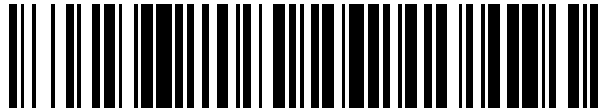


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 133**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/24** (2006.01)  
**A61K 31/05** (2006.01)  
**A61K 31/16** (2006.01)  
**A61K 31/352** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2009 E 09741462 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 2475352**

54 Título: **Composición que contiene palmitoiletanolamida ultramicronizada**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.10.2015**

73 Titular/es:

**EPITECH GROUP S.P.A. (100.0%)**  
**Via Egadi 7**  
**20144 Milano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**DELLA VALLE, FRANCESCO;**  
**MARCOLONGO, GABRIELE y**  
**DELLA VALLE, MARIA FEDERICA**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 547 133 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**

Composición que contiene palmitoiletanolamida ultramicronizada

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición para uso farmacéutico o veterinario, que comprende palmitoiletanolamida.

**10 Descripción del estado de la técnica**

En los últimos años, el concepto de "inflamación neuroinmunogénica" se ha desarrollado ampliamente, y se han realizado progresos importantes en la comprensión de los mecanismos biológicos detrás de este tipo extendido de inflamación tisular, que se induce principalmente por la liberación de sustancias dadas por los extremos de las neuronas sensoriales primarias. Además, se ha demostrado que las fibras sensibles de diámetro pequeño participan en el fenómeno de inflamación neuroinmunogénica, fibras que responden a la capsaicina, el vaniloide vegetal que está presente en la guindilla roja (y a los neuropéptidos dados, que se liberan por las fibras nerviosas mencionadas anteriormente) en particular, la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) representan los principales péptidos responsables de la aparición de inflamación neuroinmunogénica de forma periférica.

La posibilidad de regular la excitabilidad de las neuronas sensitivas (tanto nociceptivas como pruriceptivas) en la actualidad tiene una importancia terapéutica relevante y creciente en una amplia serie de enfermedades que afectan a los tejidos de órganos periféricos, tanto en humanos como en animales.

Después, la mayoría de las investigaciones recientes se han centrado en el papel que desempeña una familia de receptores específica, llamada TRPV, y en particular el receptor TRPV1 (conocido inicialmente como receptor de capsaicina VR1) en el proceso de inflamación neurógena, y en particular en los fenómenos hiperálgicos asociados a esto.

Desde el punto de vista clínico, los resultados de los nuevos conocimientos sobre los mecanismos de inflamación neuroinmunogénica se comprueba que son de gran interés en el síndrome del intestino irritable, en la cistitis intersticial, en las vulvodinias y vestibulodinias, en la vestibulitis vulvar, y en la prostatitis no bacteriana crónica, en las lesiones endometriales, en la miastenia grave, en las artropatías de origen traumático o degenerativo o inmunológico, que afectan a las articulaciones, en las enfermedades dolorosas de los discos intervertebrales debido a neoinervación y neovascularización del tejido cartilaginoso y las estructuras ligamentosas juntas, en los síndromes cefalálgicos debidos a la inflamación del tejido meníngeo, en los estados inflamatorios de la mucosa y tejidos mucocutáneos de la cavidad oral y la pulpa dental, en las borreliosis con base autoinflamatoria de tipo PFAPA, en particular, incluso si no es exclusivamente, en la infancia, en la neuralgia posherpética, en los síndromes adherenciales debidos a peritonitis y/o complicaciones quirúrgicas laparotómicas y/o laparoscópicas. Las perspectivas dadas por la investigación biomédica en los últimos años son de gran interés, en relación con la inflamación neuroinmunogénica, tanto aguda como crónica, a nivel cutáneo, así como a implicaciones entre inflamación cutánea neuroinmunogénica a estímulos psicógenos, tales como estrés, que configurar cada vez con mayor claridad una estrecha relación entre el cerebro y la piel. Esto es de gran importancia para programar enfoques farmacológicos innovadores en una serie de dermatitis de naturaleza eritematosa-escamosa, en el campo humano y veterinario (dermatitis atópica, dermatitis de contacto irritativa, dermatitis de contacto alérgica) caracterizadas por prurito, quemazón, irritación local, erupción cutánea, etc., así como en enfermedades inflamatorias crónicas del tipo granulomatoso a nivel de los tejidos dermoepidérmicos, y más en general, conjuntivos.

La neuroinflamación a nivel de las estructuras nerviosas de la médula espinal se caracteriza por la activación y proliferación de los microglíocitos, que normalmente están presentes a nivel espinal en un estado quiescente; dicha activación, inducida principalmente por el dolor crónico y/o neuropático, concurre de manera relevante a la amplificación de los estímulos del dolor que derivan de forma crónica del sistema nervioso periférico, o debido a daños localizados en el cerebro, así como al desarrollo de neurodegeneración a través de la liberación microglial de mediadores inflamatorios, y en particular de la citocina proinflamatoria TNF-alfa, interleucina IL-1 beta y NGF. El proceso de activación y proliferación de la microglía a nivel de la médula espinal desempeña además un papel extraordinariamente importante en la determinación del dolor neuropático consiguiendo a daños en las mismas estructuras nerviosas de la médula espinal: de hecho, la microglía activada mantiene una comunicación de citocinas intensa con las neuronas de la médula espinal. Todo esto es muy importante en enfermedades que se originan a partir malestares, principalmente de la médula espinal, tales como la estenosis del conducto vertebral y las lesiones traumáticas de la flexoextensión de la columna vertebral (esguince cervical), y en enfermedades que, aunque dependiendo de daños neuronales encefálicos, debido al efecto de activación de células que están presentes en la médula espinal (en particular la microglía), inducen la sintomatología característica del dolor hiperálgico (síndrome de dolor central) y, en situaciones dadas, de espasticidad; en particular, estos son fenómenos que están relacionados con enfermedades tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple, situaciones posteriores a una apoplejía, enfermedad de Parkinson y síndrome fibromiálgico.

La neuroinflamación a nivel de estructuras neuronales cerebrales, mejor definida en la actualidad como gliosis reactiva, representa actualmente uno de los temas más interesantes relacionados con las neurociencias: en particular, la relación de causa y efecto entre la presencia de procesos neuroinflamatorios y el daño degenerativo neuronal (neurodegeneración) se define cada vez con mayor claridad, con la observación de que la neuroinflamación debida a la activación y proliferación de células no neuronales, tales como microglía y astrocitos que están presentes en el cerebro, representa la verdadera causa del daño degenerativo que afecta a la neurona. Además, es evidente cómo se induce y se amplifica la activación de microglía y astrocitos por señales proinflamatorias, también de procedencia autocrina, tal como el TNF $\alpha$  e IL1 $\beta$ . Se ha reconocido la neuroinflamación como un factor causal importante en muchas enfermedades degenerativas y traumáticas que afectan al SNC, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, traumatismo craneal.

Un enfoque altamente innovador para intervenir farmacológicamente en enfermedades soportadas por inflamación neuroinmunogénica tisular, o neuroinflamación espinal, o neuroinflamación de las estructuras nerviosas encefálicas puede consistir en la modulación, por medio de diversos mecanismos, de la activación de las células no neuronales que controlan la sensibilización periférica y central de las células neuronales, sin tener que actuar necesariamente de forma directa de este modo sobre la neurona.

Además, se ha de considerar, en particular, que varias células no neuronales, que pertenecen al sistema inmunitario tales como, por ejemplo, la microglía, pueden expresar el receptor canabinoide CB2 cuando se activa de forma adecuada. Se ha reconocido en los últimos años el 2-araquidonoilglicerol endocanabinoide (2-AG) como el verdadero ligando del receptor canabinoide CB2 endógeno, y por lo tanto, como una sustancia endógena que puede modular la respuesta activadora y proliferativa de las células progenitoras inmunitarias estrictamente relacionadas con los procesos de sensibilización de las neuronas periféricas y espinales.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es el de proporcionar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación neurógena o neuroinflamación, tanto a nivel de órganos periféricos como centralmente.

Este objetivo se logra por una composición que contiene palmitoiletanolamida como se define en las reivindicaciones adjuntas, de las que sus definiciones forman una parte integral de la presente descripción.

#### Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra un gráfico que ilustra la concentración de PEA en suero en animales tratados con PEA o PEA ultramicronizada de acuerdo con la invención, en función del tiempo;

la figura 2 muestra un gráfico que ilustra la concentración de 2-AG (2-araquidonoilglicerol) en suero en animales tratados con PEA o con PEA ultramicronizada de acuerdo con la invención, en función del tiempo;

la figura 3 muestra un gráfico de MDSC (calorimetría diferencial de barrido modulada) de PEA original;

la figura 4 muestra un gráfico de MDSC (calorimetría diferencial de barrido modulada) de PEA ultramicronizada de acuerdo con la invención;

la figura 5 muestra un gráfico de DRX (difracción de rayos X) de PEA original;

la figura 6 muestra un gráfico de DRX (difracción de rayos X) de PEA ultramicronizada de acuerdo con la invención.

#### Descripción de la invención

La composición farmacéutica de la invención contiene palmitoiletanolamida (PEA) en la forma ultramicronizada, en la que más de un 90 % en peso de palmitoiletanolamida tiene tamaños de partículas menores que 6 micrómetros.

Sorprendentemente, se ha observado que una composición de este tipo, en comparación con composiciones conocidas que contienen PEA en forma micronizada, está provista de una alta capacidad para actuar de forma periférica y central contra enfermedades inflamatorias del tipo neurógeno o neuroinflamatorio.

La palmitoiletanolamida, una sustancia de naturaleza lipídica, apenas se somete a métodos de micronización, debido a la facilidad con la que tiende a formar agregados; además, la micronización en molinos de energía mecánica tiende a calentar las partículas que se trituran, y por lo tanto promueve dicho fenómeno de agregación, estando en la práctica en contraste con el objetivo deseado de disminuir el tamaño de partícula del compuesto a un nivel de micrómetros.

Previamente, se había obtenido una micronización de la palmitoiletanolamida, como se describe en el documento EP 1207870 B1. Aunque la PEA micronizada, en el tratamiento de algunas enfermedades específicas,

presentaba características mejoradas en comparación con la no micronizada, no se esperaba que se pudiera obtener un efecto también en enfermedades neuroinflamatorias del tipo que se trata en la presente invención, ni de que existiera una motivación de promover la micronización más allá del valor umbral del tamaño de partícula obtenido, tanto debido a que no se observaron justificaciones particulares, como debido a que, al considerar la naturaleza lipídica de la sustancia sometida al proceso de micronización, la esperanza de éxito con las tecnologías convencionales era increíblemente baja. En las pruebas que se llevaron a cabo inicialmente, de hecho, se había detectado una tendencia del producto a generar aglomerados cerosos, también debido al aumento en la temperatura para tiempos de permanencia prolongados de las partículas de producto en la cámara de micronización, que son necesarios para obtener una micronización más eficaz.

Por lo tanto, a pesar de los prejuicios existentes en el campo, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que, por el funcionamiento con un proceso de micronización de chorro de fluido (que se denominará a continuación en el presente documento "ultram micronización"), y por la modificación de forma adecuada de los parámetros de tal proceso, es posible obtener una micronización aún más eficaz, es decir, una distribución de partículas de PEA con tamaños de partículas que son estadísticamente menores que los que se pueden obtener con los métodos de micronización convencionales.

El producto obtenido después de que se haya caracterizado adicionalmente la ultram micronización en comparación con el producto original por a) MDSC (calorimetría diferencial de barrido modulada), y b) DRX (difracción de rayos X) con el objetivo para detectar posibles modificaciones estructurales inducidas por el proceso de ultram micronización. Sorprendentemente, los inventores han descubierto que el producto ultram micronizado muestra un perfil de MDSC y DRX que es completamente diferente del producto original, demostrando por tanto la aparición, después de la ultram micronización, de una estructura cristalina diferente con un mayor contenido en energía.

Aún más sorprendentemente, los inventores han descubierto que dicho nuevo perfil de tamaño de partícula de la PEA, y dicha estructura cristalina diferente caracterizada por un mayor contenido en energía, corresponde a un incremento exponencial de actividad farmacológica en comparación con la PEA micronizada descrita en el documento EP 1207870 B1, en enfermedades relacionadas con la inflamación neurógena o neuroinflamación, por lo tanto de forma periférica y central.

El proceso de ultram micronización de la presente invención se lleva a cabo en una planta de chorro de fluido (por ejemplo, el modelo de planta Jetmill<sup>®</sup>) que funciona con una "tecnología en espiral" de chorro de aire presurizado que puede aprovechar la energía cinética (en lugar de la energía mecánica) para triturar las partículas de palmitoiletanolamida. Dichas piezas de equipo son convencionales, por lo tanto, no se describen adicionalmente.

En la planta descrita no hay partes móviles, y el producto permanece dentro del disco de trituración durante un periodo de tiempo muy corto; los hilos de fluido que se generan dentro de la cámara de micronización permiten acelerar las partículas de modo que puedan alcanzar velocidades particularmente altas, tales como para generar una energía suficiente de modo que se trituren a través de un número muy alto de colisiones entre sí y, como descubrieron los presentes inventores en el caso del proceso de ultram micronización, para inducir las modificaciones de la estructura cristalina con la aparición de cristales caracterizados por un mayor contenido en energía; cuanto mayor sea la velocidad de las partículas, mayor será la energía generada.

En el proceso de ultram micronización, dicha tecnología se ha modificar adicionalmente, y estipula:

- un incremento del diámetro interno de la cámara micronización de 200 a 300 mm;
- un incremento de la presión de chorro de fluido (aire) de 7÷8 Bar (7÷8 x 10<sup>5</sup> Pa) a 10÷12 Bar (10÷12 x 10<sup>5</sup> Pa);
- una reducción de la alimentación del producto de 20÷25 kg/h a 9÷12 kg/h.

En un modo de realización, la palmitoiletanolamida cristaliza en presencia de un polímero de vinilo antes de la etapa de ultram micronización. En dicho modo de realización, el polímero de vinilo preferente es polivinilpirrolidona. La cristalización se puede producir a partir de varios disolventes, pero el disolvente de elección es etanol. En un aspecto preferente, la proporción de PEA y polivinilpirrolidona es de aproximadamente 30:1.

La siguiente tabla I muestra el perfil de tamaño de partícula de PEA ultram micronizada en comparación con el perfil de tamaño de partícula con la micronización de acuerdo con el documento EP 1207870 B1.

Tabla I

Tamaño de partícula	Producto A micronizado palmitoiletanolamida	Producto B ultram micronizado palmitoiletanolamida
> 14 micrómetros	Trazas	Ausente
< 10 micrómetros	Aproximadamente un 96 %	100 %

< 6 micrómetros	80 %	99,9 %
< 2 micrómetros	No se indica	59,6 %
< 1 micrómetros	No se indica	14,7 %
< 0,6 micrómetros	No se indica	2,0 %

Para medir el tamaño de partícula, se emplea un analizador láser de tamaño de partícula (Malvern Mastersizer) con la técnica LALLS (dispersión de luz láser de ángulo bajo) usando la teoría de cálculo de Fraunhofer.

- 5 Se han llevado a cabo pruebas de calorimetría diferencial de barrido modulada (MDSC) y DRX (difracción de rayos X) en el producto así obtenido.

10 La técnica MDSC es una conocida, de la que sus principios y aplicaciones se describen, por ejemplo, en S.R. Rabel *et al.*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 21 (1999) 339-345. Las pruebas descritas en la presente solicitud de patente se han llevado a cabo con un equipo TA DSC Q200.

15 Tal medida de calorimetría diferencial realizada con la técnica MDSC ha demostrado una diferencia excepcional entre el producto inicial y el producto ultramicronizado, diferencia que consiste en la aparición, en el producto sometido a ultramicronización, de un pico positivo de transición exotérmica a una temperatura de entre 101 °C y 103 °C, lo que es distintivo de estructuras con un alto contenido en energía; en el producto original, dicho pico, por el contrario, resulta que es negativo (véanse las figuras 3 y 4). El pico de transición exotérmica positiva ha de interpretarse como la señal del calor desarrollado por la transformación de la forma de mayor contenido en energía (formada durante el proceso de ultramicronización) en la forma cristalina natural con menor contenido en energía.

20 El análisis del espectro de MDSC de PEA ultramicronizada parece que sugiere que la forma cristalina de energía alta obtenida por medio del proceso de ultramicronización de la presente invención es sustancialmente estable a temperatura ambiente, puesto que se convierte de nuevo en la forma de energía baja original sólo a temperaturas que están cerca del punto de fusión del producto. La transición de energía neta que caracteriza el pico positivo a 101-103 °C de la figura 4 es sintomático de dicha estabilidad. De forma diferente, deberían haberse observado  
25 transiciones progresivas a temperaturas menores.

30 Las medidas de difracción de rayos X realizadas con la técnica de DRX (se ha usado un equipo XPERT-PRO) con el objetivo de investigar el estado sólido de los productos, muestran una diferencia particularmente significativa entre los espectros de difracción que se han obtenido; el espectro del producto sometido a ultramicronización confirma la presencia de una estructura cristalina diferente en comparación con el producto original (véanse las figuras 5 y 6).

Se informa de las posiciones e intensidad de los picos individuales en los dos productos en el presente documento a continuación.

Picos de DRX de PEA original	
Pico [2-Theta(°)]	Intensidad relativa (recuentos)
4,150	23205
6,189	40155
8,227	393015
10,266	21864
12,305	211389
14,344	9087
18,455	141011
20,527	38771
22,599	115799
26,760	6111
28,866	26906
30,971	4861
33,094	27098

39,511	35388
43,872	24259
46,062	6122

<b>Picos de DRX de PEA ultramicronizada</b>	
Pico [2-Theta(°)]	Intensidad relativa (recuentos)
6,155	1396
8,194	8191
12,271	3809
18,438	2524
20,844	18585
21,780	23452
22,532	17160
24,003	5214
25,256	5429
31,289	915
36,770	1422
38,759	1138

## SECCIÓN BIOLÓGICA

### 5 Pruebas bioquímicas

Se han llevado a cabo medidas de dosis en sangre de 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), un endocanabinoide de gran importancia en la modulación de la activación de las células que pueden expresar el receptor canabinoide CB2; este es el caso de muchas células que pertenecen al sistema inmunitario como la microglía.

10 Las pruebas se han llevado a cabo en perros Beagle administrando, en condiciones de ayuno, una suspensión acuosa de palmitoiletanolamida en carboximetilcelulosa al 0,5 %; al animal se le administraron, en una única administración, 15 mg/kg de palmitoiletanolamida micronizada y palmitoiletanolamida ultramicronizada, respectivamente. Se han tomado muestras de sangre a tiempo 0 (inmediatamente antes de la administración de  
15 palmitoiletanolamida) y a tiempos 1 h, 2 h, 3 h; se centrifugó la sangre y se congeló de inmediato a -80 °C.

Las medidas de dosis de palmitoiletanolamida (PEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG) se han realizado con el método de espectrometría de masas como se describe en Darmani et al., *Neuropharmacology* (2005);48: 1154-1163.

20 Se informa de los datos en la tabla II.

Tabla II

Tratamiento administrado	Concentración en suero en pmol/ml							
	Tiempo 0		Tiempo 1 h		Tiempo 2 h		Tiempo 3 h	
	PEA	2AG	PEA	2AG	PEA	2AG	PEA	2AG
<b>Palmitoiletanolamida micronizada (grupo A - 6 animales)</b>	12,4	1,0	22,2	1,2	15,6	1,6	13,4	1,7
<b>Palmitoiletanolamida ultramicronizada (grupo B - 6 animales)</b>	12,4	1,0	22,4	3,6	16,2	4,2	14,1	4,7

25 Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que la administración por vía oral de palmitoiletanolamida en la forma ultramicronizada determina un incremento rápido y grande de 2-AG en sangre (incremento que es mayor de un 400 % en comparación con los niveles basales). Dichos incremento resulta que es mucho mayor en comparación con el obtenido, en condiciones idénticas, con la administración de palmitoiletanolamida micronizada (incremento de aproximadamente un 70 %). Sin quedar ligado a ninguna teoría, la

observación de que la cinética de paso de palmitoiletanolamida en la sangre, después de la administración, resulta que es sustancialmente idéntica entre la forma micronizada y la ultramicronizada puede inducir a pensar que el gran incremento de 2-AG, tras la administración de la palmitoiletanolamida ultramicronizada, depende del incremento en la síntesis de 2-AG en el nivel de las estructuras nerviosas protegidas por la barrera hematoencefálica y/o barrera hematomedular, inducidas por el producto administrado. De hecho, se sabe que la biosíntesis de 2-AG se produce (a demanda) principalmente a nivel de estructuras nerviosas centrales tales como médula espinal y cerebro.

Los inventores han planteado como hipótesis que dicho incremento puede ser responsable o corresponsable de los efectos farmacológicos observados entonces a nivel de la médula espinal, después de la administración de palmitoiletanolamida ultramicronizada, como se detallará a continuación en la presente descripción.

#### Actividad farmacológica

#### INFLAMACIÓN CRÓNICA DEL NERVI PERIFÉRICO CON APARICIÓN DE DOLOR NEUROPÁTICO

Después de la ligadura del nervio ciático - CCI (llevado a cabo como se describe por Costa *et al.*, Pain 2008;139:541-550), se han evaluado una serie de parámetros espinales alterados en el ratón, tras daño periférico, y se han relacionado con la activación de células microgliales inducidas por malestar crónico periférico. En particular, se han medido TNF-alfa, NGF, NF-kB de acuerdo con el método descrito por Costa *et al.* (ver *supra*), y IL-1 alfa de acuerdo con el método descrito por Fiorentino *et al.*, 2008; 58(10):3100-3109.

Se han llevado a cabo tratamientos por vía oral, por medio de un tubo, usando tanto palmitoiletanolamida micronizada suspendida en el vehículo, como palmitoiletanolamida ultramicronizada suspendida en el vehículo; se han comparado los resultados con animales de control tratados con vehículo solo y con animales con ligadura del nervio ciático tratados con vehículo solo. Se ha usado como vehículo una solución al 0,5 % en carboximetilcelulosa.

La administración del vehículo y de las dos suspensiones diferentes que contenían palmitoiletanolamida se ha llevado a cabo una vez al día, comenzando el día de la ligadura del nervio ciático.

Las medidas de los parámetros indicados anteriormente se han llevado a cabo el día 10 de la ligadura del nervio ciático, después del sacrificio del animal de prueba y la toma de muestras del área espinal.

Se informa de los resultados en la tabla III.

Tabla III

Grupos de animales (10 animales/grupo)	Medidas de dosis el día 10 después de la ligadura (CCI)			
	TNE-alfa (pg/mg prot)	NGF (pg/mg prot)	NF-kB (pg/mg prot)	IL-1alfa (pg/mg prot)
Referencia/vehículo (control)	51,0 ± 2,5	28,6 ± 2,0	0,49 ± 0,002	0,06 ± 0,0002
CCI/vehículo	66,2 ± 3,1	44,0 ± 6,2	0,58 ± 0,003	32,20 ± 2,5
CCI/PEA micronizada	60,4 ± 3,0	38,6 ± 3,0	0,53 ± 0,003	25,80 ± 2,0
CCI/PEA ultramicronizada	44,1 ± 2,8	10,2 ± 2,0	0,44 ± 0,001	2,50 ± 0,02

Los datos muestran que la administración de PEA ultramicronizada, a diferencia de la PEA micronizada, provoca una normalización sustancial de todos los parámetros bioquímicos bajo investigación.

#### INFLAMACIÓN AGUDA DE TEJIDO DERMOEPIDÉRMICO DEBIDO A ESTÍMULOS INMUNÓGENOS EN EL PERRO

Se usaron perros Beagle espontáneamente sensibilizados a *Ascaris suum*. Se dejó a los animales en condiciones de ayuno durante la noche, antes de la administración oral de palmitoiletanolamida.

Se dividió a los animales en 2 grupos de seis animales cada uno; al primer grupo (grupo A) se le administraron, en forma de suspensión viscosa oral carboximetilcelulosa al 0,5 %, 10 mg/kg de palmitoiletanolamida micronizada; al segundo grupo (grupo B) se le administraron 10 mg/kg de palmitoiletanolamida ultramicronizada suspendida en el mismo vehículo.

Antes y después de la administración de palmitoiletanolamida, se indujo una reacción cutánea por inyección intradérmica en la región torácica lateral de antígeno Asc S1 (100 µg/ml). Se administró por vía endovenosa una solución al 2 % de Evans Blue en solución salina (0,4 ml/kg) 30 minutos antes de la inyección intradérmica de antígeno Asc S1, con el fin de poder visualizar el área de reacción dérmica.

Se indujo la reacción dérmica reacción con el antígeno Asc S1 en los animales de ambos grupos, antes (tiempo 0), a 1, 2, 4, 8, y 24 horas, respectivamente, después de la administración de palmitoiletanolamida. Se midió el área de reacción dérmica 10 minutos después de la inyección de antígeno Asc S1.

5 Se informa de los datos en la tabla IV.

Tabla IV

Inhibición producida por palmitoiletanolamida sobre la reacción cutánea inducida por <i>Ascaris suum</i> (%)		
Tiempo (horas)	Palmitoiletanolamida micronizada (10 mg/kg)	Palmitoiletanolamida ultramicronizada (10 mg/kg)
	Valor promedio	Valor promedio
0	0	0
1	9,4 ± 2,6	20,8 ± 5,4
2	9,3 ± 4,7	32,4 ± 4,7
4	-2,6 ± 4,2	26,0 ± 4,9
8	-0,8 ± 2,0	15,1 ± 9,6
24	-0,2 ± 2,0	4,5 ± 6,7

10 Los datos muestran que la PEA ultramicronizada provoca una inhibición de la reacción cutánea por encima de un 20 %, en periodos de tiempo que varían entre 1 y 4 horas después del tratamiento, en comparación con una inhibición casi nula obtenida con PEA micronizada.

15 EFECTO DE PALMITOILETANOLAMIDA SOBRE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA DE TEJIDO CONJUNTIVO DEBIDO A LA APARICIÓN DE GRANULOMA INDUCIDO POR CARRAGENINA EN LA RATA

Se ha usado el modelo farmacológico de granuloma inducido, en la rata, por la introducción en el tejido subcutáneo de esponja empapada en carragenina. El modelo se describe en De Filippis *et al.*, J Cell Mol Med. 2009;13(6):1086-1095.

20 Se administró palmitoiletanolamida, en forma micronizada y ultramicronizada, a dos grupos diferentes de animales, por vía oral y una solución de carboximetilcelulosa (vehículo) al 0,5 % como vehículo, por medio de sonda nasogástrica; al tercer grupo de animales se le administró, con modos similares, el vehículo solo. Las administraciones se llevaron a cabo a tiempo 0 (inmediatamente antes de la introducción de las esponjas) y cada 12 horas durante 3 días consecutivos. Las dosis unitarias administradas fueron de 10 mg/kg.

25 Se detectaron los parámetros bioquímicos con relación a mediadores proalgógenos, después del sacrificio del animal producido 96 horas después de la introducción de las esponjas, tanto en el tejido granulomatoso (expresión de la proteína NGF), como a nivel de los ganglios de la raíz posterior (RDG) (expresión de la proteína TNF-alfa y la proteína NGF).

30 Se informa de los datos en la tabla V.

Tabla V

Grupos de animales (10 animales/grupo)	Medidas de dosis en el tejido granulomatoso	Medidas de dosis en los ganglios de la raíz posterior	
	Expresión de proteína NGF (DO=mm <sup>2</sup> )	Expresión de proteína NGF (DO=mm <sup>2</sup> )	Expresión de proteína TNF-alfa (DO=mm <sup>2</sup> )
Carragenina + vehículo	23,3 ± 2,2	53,3 ± 3,6	196,1 ± 13,2
Carragenina + PEA micronizada	14,6 ± 2,1	50,8 ± 3,0	151,1 ± 9,6
Carragenina + PEA ultramicronizada	6,1 ± 1,6	43,8 ± 3,1	96,6 ± 10,4

35 En este caso además, la PEA ultramicronizada provoca una disminución mucho más marcada de los niveles de NGF en comparación con la PEA micronizada.



EFFECTO DE PALMITOILETANOLAMIDA SOBRE LA INFLAMACIÓN INTESTINAL AGUDA Y CRÓNICA EN EL RATÓN

5 Recientemente se ha demostrado que las anomalías del sistema nervioso entérico tales como degeneración neuronal y la disminución en el número de las neuronas entéricas representan elementos críticos en el mecanismo patógeno de trastornos gastrointestinales tales como el síndrome de intestino irritable.

10 Se indujo una inflamación aguda en el animal por medio de inyección intraperitoneal de LPS (lipopolisacárido): se sacrificaron los animales después de 18 horas desde la administración de LPS. En cambio, se indujo una inflamación crónica a nivel del colon por la administración al animal de DNBS (ácido 2,4-dinitrobenzenosulfónico): en este caso, se sacrificaron los animales 96 horas después de la administración de DNBS.

15 En el modelo agudo, se administró palmitoiletanolamida 15 minutos antes y 2 horas después de la administración de LPS. En el modelo crónico, en cambio, se administró palmitoiletanolamida diariamente durante 96 horas después de la administración de DNBS.

Se evaluaron el nivel de TNF-alfa y el porcentaje de variación en el número de mastocitos en tejido intestinal.

20 Se informa de los resultados en la tabla VI.

Tabla VI

Grupos de animales (10 animales/grupo)	Inflamación aguda inducida por LPS		Inflamación crónica inducida por DNBS	
	Expresión de proteína TNF-alfa (DO=mm <sup>2</sup> )	Disminución de porcentaje en el número de mastocitos tisulares	Expresión de proteína TNF-alfa (DO=mm <sup>2</sup> )	Disminución de porcentaje en el número de mastocitos tisulares
Vehículo	142,1 ± 11,2	100	195,1 ± 14,8	100
PEA micronizada	128,3 ± 10,8	86	134,8 ± 8,4	74
PEA ultramicronizada	75,6 ± 12,3	41	62,9 ± 11,8	26

25 Además, este modelo destaca una actividad que es mucho más marcada para la PEA ultramicronizada que para la PEA micronizada.

EFFECTO *IN VIVO* DE PALMITOILETANOLAMIDA SOBRE LA NEUROINFLAMACIÓN INDUCIDA POR BETA-AMILOIDE EN RATÓN

30 Se ha demostrado cómo la administración *in vivo* de beta-amiloides en el ratón induce una gliosis reactiva con manifestaciones que se corresponden a las que se resaltan en la enfermedad de Alzheimer.

35 Se han usado ratones C57BL/6 con edad que varía entre 3 y 5 meses, divididos en 3 grupos diferentes (20 animales por grupo). A dos grupos se les administró, por vía oral por medio de un tubo, palmitoiletanolamida micronizada y ultramicronizada, respectivamente, con una solución de un 0,5 % de carboximetilcelulosa como vehículo. Las administraciones se llevaron a cabo diariamente durante 8 días sucesivos a la inoculación de los beta-amiloides. Al tercer grupo se le administró el vehículo solo. Después del sacrificio del animal, se midió el nivel de dosis de IL-1 beta y NO<sub>2</sub> en el homogeneizado del hipocampo por medio de un método de inmunofluorescencia.

40 Se ha usado el método experimental descritos por Esposito *et al.*, Br J Pharmacol. 2007;151:1272-1279.

Se informa de los datos en la tabla VII.

Tabla VII

Grupos de animales (10 animales/grupo)	Niveles tisulares del hipocampo de IL-1 beta (con método de inmunofluorescencia) (recuento de células inmunopositivas a THE-1 beta)	Niveles del hipocampo de NO <sub>2</sub> (Dentro μM/μg de proteínas a partir de homogeneizado del hipocampo)
Beta amiloide + vehículo	96,1 ± 7,3	9,8 ± 2,3
Beta amiloide + PEA micronizada	86,3 ± 7,9	8,2 ± 2,1
Beta amiloide + PEA ultramicronizada	21,8 ± 5,4	3,1 ± 0,6

La PEA ultramicronizada resalta, en este caso además, una alta disminución de los niveles de los parámetros biológicos considerados, mientras que la PEA micronizada sólo muestra una actividad mínima.

5 Resultados clínicos

EFFECTO DE PALMITOILETANOLAMIDA SOBRE EL CONTROL DEL DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO EN SUJETOS AFECTADOS POR ESCLEROSIS MÚLTIPLE

10 Con el fin de evaluar el efecto de palmitoiletanolamida sobre el control del dolor neuropático en esclerosis múltiple, se administró palmitoiletanolamida micronizada y ultramicronizada, respectivamente, en forma de comprimidos que tenían composición idéntica de excipientes, a dos grupos de pacientes, aleatorizados de forma adecuada (10 pacientes por grupo), estando todos afectados por esclerosis múltiple, que tenían dolor neuropático en las extremidades inferiores (síndrome de dolor central), caracterizado por disestesia, alodinia, parestesias, dolores de tipo cólico y sensación de quemazón en el pie; la dosis usada fue de 600 mg por día durante 60 días. Se midió la intensidad del dolor con una escala VAS (escala de analógica visual) tanto antes como al final del tratamiento con palmitoiletanolamida.

15 Se evidencia una disminución marcada del dolor en los pacientes tratados con PEA ultramicronizada. Se ha llevado a cabo un análisis estadístico con la prueba de Wilcoxon para datos emparejados; los resultados obtenidos muestran una alta significación estadística (p=0,001).

Se informa de los datos en la tabla VIII.

25 Tabla VIII

<b>Grupos de pacientes (10 Pacientes/grupo)</b>	<b>VAS antes del tratamiento (valor promedio)</b>	<b>VAS después del tratamiento de 60 días (valor promedio)</b>
<b>Palmitoiletanolamida micronizada</b>	6,52	4,22
<b>Palmitoiletanolamida ultramicronizada</b>	6,52	2,85

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención una formulación farmacéutica para uso humano o veterinario, que contiene palmitoiletanolamida ultramicronizada, como se define anteriormente, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 En un modo de realización, más de un 99 % en peso, o aproximadamente un 99,9 % en peso, de palmitoiletanolamida tiene tamaños de partículas menores que 6 micrómetros.

35 En un modo de realización, entre un 55 % y un 65 % en peso, o entre un 59 % y un 60 % en peso, de palmitoiletanolamida tiene tamaños de partículas menores que 2 micrómetros.

En un modo de realización, entre un 13 % y un 17 % en peso, o entre un 14 % y un 15 % en peso, de palmitoiletanolamida tiene tamaños de partículas menores que 1 micrómetro.

40 En un modo de realización, entre un 1 % y un 3 % en peso, o aproximadamente un 2 % en peso, de palmitoiletanolamida tiene tamaños de partículas menores que 0,6 micrómetros.

45 La formulación de acuerdo con la presente invención puede ser adecuada para una administración oral, bucal, parenteral, rectal o transdérmica, o se puede existir en una forma que sea adecuada para la administración por inhalación o insuflación (tanto por vía oral como por vía nasal).

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas que se preparan de forma convencional, con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de llenado (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes absorbentes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir con los métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar, por ejemplo, en forma de soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden estar en forma de productos liofilizados que se reconstituyen, antes de su uso, con agua u otros vehículos adecuados. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar a través de los métodos convencionales con los aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica) ; vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil- o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). La preparación también puede contener de forma adecuada aromas,

colorantes y agentes edulcorantes.

Las preparaciones para administración oral se pueden formular de forma adecuada para permitir la liberación controlada del principio activo.

5 Para la administración bucal, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos que se formulan en la forma convencional, adecuada para una absorción a nivel de la mucosa bucal. Las formulaciones bucales típicas son los comprimidos para su administración sublingual.

10 Las formulaciones de la presente invención se pueden adaptar para una administración parenteral por inyección. Las formulaciones para las inyecciones se pueden presentar en forma de una dosis individual, por ejemplo, en ampollas, con la adición de un conservante. Las composiciones pueden estar en una forma tal como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes prescritos, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. De forma alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo  
15 que se reconstituye, antes de su uso, con un vehículo adecuado, por ejemplo, con agua estéril.

De acuerdo con la presente invención, el compuesto también se puede formular de acuerdo con composiciones por vía rectal, tales como supositorios o enema de retención, por ejemplo, que contienen los componentes de base de los supositorios típicos, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

20 Además de las composiciones descritas anteriormente, la PEA también se puede formular como una preparación de liberación lenta. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por medio de implante (por ejemplo, por vía subcutánea, transcutánea o intramuscular), o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, puede contener materiales hidrófobos o poliméricos apropiados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite  
25 adecuado) o resinas de intercambio iónico, o como derivados mínimamente solubles, por ejemplo, como una sal mínimamente soluble.

De acuerdo con la presente invención, la dosis de palmitoiletanolamida propuesta para la administración a un hombre (que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg) varía de 0,1 mg a 2 g, y preferentemente de 50 mg  
30 a 1000 mg del principio activo por unidad de dosis. La dosis unitaria se puede administrar, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día. La dosis dependerá de la vía de administración seleccionada. Se deberá tener en cuenta que podría ser necesario realizar variaciones continuas de la dosificación de acuerdo con la edad y el peso del paciente, y también con la gravedad de la afección clínica que se va a tratar. La dosis exacta y la vía de administración serán,  
35 en última instancia, según el criterio del médico encargado o veterinario.

En un modo de realización, la PEA ultramicronizada se usa en combinación con sustancias antioxidantes, preferentemente seleccionadas del grupo que consiste en la quercetina, resveratrol, polidatina, luteolina, tocoferol y ácido tióctico en una cantidad terapéuticamente eficaz.

40 Los ejemplos de formulaciones que contienen PEA ultramicronizada (PEA UM) de acuerdo con la invención se informan en el presente documento a continuación.

#### EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

##### 45 Ejemplo 1

Cada comprimido contiene:

- PEA UM 300,00 mg

50 - Celulosa microcristalina 78,47 mg

- Croscarmelosa de sodio 45,00 mg

55 - Polivinilpirrolidona 10,00 mg

- Estearato de magnesio 4,00 mg

- Polisorbato 80 2,00 mg

##### 60 Ejemplo 2

Cada comprimido contiene:

65 - PEA UM 600,00 mg

- Celulosa microcristalina 156,94 mg

- Croscarmelosa de sodio 90,00 mg

5 - Polivinilpirrolidona 20,00 mg

- Estearato de magnesio 8,00 mg

10 - Polisorbato 80 4,00 mg

Ejemplo 3

Cada comprimido bicapa contiene:

15 Capa a

- PEA UM 400,00 mg

- Excipientes farmacológicamente aceptables 200,00 mg

20 Capa b

- Trans-polidatina 40,00 mg

25 - Excipientes farmacológicamente aceptables 25,00 mg

Ejemplo 4

Cada comprimido bicapa contiene:

30 Capa a

- PEA UM 600,00 mg

35 - Excipientes farmacológicamente aceptables 280,00 mg

Capa b

- Luteolina 80,00 mg

40 - Excipientes farmacológicamente aceptables 46,00 mg

Ejemplo 5

45 Cada comprimido tricapa contiene:

Capa a

- Ácido hialurónico, sal sódica 20,00 mg

50 - Excipientes farmacológicamente aceptables 15,00 mg

- PEA UM 300,00 mg

55 - Excipientes farmacológicamente aceptables 152,00 mg

Capa c

- Ácido hialurónico, sal sódica 20,00 mg

60 - Excipientes farmacológicamente aceptables 15,00 mg

Ejemplo 6

65 Una dosis de 5 g de microgránulos disgregantes por vía oral, para uso pediátrico, contiene:

- PEA UM 50,00 mg

- Azúcar no cariogénico 200,00 mg

5 - Excipientes farmacológicamente aceptables c.s. para 5,00 mg

Ejemplo 7

Una dosis de 5 ml de suspensión estéril, para uso pediátrico, contiene:

10

- PEA UM 80,00 mg

- Carboximetilcelulosa 25,00 mg

15 - Agua bidestilada c.s. para 5,00 ml

Ejemplo 8

Una dosis de 5 g de microgránulos disgregantes por vía oral contiene:

20

- PEA UM 600,00 mg

- Luteolina 100,00 mg

25 - Azúcar no cariogénico 200,00 mg

- Excipientes farmacológicamente aceptables c.s. para 5,00 mg

Ejemplo 9

30

Cada recipiente bicapa monodosis estéril de 5 ml contiene:

En el gel acuoso:

35 - Ácido hialurónico, sal sódica 80,00 mg

- Agua bidestilada c.s. para 2,50 ml

En el gel oleoso:

40

- PEA UM 600,00 mg

- Monoestearato de glicerilo (Geleol) 40,00 mg

45 - Aceite vegetal c.s. para 2,50 ml

Ejemplo 10

Cada frasco estéril de 100 ml para aplicación intraperitoneal contiene:

50

- PEA UM 2,00 g

- Ácido hialurónico, sal sódica 2,00 g

55 - Agua bidestilada c.s. para 100,00 ml

Ejemplo 11

Cada cápsula de gelatina blanda, para uso veterinario (perros y gatos), contiene:

60

- PEA UM 100,00 mg

- Fosfatidilserina 50,00 mg

65 - Resveratrol 60,00 mg

- Excipientes oleosos farmacéuticamente aceptables 300,00 mg

Las formulaciones descritas anteriormente se pueden preparar de acuerdo con métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack Pub. Co., N.Y., USA, 17ª edición, 1985.

La PEA es un compuesto comercial, o se puede preparar de todos modos de acuerdo con métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Las formulaciones de la presente invención se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias neuroinmunogénicas a nivel de órganos periféricos y/o enfermedades neuroinflamatorias, también asociadas a la neurodegeneración a nivel de la médula espinal y/o cerebro.

En particular, la presente invención se refiere a las formulaciones descritas anteriormente para el tratamiento de:

**1- procesos inflamatorios neuroinmunogénicos a nivel de órganos periféricos y aparatos del cuerpo**, en los que las enfermedades se seleccionan de a) el síndrome de intestino irritable; b) la cistitis intersticial y la cistitis recurrente; c) las vulvodinias y las vestibulodinias; d) la vestibulitis vulvar; e) las lesiones endometriales; f) la miastenia grave; g) prostatitis no bacteriana crónica de tipo IIIA y IIIB; h) las artropatías de origen traumático o degenerativo o inmunológico que afectan a las articulaciones móviles y/o semimóviles; i) las enfermedades dolorosas de los discos intervertebrales debido a neoinervación y neovascolarización del tejido cartilaginoso y las estructuras ligamentosas adjuntas [núcleo pulposo (nucleus pulposus) y/o anillos fibrosos (anulus fibrosus)]; ligamentos longitudinales anterior y posterior, ligamento supraespinoso; l) los síndromes cefalálgicos debidos a la inflamación del tejido meníngeo; m) las inflamaciones de la mucosa y tejidos mucocutáneos de la cavidad oral y la pulpa dental; n) las borreliosis con base autoinflamatoria de tipo PFAPA tipo en la infancia; c) las neuralgias dermoepidérmicas de las fibras pequeñas, nociceptivas y/o pruriceptivas, con una base neuropática como la neuralgia posherpética, las neuralgias asociadas a diabetes, la neuralgia debida a la infección por VIH, los pruritos neuropáticos y/o psicogénicos; p) los granulomas que afectan al tejido dermoepidérmico; q) los síndromes adherenciales debidos a peritonitis y/o complicaciones quirúrgicas laparotómicas y/o laparoscópicas; r) las enfermedades dermatológicas, también con origen inmunológico, caracterizados por procesos neuroinflamatorios, tanto agudos como crónicos;

**2- procesos neuroinflamatorios, también asociados a la neurodegeneración, que se producen y afectan a las estructuras nerviosas de la médula espinal siguientes:** a) daños traumáticos, dismetabólicos o degenerativos tales como las estenosis del conducto vertebral, tales como la espondilosis y la espondilolistesis o las lesiones traumáticas de la flexoextensión, de la columna vertebral; b) malestares inflamatorios que afectan a las estructuras nerviosas encefálicas (apoplejía, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, síndrome fibromiálgico) con la consecuente aparición de dolores periféricos, en la actualidad clasificados como "síndromes de dolor central"; c) malestares inflamatorios crónicos del aparato osteoarticular y el sistema nervioso periférico, principalmente caracterizados por dolor crónico y/o neuropático;

**3- procesos neuroinflamatorios, también asociados a neurodegeneración, que se producen y que afectan a las estructuras nerviosas de zonas encefálicas dadas** después de daños traumáticos, neurotóxicos, dismetabólicos o degenerativos, tales como los estados de malestar hipóxico (apoplejía, AIT - accidente isquémico transitorio), las demencias senil y presenil también de tipo Alzheimer, traumatismos craneoencefálicos, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica.

Como se describe anteriormente, sin quedar ligado a una teoría en particular, parece que dicho efecto farmacológico está mediado por la capacidad de PEA ultramicronizada a incrementar significativamente la liberación del endocanabinoide 2-araquidonoilglicerol (2-AG).

Por lo tanto, es otro objetivo de la invención, una formulación que contiene PEA ultramicronizada como se define anteriormente, para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias neuroinmunogénicas a nivel de órganos periféricos, y/o enfermedades neuroinflamatorias, también asociadas a la neurodegeneración a nivel de la médula espinal y/o cerebro, para obtener en el suero del sujeto tratado, en un periodo de tiempo de entre 1 y 3 horas después de dicho tratamiento, concentraciones de 2-araquidonoilglicerol que sean mayores, preferentemente de 3 a 5 veces mayores, que las concentraciones antes del tratamiento.

Ha de ser evidente que, para la presente invención, un experto en la técnica, con el objetivo de cumplir con las necesidades contingentes y específicas, podrá realizar otras modificaciones y variaciones, de las cuales todas están dentro del alcance de protección de la invención, como se define por las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica para uso humano o veterinario, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de palmitoiletanolamida en forma ultramicronizada, en la que más de un 90 % en peso de palmitoiletanolamida tiene tamaños de partículas menores que 6 micrómetros, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que más de un 99 % en peso, o un 99,9 % en peso, de palmitoiletanolamida tiene tamaños de partículas menores que 6 micrómetros.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que entre un 55 % y un 65 % en peso, o entre un 59 % y un 60 % en peso, de palmitoiletanolamida tiene tamaños de partículas menores que 2 micrómetros.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que entre un 13 % y un 17 % en peso, o entre un 14 % y un 15 % en peso, de palmitoiletanolamida tiene tamaños de partículas menores que 1 micrómetro.
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que entre un 1 % y un 3 % en peso, o un 2 % en peso, de palmitoiletanolamida tiene tamaños de partículas menores que 0,6 micrómetros.
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha palmitoiletanolamida tiene un espectro de MDSC con transición exotérmica a temperaturas que varían de entre 101 °C y 103 °C.
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha palmitoiletanolamida tiene un espectro de DRX como se informa en la siguiente tabla:

Pico [2-Theta(°)]
6,155
8,194
12,271
18,438
20,844
21,780
22,532
24,003
25,256
31,289
36,770
38,759

8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha palmitoiletanolamida está en combinación con un compuesto antioxidante.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicho antioxidante está seleccionado de quercetina, resveratrol, polidatina, luteolina, tocoferol y ácido tióctico.
10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias neuroinmunogénicas a nivel de órganos periféricos y/o enfermedades neuroinflamatorias, también asociadas a la neurodegeneración a nivel de la médula espinal y/o cerebro.
11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dichas enfermedades comprenden:
- 1- procesos inflamatorios neuroinmunogénicos a nivel de órganos periféricos y aparatos del cuerpo**, en los que las enfermedades se seleccionan de a) el síndrome de intestino irritable; b) la cistitis intersticial y la cistitis recurrente; c) las vulvodinias y las vestibulodinias; d) la vestibulitis vulvar; e) las lesiones endometriales; f) la miastenia grave; g) prostatitis no bacteriana crónica de tipo IIIA y IIIB; h) las artropatías de origen traumático o degenerativo o inmunológico que afectan a las articulaciones móviles y/o semimóviles; i) las enfermedades dolorosas de los discos intervertebrales debido a neoinervación y neovascularización del tejido cartilaginoso y las estructuras ligamentosas adjuntas [núcleo pulposo (nucleus pulposus) y/o anillos fibrosos (anulus fibrosus)];

ligamentos longitudinales anterior y posterior, ligamento supraespinoso]; l) los síndromes cefalálgicos debidos a la inflamación del tejido meníngeo; m) las inflamaciones de la mucosa y tejidos mucocutáneos de la cavidad oral y la pulpa dental; n) las borreliosis con base autoinflamatoria de tipo PFAPA tipo en la infancia; c) las neuralgias dermoepidérmicas de las fibras pequeñas, nociceptivas y/o pruriceptivas, con base neuropática como la neuralgia posherpética, las neuralgias asociadas a diabetes, la neuralgia debida a la infección por VIH, los pruritos neuropáticos y/o psicogénicos; p) los granulomas que afectan al tejido dermoepidérmico; q) los síndromes adherenciales debidos a peritonitis y/o complicaciones quirúrgicas laparotómicas y/o laparoscópicas; r) las enfermedades dermatológicas, también con origen inmunológico, caracterizados por procesos neuroinflamatorios, tanto agudos como crónicos;

**2- procesos neuroinflamatorios, también asociados a la neurodegeneración, que se producen y afectan a las estructuras nerviosas de la médula espinal siguientes:** a) daños traumáticos, dismetabólicos o degenerativos tales como las estenosis del conducto vertebral, tales como la espondilosis y la espondilolistesis o las lesiones traumáticas de la flexoextensión, de la columna vertebral; b) malestares inflamatorios que afectan a las estructuras nerviosas encefálicas (apoplejía, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, síndrome fibromiálgico) con la consecuente aparición de dolores periféricos, en la actualidad clasificados como "síndromes de dolor central"; c) malestares inflamatorios crónicos del aparato osteoarticular y el sistema nervioso periférico, principalmente caracterizados por dolor crónico y/o neuropático;

**3- procesos neuroinflamatorios, también asociados a neurodegeneración, que se producen y que afectan a las estructuras nerviosas de zonas encefálicas dadas** después de daños traumáticos, neurotóxicos, dismetabólicos o degenerativos, tales como los estados de malestar hipóxico (apoplejía, AIT - accidente isquémico transitorio), las demencias senil y presenil también de tipo Alzheimer, traumatismos craneoencefálicos, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica.

12. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho tratamiento se lleva a cabo para obtener, en el suero del sujeto tratado, en un periodo de tiempo de entre 1 y 3 horas después de dicho tratamiento, concentraciones de 2-araquidonoilglicerol de 3 a 5 veces mayores que las concentraciones antes del tratamiento.

13. Un método para la micronización de palmitoiletanolamida con más de un 90 % en peso que tiene alambres de partículas menores que 6 micrómetros, en el que dicho método se lleva a cabo en una planta de chorro de fluido.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicha planta de chorro de fluido funciona con "tecnología en espiral" con chorro de aire presurizado.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en el que dicho método funciona a una presión de 10-12 bares ( $10 \times 10^5$  -  $12 \times 10^5$  Pascales) del chorro de fluido y con una alimentación de producto de 9-12 kg/h.

16. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que dicha planta comprende una cámara de micronización de aproximadamente 300 mm de diámetro.

17. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que la palmitoiletanolamida se cristaliza en presencia de un polímero de vinilo antes de la etapa de ultramicronización.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el que dicho polímero de vinilo es polivinilpirrolidona.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en el que dicha cristalización se lleva a cabo en etanol.

20. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que la proporción entre N-palmitoiletanolamida y polivinilpirrolidona es de aproximadamente 30:1.

21. Una forma polimórfica de palmitoiletanolamida que tiene un espectro de MDSC con transición exotérmica a temperaturas que varían de entre 101 °C y 103 °C, y un espectro de DRX como se informa en la siguiente tabla:

Pico [2-Theta (°)]
6,155
8,194
12,271
18,438
20,844
21,780



22,532
24,003
25,256
31,289
36,770
38,759

22. La forma polimórfica de acuerdo con la reivindicación 22, en la que más de un 90 % en peso de palmitoiletanolamida tiene tamaños de partículas menores que 6 micrómetros, y entre un 13 % y un 17 % en peso, o entre un 14 % y un 15 % en peso, tiene tamaños de partículas menores que 1 micrómetro.

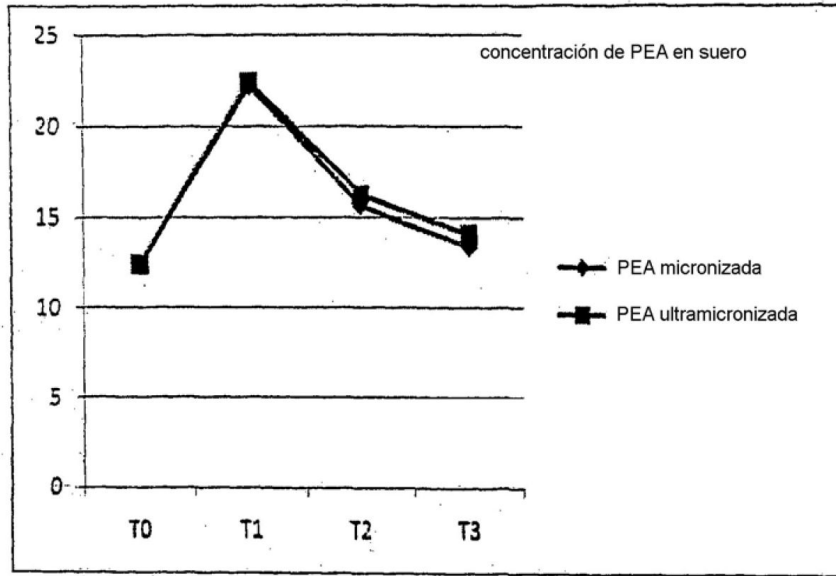


Fig. 1

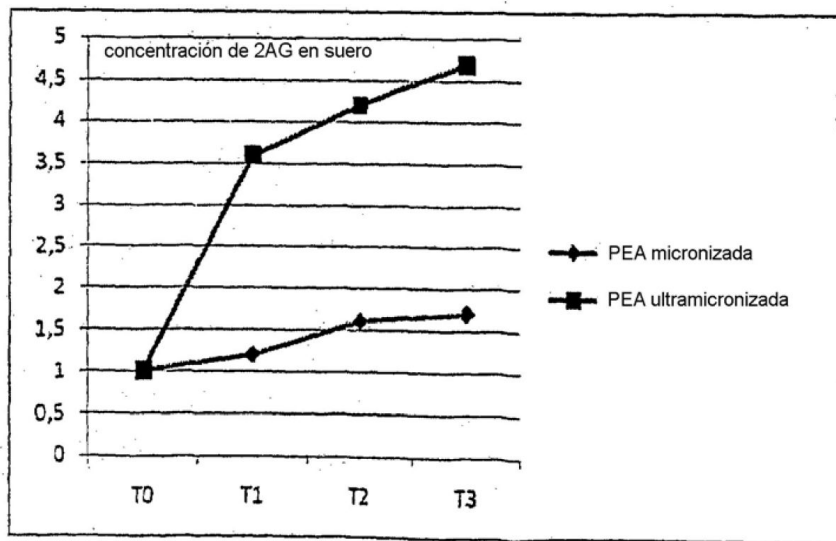


Fig. 2

MDSC de PEA original

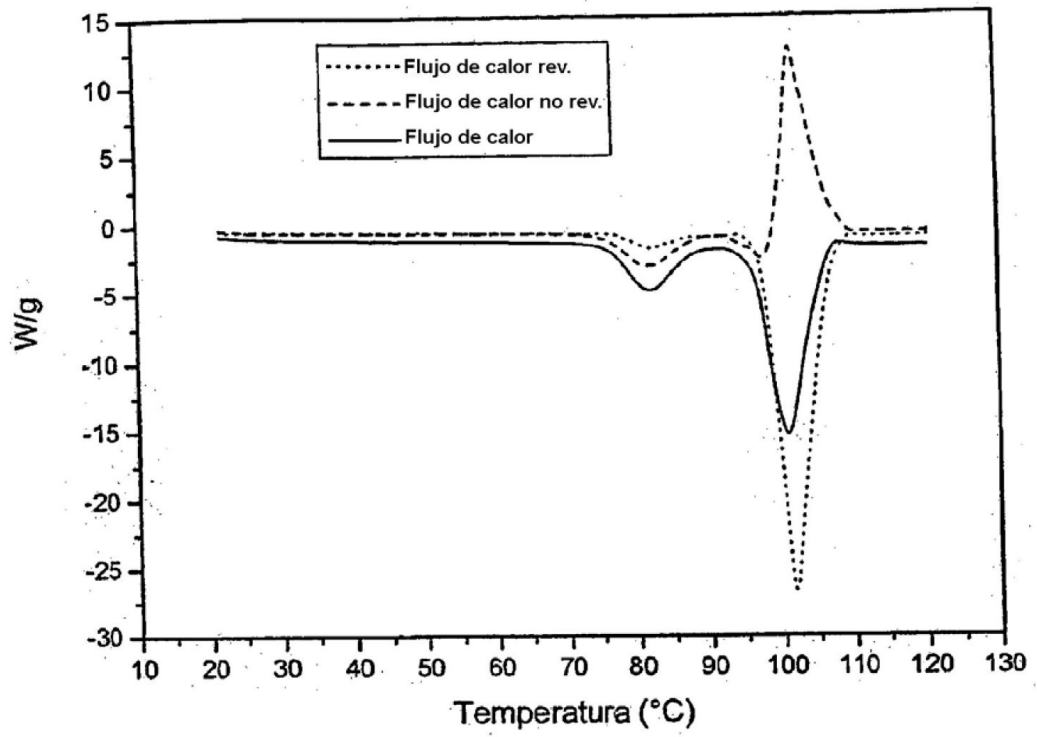


Fig. 3

MDSO de PEA ultramicronizada

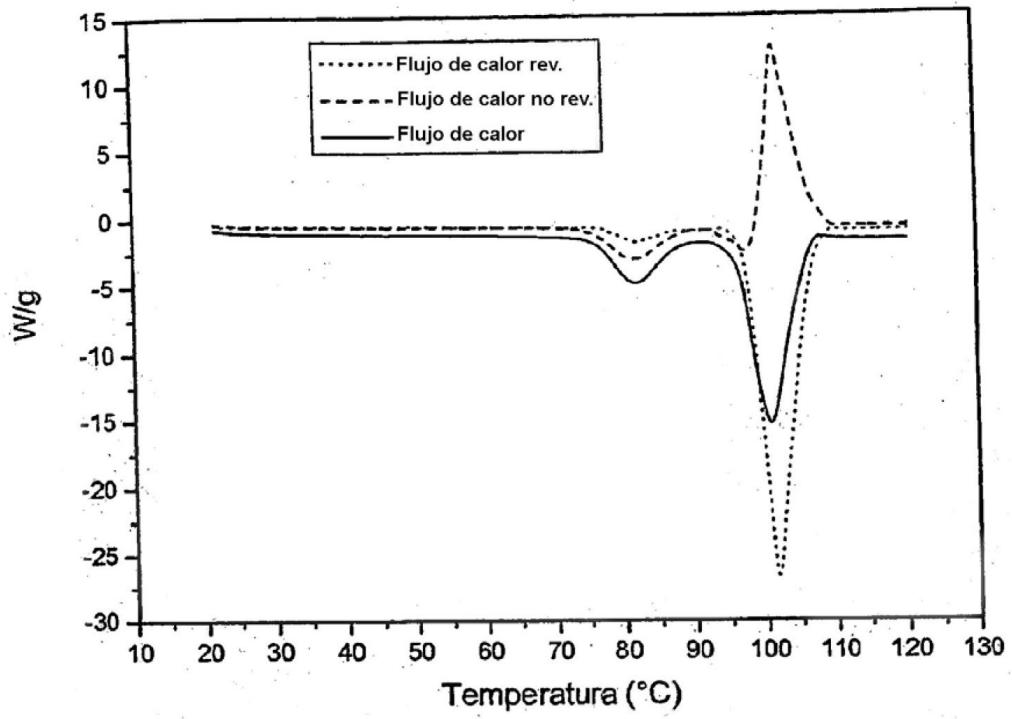


Fig. 4

DRX de PEA original

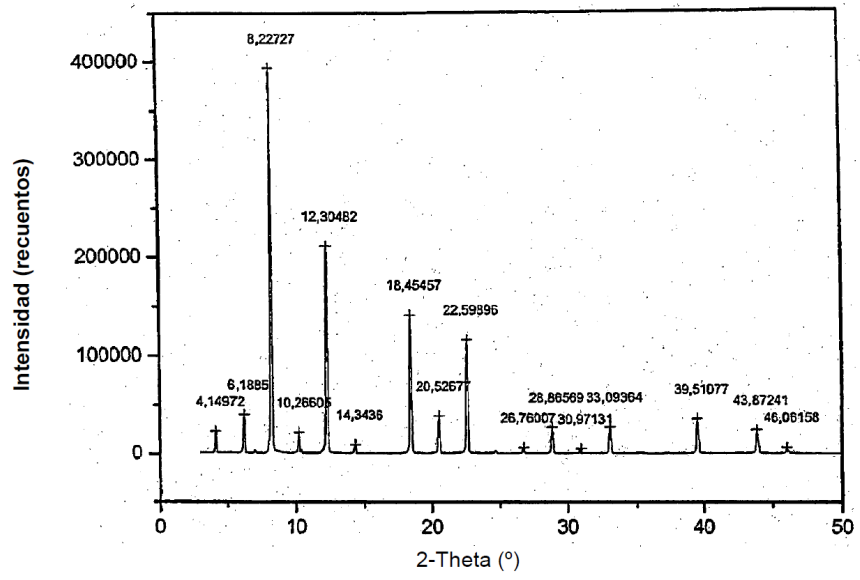


Fig. 5

DRX de PEA ultramicronizada

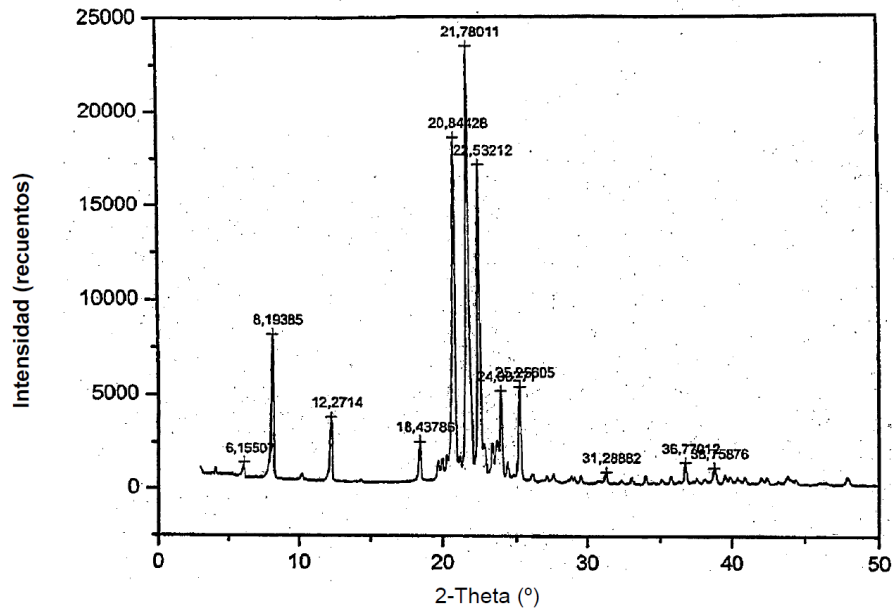


Fig. 6