte de micelas mixtas naturales del cuerpo humano para los lípidos.

### 2. Evidencia clínica

Se realizó un estudio clínico a doble ciego, aleatorio y controlado respecto a placebo para evaluar la eficacia de **Levagen+™** en la recuperación post-ejercicio en voluntarios sanos.

En dicho estudio participaron 28 hombres sanos con edades comprendidas entre los 18 y 35 años. La duración del estudio fue de 72 horas y el tratamiento fue de 150 mg de **Levagen+™** o placebo.

INFORMACIÓN DE USO EXCLUSIVAMENTE PARA EL PROFESIONAL Ver.: 1-25042019

**MUY IMPORTANTE:** Para utilizar la marca comercial y / o el logotipo del ingrediente, **es obligatorio firmar un acuerdo de co-branding**, así como enviar el diseño del envase y el material de marketing para ser aprobado por el propietario de la marca. El uso indebido o no autorizado de la marca o el incumplimiento del contrato llevará a cabo las acciones legales correspondientes.

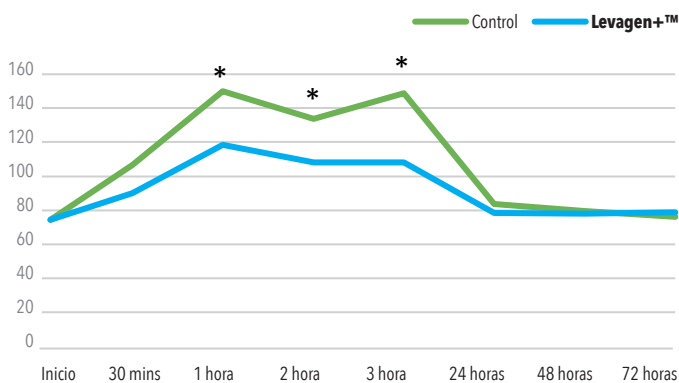
Los participantes se repartieron en dos grupos y consumieron el producto 30 minutos antes de una práctica de ejercicio cuya finalidad fue inducir fatiga muscular local de las piernas.

A las 1, 2, 3, 24, 48 y 72 horas inmediatamente después del ejercicio de fatiga muscular se tomaron muestras de sangre para análisis de mioglobina, lactato y creatina kinasa, se evaluó la puntuación de dolor VAS, así como se calculó la circunferencia del muslo. Finalmente, los voluntarios respondieron a diversas cuestiones sobre el tratamiento.

La mioglobina es la proteína muscular homóloga de la hemoglobina sanguínea. El aumento de la concentración de mioglobina en sangre es un indicador del incremento del daño muscular. Los participantes que consumieron **Levagen+™**, presentaron en promedio una concentración sanguínea de mioglobina más baja que la de placebo. Este dato fue especialmente significativo a las 1, 2 y 3 horas después del ejercicio.

El dato de la mioglobina indicó por tanto una reducción del daño muscular, que se correlaciona positivamente con un rendimiento muscular mejorado. La evidencia de la mejora del rendimiento también se manifestó en una menor concentración de lactato en sangre inmediatamente después del ejercicio en el grupo **Levagen+™** en comparación con el grupo placebo.

#### MIOGLOBINA



Los resultados sugieren que los participantes que consumieron **Levagen+™** pudieron resistir sesiones de ejercicio más altas y durante más tiempo después de una sesión de entrenamiento inicial, en particular después de un período de 1 a 3 horas, lo que indica una mejor respuesta de entrenamiento o rendimiento deportivo.

Una menor concentración de lactato en sangre se correlaciona con un aumento del metabolismo de energía aeróbica y una disminución de energía procedente de metabolismo anaeróbico. El ahorro de sustratos de energía anaeróbica podría permitir a los deportistas que toman **Levagen+™** el poder ejercitarse a intensidades más altas y durante más tiempo.

Los deportistas que ejercen en sus entrenamientos sesiones de sucesión rápida o las personas que participan en varios eventos deportivos en poco tiempo podrían mejorar su rendimiento al consumir **Levagen+™**.

#### Conclusiones

Tomados en conjunto los resultados del estudio de biodisponibilidad y de recuperación post-entrenamiento, **Levagen+™** ha demostrado claramente que:

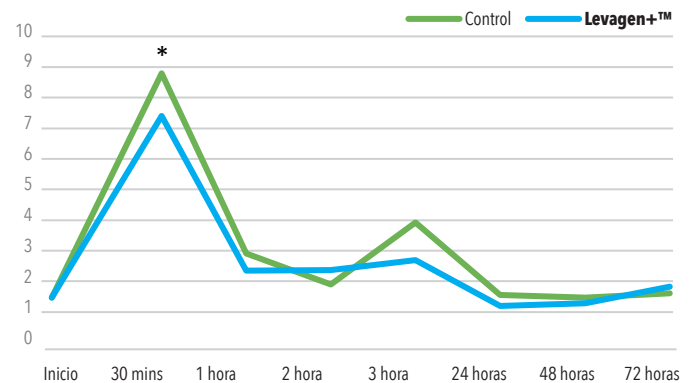
- Posee una alta carga activa.
- Tiene una elevada funcionalidad.
- Presenta una biodisponibilidad mejorada.
- Es dispersable en agua fría.
- Posee una dispersión adecuada de partículas.

#### POSOLOGÍA

**Levagen®**: se recomienda una dosis 300 o 600 mg al día repartidos en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche.

**Levagen+™**: se recomienda una dosis 175 o 300 mg al día repartidos en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche.

#### LACTATO



#### OBSERVACIONES

Ni **Levagen®**, ni **Levagen+™** se consideran agentes dopantes y el PEA no está incluido en la lista WADA

#### BIBLIOGRAFÍA

Steels E., Venkatesh R., Steels E., Vitetta G. and Vitetta L. A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology*. March 2019.  
<https://doi.org/10.1007/s10787-019-00582-9>

INFORMACIÓN DE USO EXCLUSIVAMENTE PARA EL PROFESIONAL Ver.: 1-25042019

**MUY IMPORTANTE:** Para utilizar la marca comercial y / o el logotipo del ingrediente, **es obligatorio firmar un acuerdo de co-branding**, así como enviar el diseño del envase y el material de marketing para ser aprobado por el propietario de la marca. El uso indebido o no autorizado de la marca o el incumplimiento del contrato llevará a cabo las acciones legales correspondientes.