

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 235**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2008** **E 08763844 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014** **EP 2276461**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que contienen palmitoil-etanolamida y estearoil-etanolamida**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.02.2015**

73 Titular/es:

**21 HOLDING S.A.S DI MONICO CAV. SILVANO  
(100.0%)  
Via Del Progresso, 3  
35127 Padova (PD), IT**

72 Inventor/es:

**DALLE CARBONARE, MAURIZIO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 529 235 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas que contienen palmitoil-etanolamida y estearoil-etanolamida

Se sabe desde hace mucho tiempo que los cannabinoides, entre los que se encuentra el principal principio activo del cannabis, es decir, el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), tienen, además de sus efectos psicoactivos, propiedades farmacéuticas de interés en el tratamiento de cierto número de diferentes patologías o las sintomatologías que están asociadas con ellas (Ameri A., 1999 *Progress in Neurobiol.* 58: 315-348). Entre lo anteriormente conocido, la evidencia experimental concreta muestra hoy en día que los cannabinoides, tales como por ejemplo, canabidiol u otros derivados del THC, son capaces de eliminar el dolor y ejercer efectos anti-inflamatorios en patologías agudas o crónicas, también del tipo autoinmunitario, que se presentan en diferentes partes del cuerpo, asociadas con inflamación y/o estados álgicos, tales como por ejemplo, artritis, incluyendo artritis reumatoide, dolor crónico, radiculopatía, asma, colitis ulcerosa y dermatitis (Ameri A., 1999 ref. antes citada). Por otra parte, hoy en día existen muchos otros síntomas o patologías para los que la evidencia experimental reciente sugiere un uso médico-terapéutico de los derivados del THC. Este es el caso de la esclerosis múltiple, una patología en la que los cannabinoides son potencialmente capaces de ejercer no sólo efectos anti-inflamatorios sino también efectos anti-espásticos, lo que sugiere un efecto farmacológico sobre el control del tono muscular (Baker D. et al., 2000, *Nature* 404, 84-87; Ameri A. 1999 referencia antes citada).

Otros campos prometedores que implican las propiedades neuroprotectoras y anticonvulsivantes de los cannabinoides y los derivados relacionados incluyen ictus o los campos terapéuticos de traumatismos cerebrales y espinales. Por otra parte y concordantemente con los niveles del sistema nervioso central (SNC), la evidencia experimental existente viene a demostrar que los derivados canabimiméticos podrían ser de interés en asociación con otros fármacos (por ejemplo, los opiáceos) para el tratamiento del dolor (Mas-Nieto M. et al. 2001, *Brit. J. Pharmacol.* 132:1809-1816).

Debido a sus propiedades broncodilatadoras y antihipertensoras, los cannabinoides se mantienen tan prometedores en el campo de la terapia de la insuficiencia respiratoria y/o cardiovascular e hipertensión (Ameri A. 1999 referencia antes citada), aunque, teniendo en cuenta su eficacia en lo que se refiere tanto a la inhibición de crecimiento de células cancerosas como de la promoción de la muerte de las células cancerosas (efecto anti-proliferación y pro-apoptótico), también se mantienen como prometedores en terapias contra el cáncer (Ameri A. 1999 referencia antes citada)

Existe además una cantidad considerable de pruebas, aunque anecdótica, relativa a la aplicación beneficiosa del THC o sus derivados, tanto para estimular el apetito en pacientes afectados por el síndrome consuntivo por SIDA (Ameri A. 1999 referencia antes citada) como en la reducción de náuseas y vómitos en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia (efecto antiemético) (A. 1999 Ameri referencia antes citada), lo que sugiere por tanto sus efectos sobre el control del apetito.

Finalmente se ha descrito que moléculas similares a los endocannabinoides, tales como palmitoil-etanolamida (PEA) tienen efectos inhibidores sobre la liberación mediada por IgE de mediadores de mastocitos, lo que indica un posible papel de dichas moléculas en el alivio de estados alérgicos (Facci L. et al., 1995 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol 92: 3376-80).

Sin embargo, aunque los derivados del THC y el THC propiamente dicho parecen ser muy prometedores desde el punto de vista experimental, en la actualidad su uso clínico está aprobado sólo para la reducción de la presión intraocular en pacientes con glaucoma (Ameri A. 1999 referencia antes citada).

Paralelamente a la evidencia experimental anteriormente mencionada que conduce a la suposición de varias aplicaciones clínicas diferentes para los derivados de cannabinoides, en los últimos años los estudios sobre los posibles mecanismos de acción de estas moléculas han experimentado una aceleración repentina con el descubrimiento en 1990 de la existencia de receptores específicos de THC (los denominados receptores CB) y en 1992 de ligandos endógenos para dichos receptores (denominados endocannabinoides).

Hasta la fecha aunque se ha identificado y caracterizado recientemente un nuevo receptor denominado GPR55 que muestra una matriz de afinidad nanomolar para THC y PEA (Ryberg E, et al., *Br. J. Pharmacol.* 2007 Sep. 17; publicado electrónicamente antes de su impresión), son dos los receptores que se consideran implicados en la mediación de los efectos del THC y los derivados sintéticos relacionados: el receptor CB1, expresado prevalentemente en el sistema nervioso así como en parte del tejido periférico (Piomelli D. et al., 2000, *TIPS* 21: 218-24) y el receptor CB2, presente predominantemente en las células del sistema inmunitario de mamíferos e identificados por primera vez solamente en 1993 (Piomelli D. et al., 2000, referencia antes citada). Por otra parte, a pesar de la identificación del receptor GRP55, hay pruebas de la existencia de más receptores CB que todavía no han sido caracterizados (Wiley J.L., Martin B.R. 2002, *Chem. Phys. Lipids* 121: 57-63).

Tras el descubrimiento del receptor CB1, en 1992 se aisló de cerebro de cerdo el primer compuesto endógeno capaz de unión selectiva a dicho receptor. Dicho compuesto, constituido por la amida entre ácido araquidónico y etanolamina, dos componentes ubicuos de las membranas celulares de animales, se denominó anandamida, lo que sugiere un papel de mediadores endógenos de tipo canabimimético para esta clase de moléculas, es decir, las N-

acilamidas (Martin et al., 1999, *Life Sci.* 65, 573-595). Posteriormente se aisló otro tipo de moléculas, perteneciente a la clase de intermedios metabólicos conocidos como monoacilgliceroles, es decir, 2-araquidonoilglicerol que tienen actividades canabimiméticas y alta afinidad para los receptores CB1 y CB2 (Martin et al., 1999 referencia antes citada). Finalmente, el último endocanabinoide aislado y caracterizado se parece mucho al anterior, 2-araquidonoilglicerol, pero con el radical araquidónico unido por un enlace tipo éter al carbono 2 del glicerol (Hanus L. et al., 2001 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* vol 98, 3662-5). Los estudios experimentales con dichas moléculas sugieren que aunque los tres endocanabinoides identificados se caracterizan por diferentes grupos funcionales, los tres son capaces de interactuar con los receptores CB1 y CB2, aunque con diferentes afinidades, y con efectos que pueden superponerse a los efectos de cannabinoides naturales, tales como el THC y sus derivados sintéticos (Martin et al., 1999 referencia antes citada). Por último, la evidencia experimental obtenida en los últimos años conduce a la suposición de que esta familia de moléculas (endocanabinoides) también interactúa con el receptor vanilloide (TRPV) (De Petrocellis et al., 2000, *Chem. Phys. Lipids:* 108, 191-209), mientras que sólo hace poco tiempo se ha sabido que las moléculas canabimiméticas que pueden pertenecer a la clase aminoalquilindol (por ejemplo WIN 55.212) son capaces de interactuar, además de con los receptores CB, también con otros receptores conocidos (por ejemplo, el receptor 5-HT3a) (Barann M. et al., 2002, *Brit. J. Pharmacol.:* 137, 589-96). No es posible, por tanto, excluir que los endocanabinoides puedan interactuar con muchos otros sistemas receptores o enzimáticos. Dichos descubrimientos han animado, en los últimos años, una cantidad considerable de investigación científica sobre los cannabinoides y los endocanabinoides, dando como resultado no sólo un progreso considerable en el potencial papel terapéutico de los cannabinoides y sus derivados, sino también conduciendo a la síntesis y al desarrollo de varios compuestos diferentes capaces de actuar como agonistas de los receptores y/o de potenciar los efectos de los endocanabinoides al interferir, por ejemplo, con las enzimas implicadas en la síntesis y la degradación de los endocanabinoides, así como con los sistemas celulares que participan en su liberación y recaptación.

A modo de ejemplo, a continuación se exponen un conjunto de compuestos ilustrativos a los cuales pueden ser atribuidas actividades similares a las de los cannabinoides: a) derivados de THC (por ejemplo, HU-210, CP55940) (Patel S. and Hillard C.J. 2001, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297, 629-37); b) derivados de aminoalquilindol (por ejemplo WIN 55.212) (Patel S. and Hillard C.J. 2001, referencia antes citada); c) derivados de endocanabinoides saturados e insaturados (por ejemplo oleil-etanolamida OEA, palmitoil-etanolamida PEA, metananandamida, olvanilo, arvanilo, NADA) (Calignano A. et al., 2001, *Eur. J. Pharmacol.* 419, 191-198); d) inhibidores de la FAAH, enzima ácido grasos-amido hidrolasa (por ejemplo, AM 374) (Gifford AN et al., 1999, *Eur. J. Pharmacol.* 383, 9-14); e) inhibidores de la recaptación de endocanabinoides (por ejemplo AM404) (Giuffrida A. et al., 2001, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 298, 7-14). Hasta la fecha se han sintetizado y desarrollado además algunos antagonistas de receptores para receptores conocidos, tales como CB1 y CB2 (por ejemplo, SR141716 y SR144528) (Francisco M.E. et al., 2002, *J. Med. Chem.* 45, 2708-19).

Aunque se han sintetizado moléculas con el fin de obtener compuestos que tengan actividades agonistas específicas para el receptor CB2 periférico (es decir, el receptor que se supone que está implicado en el control de procesos inflamatorios periféricos), los resultados obtenidos hasta la fecha pueden ser considerados modestos, debido al hecho de que en muchos casos dichos derivados interactúan, aunque con menor afinidad pero no despreciable, con el receptor central CB1, o asimismo con PEA o derivados de anandamida que tienen un número de dobles enlaces menor de 4, así como homólogos inferiores (por ejemplo estearoil-etanolamida SEA, OEA) muestran efectos de tipo central cuando se administra *in vivo* (Lambert D.M. Di Marzo V. 1999, *Curr. Med. Chem.* 6, 757-73).

En esta situación, la N-acetil-etanolamida (NAE) saturada representa una familia de derivados de lípidos que, a pesar de no presentar una afinidad apreciable por los receptores cannabinoides conocidos, se caracterizan por una actividad similar a la de los cannabinoides que tiene definitivamente de interés farmacológico. Entre dichas moléculas, la más reconocida e investigada es seguramente la palmitoil-etanolamida (PEA). De hecho, se sabe desde la década de 1950 que dicha molécula se caracteriza por diversas actividades farmacológicas diferentes (véase antes) y particularmente actividades anti-inflamatorias (Ganley O. H. et al., 1958; Perlik F. et al., 1971). El uso de PEA, preparada bajo el nombre de Impulsina, se utilizó ampliamente en seres humanos en la década de 1970 (Masek K., et al., 1974 *Europ. J. Clin Pharmacol.* 7, 415-419; Hurych J. et al., 1980 *Czechoslovak Medicine*, 8, 218-225) para la prevención y remedio de enfermedades del tracto respiratorio inicial. En la década de 1990, con posterioridad al descubrimiento de la anandamida, PEA llegó a ser popular de nuevo porque se demostró que era eficaz para la reducción de la desgranulación de mastocitos en diversos modelos experimentales diferentes (Facci L. referencia antes citada; Mazzari S., 1996, *Eur. J. Pharmacol.* 300, 227-36). Debe resaltarse además que las publicaciones recientes (Ryberg E., referencia antes citada) afirman que la PEA muestra una matriz de afinidad nanomolar para el receptor GPR55 recientemente identificado.

Debido tal vez a su extremadamente escasa solubilidad en medios acuosos y aunque habiendo sido utilizado durante muchos años en preparaciones cosméticas como agente perlizante comúnmente llamado Comperlan HS, el homólogo superior del PEA, estearoil-etanolamida (SEA), ha sido objeto de muy poca investigación en lo que se refiere a su actividad biológica. La pequeña cantidad de datos disponibles sobre la actividad biológica de la SEA se describe en lo que se refiere a las actividades anti-inflamatorias, en tres patentes (US 5.990.170; US 5.679.667 y US 5.506.224) donde SEA aparece consistentemente siempre mucho menos activa que el homólogo inferior PEA. Además se describió que SEA interfiere con el sistema endocanabinoide (Maccarrone et al., 2002 *Biochem. J.* 366:

137-44 Maccarrone M. et al., 2002 *Mol. Cell Neurosci.* 21:126-40), así como con la expresión de la enzima SCD-1 (Terrazzino S. et al., 2004 *FASEB J.* 18:1580-2).

5 Debido al interés a largo plazo en el desarrollo de moléculas que deriven de la clase endocanabinoide dirigido a la obtención de compuestos activos, sin efectos similares a canabinoides no deseados, la firma solicitante ha descubierto sorprendentemente que la asociación de los dos derivados PEA y SEA ejercen una acción sinérgica que produce efectos anti-inflamatorios en un modelo de la inflamación inmunogénico *in vitro* que son superiores a los producidos por los derivados individuales.

10 El documento WO2008/023998 se refiere al uso de N-aciletanolaminas para promover la curación de heridas, en donde las heridas tratables incluyen heridas crónicas, tales como cortes, rasguños, abrasiones, úlceras orales, úlceras de estómago, úlceras por terapia de cáncer, úlceras por pie diabético, úlceras por estasis venosa, úlceras por presión, y quemaduras, así como heridas que resultan de cirugía oftálmica, cirugía cosmética, cirugía general, tratamiento de queloides y cicatrices hipertróficas (tratamientos anti-cicatrización).

La patente US 2.394.833 se refiere a una composición de cera mejorada particularmente adaptada para revestir una superficie húmeda y oleosa y describe una acción sinérgica entre PEA y anandamina.

15 El documento WO2008/075978 se refiere a un extracto oleoso derivado de materiales marinos, siendo dicho extracto rico en compuestos amídicos de ácidos grasos y teniendo propiedades anti-inflamatorias.

La patente US 6.083.536 se refiere a una mezcla oleosa líquida, a un método de extracción y a las condiciones particulares de extracción para obtener un extracto lipídico de materiales marinos que tiene propiedades anti-inflamatorias.

20 Sepe Nunzio et al., enseñan que se encontraron diversas N-aciletanolaminas de cadena larga, así como algunos de sus supuestos precursores biosintéticos, las N-acilfosfatidiletanolaminas, en extractos lipídicos de algunas especies de moluscos bivalvos y sugieren que los moluscos bivalvos comestibles pueden ser una fuente dietética, aunque limitada, de NAE C16:0, que tiene propiedades anti-inflamatorias, cuando se administra por vía oral en una cantidad elevada.

25 Por tanto, el objeto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de PEA y SEA para la preparación de composiciones para el tratamiento terapéutico preventivo o paramédico de estados patológicos que puedan beneficiarse de las actividades similares a endocanabinoides de dicho compuestos.

30 La firma solicitante de hecho ha encontrado sorprendentemente que el tratamiento *in vitro* con una solución mixta de los compuestos de acuerdo con la presente invención desarrolla una actividad farmacológica canabimimética que es superior a la desarrollada por los componentes individuales. La solución mixta puede de hecho ser empleada útilmente en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de estados patológicos que puedan beneficiarse del uso médico preventivo, terapéutico y paramédico de canabinoides/endocanabinoides.

35 Los objetos y ventajas del uso médico, terapéutico o paramédico de dichos compuestos de derivados acílicos saturados condensados con etanolamina en estados patológicos que puedan ser controlados por canabinoides y por endocanabinoides o moléculas similares de acuerdo con la presente invención, serán mejor entendidos por medio de la siguiente descripción detallada.

40 La firma solicitante ha encontrado que, de hecho, después del tratamiento *in vitro*, la solución mixta de acuerdo con la presente invención permite la observación de una reducción marcada y altamente significativa en la liberación de mediadores inflamatorios por las células mastocitos estimuladas por medio de la estimulación inmunogénica, lo que indica que la solución mixta de acuerdo con la presente invención desarrolla una potente actividad anti-inflamatoria.

45 Más específicamente, se utilizó una línea celular de mastocitos RBL-2H3 para expresar receptores de alta afinidad para las inmunoglobulinas IgE. La interacción de los antígenos con las moléculas de IgE presentes en la superficie celular estimula la secreción por dichas células de los contenidos pro-inflamatorios de sus gránulos intracitoplasmáticos, entre los cuales están cantidades significativas de: histamina, leucotrienos, prostaglandinas y TNF-alfa. Por consiguiente, la RBL-2H3 representa un módulo celular excelente para el estudio de los mecanismos de la exocitosis y la liberación de los mediadores inflamatorios y de la modulación relativa, según sea el caso. En particular, se realizó la medición de la actividad por la enzima  $\beta$ -hexosaminidasa, cuya liberación está correlacionada positivamente con la secreción de mediadores pro-inflamatorios muy fuertes, tales como la histamina y TNF-alfa.

50 Dichos resultados, tomados en conjunto y nunca registrados previamente, demuestran que los derivados acílicos saturados tienen efectos similares a los de los canabinoides/endocanabinoides. Considerando el efecto sinérgico que se produce debido a su asociación, dichos efectos se consiguen probablemente por diferentes sistemas receptores.

Determinados *in vitro*, se describen con detalle a continuación.

#### **a. Ensayo *in vitro* de los efectos anti-inflamatorios canabimiméticos**

5 Como ya se ha especificado, se utilizó una línea celular de mastocitos RBL-2H3 para expresar receptores de alta afinidad para las inmunoglobulinas IgE, mientras que la evaluación de la vitalidad celular se registró por medio del método MTT. El cultivo de células RBL-2H3 se inició con una densidad que ascendía a 20.000 células/pocillo (96 pocillos) y se incubó con IgE anti-DNP. Después de aproximadamente una hora, se introdujo en el cultivo el antígeno (DNP), a continuación después de otros 30 minutos se recogió el medio de cultivo. La medición de la actividad por la enzima  $\beta$ -hexosaminidasa se realizó en las células recogidas, cuya liberación estaba correlacionada positivamente con la secreción de mediadores pro-inflamatorios muy fuertes, tales como histamina y TNF-alfa. Una reducción de las actividades enzimáticas en el medio de cultivo significa una desgranulación celular y por tanto menor actividad anti-inflamatoria. Las moléculas de acuerdo con la solicitud de patente de este documento se solubilizaron en DMSO y ambos se añadieron en concentraciones variables a los cultivos celulares 1 hora antes de la introducción del antígeno.

#### b. Resultados

Los resultados debidamente registrados en términos de reducción de liberación de  $\beta$ -hexosaminidasa se recogen en la Tabla 1 siguiente.

15 **Tabla 1** - Inhibición de la liberación de  $\beta$ -hexosaminidasa en medio de cultivo que procede de células RBL-2H3 estimuladas.

Compuestos	Inhibición de la liberación de $\beta$ -hexosaminidasa (% en el ensayo)
Ensayo	0,00
Palmitoil-etanolamida (PEA) (10 $\mu$ M)	23,6
Estearoil-etanolamida (SEA) (10 $\mu$ M)	25,3
Desametazona (10 $\mu$ M)	40,2
PEA/SEA (5 $\mu$ M/5 $\mu$ M)	58,5
PEA/SEA (3 $\mu$ M/7 $\mu$ M)	57,2
PEA/SEA (2 $\mu$ M/8 $\mu$ M)	52,3
PEA/SEA (1 $\mu$ M/9 $\mu$ M)	54,2
PEA/SEA (7 $\mu$ M/3 $\mu$ M)	53,2
PEA/SEA (8 $\mu$ M/2 $\mu$ M)	51,5
PEA/SEA (9 $\mu$ M/1 $\mu$ M)	51,0

20 Por lo tanto, teniendo en cuenta los efectos canabimiméticos, *in vitro*, mostrados por estas moléculas, los compuestos de PEA y SEA de acuerdo con la presente invención se pueden emplear útilmente para la preparación de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento terapéutico, ya sean solos o en asociación con otros agentes terapéuticos selectivos para las patologías inflamatorias de la piel.

25 Los métodos de administración que se pueden implementar para el tratamiento preventivo o terapéutico de estados patológicos de acuerdo con la presente invención pueden ser por vía tópica o transdérmica. El compuesto de acuerdo con el uso terapéutico se puede administrar en formulaciones farmacéuticas combinadas con excipientes, dispersantes y agentes diluyentes ya conocidos o nuevos, compatibles con los usos farmacéuticos, destinadas a lograr la administración optimizada del principio activo al sitio de actividad para los efectos que pueden ser rápidos, prolongados o retardados en el tiempo. Para este fin por tanto también es posible utilizar formulaciones farmacéuticas de liberación rápida, prolongada o lenta. Las dosis relativas dependen de la gravedad de la patología y del método de administración que se ha seleccionado, así como de los estados reales del paciente (edad, peso, salud general). Para fines descriptivos de acuerdo con la presente invención, pero sin limitación, las dosis en cuestión pueden estar comprendidas entre 1 mg/kg de peso y 50 mg/kg de peso por administraciones diarias, repetidas durante un período de 2 a 16 semanas. La administración tópica o transdérmica adecuada puede ser por medio de compuestos en excipientes o dispersantes apropiados en formas de parches, aerosoles o pulverizaciones.

La composición de la presente invención es también particularmente adecuada para uso en la preparación de formulaciones farmacéuticas útiles en el alivio y prevención de patologías de la piel, tales como dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis herpetiforme, dermatitis alérgica, dermatitis seborreica, dermatosis acantolítica o enfermedad de Grover, pénfigo buloso, psoriasis, púrpura de Henoch-Schonlein, pénfigo vulgar, pruritis, erupciones, urticaria pigmentaria, urticaria papulosa, eczema, eczema discoide o numular, intérrigo, eczema varicosa, piel seca, dermatitis irritante primaria, dermatitis por pañales, fotodermatitis. Dicha formulación farmacéutica está preferiblemente en la forma de una crema protectora para la piel, que comprende los compuestos de la presente invención en la formulación en las proporciones dadas a continuación:

- 5
- Propilenglicol 40-50%
- 10
- Agua 40-50%
  - Polisorbato 60 1-5%
  - Miristato de isopropilo 1-5%
  - Monoestearato de glicerilo 1-10%
  - Poliacrilato de sodio 0,1-0,5%
- 15
- La composición puede ser además particularmente útil también en la forma de una emulsión en forma de gel, en donde los compuestos siguientes están presentes en la formulación en las proporciones dadas:
- Propilenglicol 40-50%
  - Agua 40-50%
  - Monoestearato de glicerilo 1-10%
- 20
- Poliacrilato de sodio 0,1-0,5%

**REIVINDICACIONES**

1. Formulación farmacéutica que contiene una mezcla de los compuestos palmitoil-etanolamida o PEA y estearoil-etanolamida o SEA como principios activos para uso en el tratamiento de una patología inflamatoria de la piel.
- 5 2. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichos compuestos PEA y SEA son empleados útilmente en asociación con otros agentes terapéuticos electivos para estados patológicos específicos.
3. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha formulación es adecuada para administración tópica o transdérmica.
- 10 4. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha formulación es adecuada para administración tópica o transdérmica y en donde dichas formulaciones están en la forma de parches, aerosoles o pulverizaciones, emulsiones, suspensiones y soluciones.
- 15 5. Formulación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, para uso en el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que comprende los compuestos presentes en la formulación en las siguientes proporciones:
- Propilenglicol 40-50%
  - Agua 40-50%
  - Monoestearato de glicerilo 1-10%
  - Poliacrilato de sodio 0,1-0,5%
- 20 6. Formulación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que viene en forma de una emulsión en gel.
7. Formulación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, para uso en el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que comprende los compuestos presentes en la formulación en las siguientes proporciones:
- 25 - Propilenglicol 40-50%
- Agua 40-50%
  - Polisorbato 60 1-5%
  - Miristato de isopropilo 1-5%
  - Monoestearato de glicerilo 1-10%
- 30 - Poliacrilato de sodio 0,1-0,5%
8. Formulación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 y 7, para uso en el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que viene en forma de una crema protectora para la piel.