

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 155**

51 Int. Cl.:

A61K 47/60 (2007.01)

A61K 31/164 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2013 E 13195985 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2742957**

54 Título: **Derivados de polietilenglicol de palmitoiletanolamida y aciletanolamidas similares**

30 Prioridad:

13.12.2012 IT MI20122127

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

27.06.2018

73 Titular/es:

EPITECH GROUP S.R.L. (100.0%)

Via Egadi, 7

20144 Milano (MI), IT

72 Inventor/es:

CALIGNANO, ANTONIO;

D'AGOSTINO, GIUSEPPE;

LANERI, SONIA;

MELI, ROSARIA;

OSTACOLO, CARMINE;

RUSSO, ROBERTO;

SACCHI, ANTONIA;

TRONINO, DIANA;

DELLA VALLE, FRANCESCO;

DELLA VALLE, MARIA FEDERICA y

MARCOLONGO, GABRIELE

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 674 155 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

Derivados de polietilenglicol de palmitoiletanolamida y aciletanolamidas similares

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de polietilenglicol de palmitoiletanolamida (PEA) y aciletanolamidas similares, tanto para administración tópica como sistémica, que tienen propiedades fisicoquímicas mejoradas para el tratamiento de trastornos inflamatorios y asociados con picor o dolor.

10

Técnica anterior

La palmitoiletanolamida (PEA), la amida de ácido palmítico y etanolamina, es una de las moléculas más investigadas pertenecientes a la familia de aciletanolamidas. Sus efectos analgésicos y antiinflamatorios se han investigado ampliamente, y dependen principalmente de la expresión de receptores nucleares o de membrana específicos tales como receptor activado por proliferador de peroxisoma α (PPAR- α), receptores cannabinoides (CB), receptor acoplado a proteína G (GPR55), miembro 1 de la subfamilia V de receptor de canal de cationes de potencial transitorio (TRPV1).

15

20 Sumario de la invención

El objetivo de la presente invención era mejorar el perfil farmacocinético y de solubilidad de PEA y aciletanolamidas similares tanto para administración tópica como sistémica dando como resultado una eficacia de duración más larga.

25

Los presentes inventores han encontrado que este objetivo puede lograrse aumentando la solubilidad y capacidad de penetración de membrana de PEA y aciletanolamidas similares por medio de la formación de conjugados de polietilenglicoles.

30

Se ha encontrado que pueden lograrse efectos ventajosos cuando los conjugados son derivados de polietilenglicol de PEA o aciletanolamidas similares.

Un objeto de la invención es por tanto derivados de polietilenglicol de aciletanolamidas de fórmula (I):



35

en la que R-CONHCH₂CH₂O- es el residuo de una aciletanolamida y, más en detalle,

R es: una cadena de alquilo lineal o ramificada que incluye desde 9 hasta 21 átomos de carbono y preferiblemente desde 15 hasta 17 átomos de carbono o una cadena de alqueno lineal o ramificada que incluye desde 9 hasta 21 átomos de carbono y preferiblemente desde 15 hasta 17 átomos de carbono y un doble enlace;

40

R' es H o un grupo alquilo lineal o ramificado elegido de metil-, etil-, n-propil- e isopropil-;

A es un grupo de unión seleccionado de un residuo de ácido dicarboxílico y un grupo carbonilo -CO-; y

45

n es un número entero de desde 1 hasta 10.

Cuando A es un residuo de ácido dicarboxílico, puede seleccionarse de residuo de ácido succínico, glutárico, maleico y ftálico. Otro objeto de la invención es el uso de los derivados anteriores para aplicación en seres humanos o veterinaria.

50

Un objeto adicional de la invención es el uso de los derivados anteriores para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (inflamación neurogénica y/o neuroinmunogénica periférica, neuroinflamación central) mediante administración tópica o sistémica (administración entérica o parenteral).

55

Otro objeto más específico de la invención es el uso de los derivados anteriores para el tratamiento de enfermedades de la piel, mucosa y ojos.

Formulaciones farmacéuticas, que contienen uno o más derivados de fórmula (I), junto con excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con PEA o/y aciletanolamidas similares, son un objeto adicional de la invención.

60

La invención también se refiere a un proceso para sintetizar los derivados de fórmula (I).

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Efecto de la aplicación local de vehículo (CTR), PEA y derivado 8a sobre hiperalgesia mecánica (a) y edema de pata (b). Los datos representan la media \pm EEM de 6 ratones. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$ frente a CT;

5 Figura 2: Efecto de la aplicación local de vehículo (CTR), PEA y derivado 8b sobre hiperalgesia mecánica (a) y edema de pata (b). Los datos representan la media \pm EEM de 6 ratones. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$ frente a CTR;

10 Figura 3: Efecto de la aplicación local de vehículo (CTR) y PEA + 8a+8b (mezcla) sobre hiperalgesia mecánica (a) y edema de pata (b). Los datos representan la media \pm EEM de 6 ratones. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ y frente a CTR;

Figura 4: Acumulación en la piel de PEA;

Figura 5: Acumulación en la piel de derivado 8a;

15 Figura 6: Acumulación en la piel de derivado 8b y 8c;

Figura 7: Liberación de PEA a partir de derivados sintetizados, en comparación con la acumulación del fármaco original.

20

Descripción detallada de la invención

Un primer objeto de la presente invención son derivados de polietilenglicol de aciletanolamidas de fórmula (I):



25

en la que R-CONHCH₂CH₂O- es el residuo de una aciletanolamida y, más en detalle, R es: una cadena de alquilo lineal o ramificada que incluye desde 9 hasta 21 átomos de carbono y preferiblemente desde 15 hasta 17 átomos de carbono o una cadena de alqueno lineal o ramificada que incluye desde 9 hasta 21 átomos de carbono y preferiblemente desde 15 hasta 17 átomos de carbono y un doble enlace;

30

R' es H o un grupo alquilo lineal o ramificado elegido de metil-, etil-, n-propil- e isopropil-;

A es un grupo de unión seleccionado de un residuo de ácido dicarboxílico y un grupo carbonilo -CO-; y

35

n es un número entero de desde 1 hasta 10.

En una realización, n es un número entero de desde 1 hasta 3.

40

En una realización, cuando A es un residuo de ácido dicarboxílico, puede seleccionarse de un residuo de ácido succínico, glutárico, maleico y ftálico.

Los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse por medio de un proceso que incluye las siguientes etapas:

45

(a) reacción de una aciletanolamida con un precursor del grupo de unión A;

(b) reacción del producto de la etapa (a) con un polietilenglicol de fórmula HO-(CH₂CH₂O)_n-CH₂CH₂OR', en la que n es un número entero de desde 1 hasta 10 y R' es H o un grupo alquilo lineal o ramificado elegido de metil-, etil-, n-propil- e isopropil-.

50

Cuando A es el residuo de un ácido dicarboxílico, su precursor es el anhídrido correspondiente.

La etapa (b) puede realizarse en presencia de agentes de condensación adecuados, tales como una carbodiimida y preferiblemente dicitohexilcarbodiimida.

55

En otra realización, el grupo carboxílico libre del producto intermedio producido en la etapa (a) puede activarse mediante la formación de un derivado de cloruro, bromuro o yoduro o con grupos salientes adecuados (por ejemplo, alquiloiloxycarbonilo-, succinimidiloxi), y la reacción de condensación puede realizarse entonces en presencia o ausencia de un catalizador.

60

En otra realización, el polietilenglicol, opcionalmente con los extremos ocupados con un grupo R' correspondiente a un grupo alquilo lineal o ramificado elegido de metil-, etil-, n-propil- e isopropil-, puede activarse mediante sustitución del grupo hidroxilo terminal por un buen grupo saliente, tal como metanosulfonato, p-toluenosulfonato o trifluorometanosulfonato. El grupo carboxílico libre del producto intermedio producido en la etapa (a) puede hacerse reaccionar con el polietilenglicol activado en presencia o ausencia de una base o un catalizador.

En otra realización, cuando A es un residuo -CO-, el precursor del grupo de unión A es por ejemplo un residuo clorocarbonil-, obtenido mediante un sustituto seguro y útil para fosgeno tal como trifosgeno, o un residuo imidazolcarbonil- obtenido mediante carbonildiimidazol. La conjugación de la aciletanolamida con PEG "a través de" grupo de unión carbonilo C=O puede obtenerse o bien introduciendo el clorocarbonil- o imidazolcarbonil- activo en la aciletanolamida y después haciendo reaccionar con el PEG, o bien introduciendo el clorocarbonilo o imidazolcarbonilo activo en el alcoxi-PEG y después haciendo reaccionar con la aciletanolamida.

Pueden sintetizarse aciletanolamidas según métodos bien conocidos de la técnica anterior, tales como el descrito en N Ueda, K Yamanaka, Y Terasawa, S Yamamoto "An acid amidase hydrolyzing anandamide as an endogenous ligand for cannabinoid receptors" FEBS Lett 454:267-270 (1999), que describe la reacción de ácido palmítico con 2-etanolamina.

Parte experimental

Síntesis y caracterizaciones de conjugados de aciletanolamidas

Se registraron ^1H y ^{13}C -RMN usando un instrumento Mercury plus 400 MHz (Varian Inc., Palo Alto, CA, EE.UU.), usando trimetilsilano (TMS) como patrón interno. Se notifican valores de desplazamientos químicos en unidades de δ (ppm) con respecto a TMS (1%). Se registraron los espectros de masas usando un instrumento API 2000 equipado con un software de sistema de datos analyst 1.3 (Applied Biosystem, Foster City, EE.UU.).

Ejemplo 1: Hemisuccinato de palmitoiletanolamida (producto intermedio 1)

Se mezclaron 1,00 g de PEA (3,36 mmol) con 0,44 g de anhídrido succínico (4,36 mmol), en 30 ml de dimetilformamida anhidra. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió una disolución de HCl 2 N y se extrajo la fase acuosa 3 veces con cloroformo. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se evaporaron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando cloroformo/metanol 9,5/0,5 como eluyente. Se monitorizó el transcurso de la reacción y la purificación mediante CCF sobre placas de gel de sílice, eluidas con cloroformo/metanol 9,5/0,5 y reveladas mediante oxidación con tinción con permanganato. Rendimiento: 83%. ^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,88 (t, 3H, J = 6,8, CH_3), 1,22-1,40 (m, 26H, CH_2), 1,60-1,65 (m, 2H, CH_2), 2,20 (t, 2H, J = 7,5, CH_2CO), 2,65 (t, 2H, J = 6,0, succinato), 2,71 (t, 2H, J = 6, succinato), 3,52-3,55 (m, 2H, NHCH_2), 4,22 (t, 2H, J = 4,9, CH_2O), 6,00 (s.a., 1H, NH). ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 14,68, 22,81, 25,83, 29,31, 29,36, 29,42, 29,50, 29,65, 29,72, 29,75, 29,76, 32,10, 36,01, 38,15, 63,50, 172,78, 173,18, 174,12. Masa (m/z) M^+ = 399,5.

Ejemplo comparativo 2 - N-Palmitoiletanolamina-O-(succinil-(metoxipolietilenglicol (1000))

Se neutralizó el producto intermedio 1 (1,00 g, 2,63 mmol) con una cantidad equivalente de hidróxido de tetrabutilamonio en metanol y se llevó la disolución de sal resultante hasta sequedad a vacío. Se hizo reaccionar la sal seca con tosilato de metoxipolietilenglicol (1000) (3,95 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se evaporó la mezcla y se reconstituyó en 15 ml de agua. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en fase inversa usando agua como eluyente. Rendimiento: 90%. Masa (m/z): M^+ = 1426. Solubilidad en agua: ≥ 10 mg/ml.

Ejemplo 3: N-Octadecanoiletanolamina-O-(ftaloil-(trietilenglicol))

Se disolvió 1 g de N-octadecanoiletanolamina (3,05 mmol) en 50 ml de dioxano anhidro. Se añadieron 0,67 g de anhídrido ftálico (4,5 mmol) y se mantuvo la mezcla con agitación a 40°C durante 5 h. Se recuperó el éster de ftaloilo intermedio mediante filtración y se usó sin purificación adicional. Se hizo reaccionar con 0,593 g de trietilenglicol (3,95 mmol) en presencia de 0,03 g de dimetilaminopiridina (DMAP) (0,26 mmol) y 0,54 g de diciclohexilcarbodiimida (DCC) (2,63 mmol) en 40 ml de dimetilformamida anhidra. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Después se separó por filtración el precipitado formado y se evaporó el filtrado y se reconstituyó en 15 ml de cloroformo. Se añadió una disolución saturada de NaHCO_3 y después se extrajo la fase acuosa dos veces con cloroformo. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se evaporaron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando cloroformo como eluyente. ^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,88 (t, 3H), 1,26-1,33 (m, 28H), 1,60-1,65 (m, 2H), 2,23 (t, 2H), 3,53-3,58 (dd, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,60-3,69 (m, 6H), 4,25 (t, 2H), 4,36 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,74 (d, 2H). Masa (m/z): M^+ = 618,1.

Ejemplo comparativo 4 - N-Palmitoiletanolamina-O-(ftaloil-(metoxipolietilenglicol (1000))

Se disolvió 1 g de palmitoiletanolamida (3,3 mmol) en 50 ml de dioxano anhidro. Se añadieron 0,67 g de anhídrido ftálico (4,5 mmol) y se mantuvo la mezcla con agitación a 40°C durante 5 h. Se recuperó el éster de ftaloilo intermedio mediante filtración y se usó sin purificación adicional. Se neutralizó con una cantidad equivalente de hidróxido de tetrabutilamonio en metanol y se llevó la disolución de sal resultante hasta sequedad a vacío. Se hizo reaccionar la sal seca con tosilato de metoxipolietilenglicol (1000) (3,95 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro.

Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se evaporó la mezcla y se reconstituyó en 15 ml de agua. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en fase inversa usando agua como eluyente. Rendimiento: 86%. Masa (m/z): M^+ = 1474. Solubilidad en agua: ≥ 10 mg/ml.

5 *Ejemplo 5: N-Oleoiletanolamina-O-(glutaril-(tetraetilenglicol))*

Se hizo reaccionar 1 g de oleoiletanolamida (OEA) (3,07 mmol) con 0,53 g de anhídrido glutárico (4,5 mmol) en 10 ml de dimetilformamida seca. Se mantuvo la mezcla con agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadieron 3 ml de HCl 2 N y 20 ml de agua fría y se extrajo la mezcla 3 veces con 10 ml de cloroformo. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se evaporaron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando una mezcla de cloroformo/metanol 9,8/0,2 como eluyente. Finalmente se cristalizó el producto en cloroformo/hexano 1:1. 1H -RMN ($CDCl_3$): δ 0,88 (t, 3H), 1,27-1,33 (m, 8H), 1,35 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,01 (dd, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,40-2,45 (m, 4H), 5,37 (m, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,29 (t, 3H).

15 Masa (m/z): M^+ = 440,5 (425).

Se hizo reaccionar el éster de glutarilo intermedio con 0,752 g de tetraetilenglicol (3,95 mmol) en presencia de 0,03 g de dimetilaminopiridina (DMAP) (0,26 mmol) y 0,54 g de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) (2,63 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Después se separó por filtración el precipitado formado y se evaporó el filtrado y se reconstituyó en 15 ml de cloroformo. Se añadió una disolución saturada de $NaHCO_3$ y después se extrajo la fase acuosa dos veces con cloroformo. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se evaporaron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando cloroformo/metanol 9,5/0,5 como eluyente. Rendimiento: 88%.

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 0,88 (t, 3H), 1,27-1,33 (m, 8H), 1,35 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,01 (dd, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,40-2,45 (m, 4H), 3,53-3,58 (dd, 2H), 3,65-3,73 (m, 12H), 4,31 (t, 2H), 5,37 (m, 2H).

30 Masa (m/z): M^+ = 617,6.

Ejemplo 6: N-[2-PEG400-O-carbonil-oxi-etil]-octadecanamida

Se hicieron reaccionar 0,5 g de diestearoiletanolamida (SEA) (1,5 mmol) y 0,26 g de 1,1'-carbonildiimidazol (1,65 mmol) en 20 ml de cloroformo anhidro. Se mantuvo la mezcla con agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después se añadieron 0,82 g de di-PEG 400 (2,25 mmol) y se calentó la mezcla a 60°C durante 12 h. Después se enfrió la mezcla y se extrajo una vez con 10 ml de ácido cítrico al 5% y después con 10 ml de $NaHCO_3$ al 5%. Se recogió la fase orgánica y se secó a vacío. Se purificó el producto bruto sobre una columna de fase inversa usando una mezcla de acetonitrilo/agua 8:2 como eluyente. Rendimiento: 92%. Masa (m/z): M^+ = 756. Solubilidad en agua: >10 mg/ml.

Ejemplo comparativo 7: N-[2-Metoxipolietilenglicol (5000)-O-carbonil-oxi-etil]-palmitamida

Se trataron 5,0 g de metoxipolietilenglicol (5000) disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro a -15°C en un equipo sellado con gas fosgeno obtenido mediante la descomposición controlada de 150 mg de trifosgeno a 100°C con fenantridina como catalizador. Se mantuvo la disolución con agitación a -15°C durante 2 h y después se purgó exhaustivamente con flujo de nitrógeno para eliminar el exceso de ácido y trifosgeno que se descomponen mediante burbujeo en una disolución fría alcalina. Se usó el derivado de clorocarbonato sin purificación adicional. Se añadieron 0,3 g de palmitoiletanolamida y 0,15 g de trietilamina a la disolución todavía mantenida bajo nitrógeno a -15°C. Se agitó la mezcla durante 1 h a -15°C y después se llevó durante 1 h a 0°C. Finalmente se evaporó la mezcla hasta sequedad a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre una columna de fase inversa usando agua como eluyente. Rendimiento del 90%. Masa (m/z): M^+ = 5329. Solubilidad en agua: >10 mg/ml.

Ejemplo 8a: N-Palmitoiletanolamina-O-(succinil-(dietilenglicol))

Se hizo reaccionar 1,00 g de producto intermedio 1 (2,63 mmol) con 0,42 g de dietilenglicol (3,95 mmol) en presencia de 0,03 g de dimetilaminopiridina (DMAP) (0,26 mmol) y 0,54 g de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) (2,63 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Después se separó por filtración el precipitado formado y se evaporó el filtrado y se reconstituyó en 15 ml de cloroformo. Se añadió una disolución saturada de $NaHCO_3$ y después se extrajo la fase acuosa dos veces con cloroformo. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se evaporaron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando cloroformo/metanol 9,5/0,5 como eluyente. Rendimiento: 75%. 1H -RMN ($CDCl_3$): δ 0,87 (t, 3H, J = 6,9, CH_3), 1,26-1,31 (m, 26H, CH_2), 1,58-1,64 (m, 2H, CH_2), 2,17 (t, 2H, J = 8,0, CH_2CO), 2,62-2,70 (m, 4H, succinato), 3,50-3,54 (m, 2H, $NHCH_2$), 3,61 (t, 2H, J = 5,0, CH_2 f), 3,69-3,74 (m, 4H, CH_2 d-e), 4,20 (t, 2H, J = 5,0, CH_2O), 4,27 (t, 2H, J = 4,0, CH_2 a), 5,97 (s.a., 1H, NH). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$): δ 14,70, 22,79, 25,85, 29,34, 29,40, 29,45, 29,51, 29,63, 29,71, 29,75, 29,76, 32,12, 36,04, 38,12, 61,00,

63,05, 63,51, 68,80, 72,47, 172,78, 173,25, 175,46. Masa (m/z): M^+ = 487,67.

Ejemplo 8b: N-Palmitoiletanolamina-O-(succinil-(trietilenglicol))

- 5 Se hizo reaccionar 1,00 g de producto intermedio 1 (2,63 mmol) con 0,593 g de trietilenglicol (3,95 mmol) en presencia de 0,03 g de dimetilaminopiridina (DMAP) (0,26 mmol) y 0,54 g de dicitohexilcarbodiimida (DCC) (2,63 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Después se separó por filtración el precipitado formado y se evaporó el filtrado y se reconstituyó en 15 ml de cloroformo. Se añadió una disolución saturada de NaHCO_3 y después se extrajo la fase acuosa dos veces con cloroformo. Se
- 10 recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se evaporaron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando cloroformo/metanol 9,5/0,5 como eluyente. Rendimiento: 73%. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,88 (t, 3H, J = 6,9, CH_3), 1,27-1,32 (m, 26H, CH_2), 1,58-1,64 (m, 2H, CH_2), 2,18 (t, 2H, J = 8,0, CH_2CO), 2,63-2,71 (m, 4H, succinato), 3,53-3,57 (m, 2H, NHCH_2), 3,61 (t, 2H, J = 5,0, CH_2 f), 3,66-3,74 (m, 8H, b-e), 4,21 (t, 2H, J = 5,0, CH_2O), 4,28 (t, 2H, J = 5,0, CH_2 a), 5,99 (s.a., 1H, NH). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 14,65, 22,80, 25,83, 29,35, 29,41, 29,46, 29,54, 29,65, 29,73, 29,76, 29,78, 32,13, 36,10, 38,14, 61,05, 63,05, 63,54, 68,85, 70,24, 72,47, 172,78, 173,25, 175,46. Masa (m/z): M^+ = 531,72.

Ejemplo 8c: N-Palmitoiletanolamina-O-(succinil-(tetraetilenglicol))

- 20 Se hizo reaccionar 1,00 g de producto intermedio 1 (2,63 mmol) con 0,752 g de tetraetilenglicol (3,95 mmol) en presencia de 0,03 g de dimetilaminopiridina (DMAP) (0,26 mmol) y 0,54 g de dicitohexilcarbodiimida (DCC) (2,63 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Después se separó por filtración el precipitado formado y se evaporó el filtrado y se reconstituyó en 15 ml de cloroformo. Se añadió una disolución saturada de NaHCO_3 y después se extrajo la fase acuosa dos veces con cloroformo. Se
- 25 recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se evaporaron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando cloroformo/metanol 9,5/0,5 como eluyente. Rendimiento: 70%. $^1\text{H-RMN}$ CDCl_3 : δ 0,88 (t, 3H, J = 7,0, CH_3), 1,26-1,31 (m, 26H, CH_2), 1,58-1,64 (m, 2H, CH_2), 2,18 (t, 2H, J = 8,0, CH_2CO), 2,62-2,70 (m, 4H, succinato), 3,53-3,57 (m, 2H, NHCH_2), 3,63 (t, 2H, J = 5,0, CH_2 f), 3,65-3,75 (m, 12H, b-e), 4,22 (t, 2H, J = 5,0, CH_2O), 4,25 (t, 2H, J = 5,0, CH_2 a), 6,0 (s.a., 1H, NH). $^{13}\text{C-RMN}$ CDCl_3 : δ 14,67, 22,80, 25,85, 29,34, 29,41, 29,47, 29,55, 29,67, 29,72, 29,75, 29,79, 32,15, 36,11, 38,15, 61,10, 63,07, 63,54, 68,85, 70,24, 70,46, 72,47, 172,79, 173,27, 175,47. Masa (m/z): M^+ = 576,4.

Parte biológica

- 35 Se evaluó la acumulación en la piel *in vivo* mediante aplicación tópica de PEA y sus derivados sobre la superficie dorsal de ratones. Se realizó un seguimiento de la recuperación de tejidos y extracción de lípidos mediante determinación cuantitativa por HPLC, usando derivatización de precolumna con cloruro de dansilo, tal como se describe en B. Yagen, S. Burnstein: Novel and sensitive method for the detection of anandamide by the use of its dansyl derivative. J Chromatog B 740:93-9 (2000). Después se sometieron a prueba PEA y sus derivados para
- 40 determinar sus efectos antiinflamatorios y antihiperalgésicos, usando el modelo de edema inducido por carragenanos y el modelo de hiperalgnesia mecánica con el fin de entender si los restos de PEG podían mejorar la acumulación en la piel y prolongar los efectos farmacológicos de la molécula original.

EXPERIMENTOS *IN VIVO*

- 45 Animales

Se adquirieron ratones macho Swiss que pesaban de 25 a 30 g de Harlan (Udine, Italia). Se alojaron en jaulas de acero inoxidable en una sala mantenida a $22 \pm 1^\circ\text{C}$ con un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h. Los animales se aclimataron a su entorno durante 1 semana y tuvieron acceso a voluntad a agua corriente y comida para roedores convencional.

Protocolo

- 55 Se disolvieron PEA (10 mg/5 ml) y sus derivados (derivado del ejemplo n.º 8a, derivado del ejemplo 8b, derivado del ejemplo 8c, a dosis equimoleculares) en etanol absoluto. A cada grupo de ratones (n=6) se le aplicaron 0,05 ml de disoluciones en etanol sobre la superficie dorsal de la pata izquierda. Después de 5 minutos el animal recibió 50 μl de λ -carragenanos al 1% en solución salina estéril inyectados en la pata tratada. Se usó etanol absoluto como vehículo en animales de control. Se evaluaron el edema de pata y la hiperalgnesia mecánica a las 2-4-6-8-24-48-72-96 h tras la inyección de λ -carragenanos.

Edema de pata

- 65 Se midió el desarrollo de edema de pata mediante un pletismómetro (Ugo Basile, Milán, Italia). Se evaluó el aumento del volumen de pata como la diferencia entre el volumen de pata medido en cada punto de tiempo y el volumen de pata basal medido en el tiempo 0 (antes de la aplicación de fármaco e inyección de carragenanos).

Hiperalgnesia mecánica

5 Se evaluó la hiperalgnesia mecánica midiendo la latencia (s) hasta retirar la pata de una presión mecánica constante ejercida sobre su superficie dorsal. Se usó un vástago cilíndrico de vidrio calibrado de 15 g (diámetro = 10 mm) achaflanado hasta una punta cónica (diámetro = 3 mm) para ejercer una fuerza mecánica. Se suspendió el peso verticalmente entre dos aros unidos a un soporte y estaba libre para moverse verticalmente. Se usó un tiempo de corte de 90 s.

10 EXPERIMENTOS *EX VIVO*

Extracción de lípidos

15 En un conjunto separado de experimentos, los animales recibieron una aplicación local de PEA o sus derivados (derivado del ejemplo n.º 8a, derivado del ejemplo 8b, derivado del ejemplo 8c) en la pata; después de 2-4-6-24-48-72-96 h, se sacrificaron los ratones y se extirparon las patas. Se pesaron muestras de tejido congeladas y se homogeneizaron en una disolución de metanol y un inhibidor de serina proteasa, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF, 1 mM). Después, se sometieron los tejidos homogeneizados a extracción en metanol-cloroformo-agua (1:2:1, v/v/v). Tras la centrifugación, se retiró cuidadosamente la fase orgánica, se transfirió a otro vial y se purificó
20 mediante microcolumnas de gel de sílice (60-Å, 230-400 de malla).

Acumulación en la piel

25 Se aislaron moléculas de interés mediante cromatografía a pequeña escala. Se usaron microcolumnas de vidrio (5 cm, ϕ de 50 mm). Se usó 1 ml de una mezcla (1/1 v/v) de cloroformo y gel de sílice (0,04-0,063 mm, 230-400 de malla, Macherey-Nagel) para cargar las columnas. Se disolvieron las muestras en 1 ml de cloroformo y después se cargaron. Se lavaron las columnas con 1 ml de cloroformo y 2 ml de cloroformo/metanol (9/1 v/v), obteniendo así las fracciones de interés que se recogieron y se evaporaron a vacío. Se validó el método de extracción en experimentos en blanco tratando piel con una cantidad conocida de cada compuesto analizado. También se calcularon los
30 porcentajes de recuperación y resultaron ser superiores al 85% para todos los productos sometidos a prueba.

Análisis mediante HPLC

35 Se realizó análisis mediante HPLC en un aparato Jasco (Jasco inc., Easton, MD, EE.UU.) compuesto por una bomba de gradiente cuaternario (PU 2089 Plus), una válvula de inyección Rheodyne de 25 μ l y un detector de UV de múltiples longitudes de onda (MD 2010 Plus). El método analítico usado se describió por B. Yagen, S. Burnstein: Novel and sensitive method for the detection of anandamide by the use of its dansyl derivative. J Chromatog B 740:93-9 (2000). Se evaluó según USP 30 para el análisis de PEA y sus derivados. También se evaluó la especificidad (ausencia de picos interferentes a partir de muestras de piel).
40

Análisis estadísticos

45 Se expresan los resultados como media \pm E.E.M. de n experimentos. Todos los análisis se realizaron usando GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). Se determinó la significación de diferencias entre grupos mediante prueba de la t de Student (para experimentos *ex vivo*) y análisis de varianza de dos factores (ANOVA) seguido por pruebas de Bonferroni a posteriori para comparaciones múltiples (para experimentos *in vivo*). Una diferencia con $P < 0,05$ (*) se consideró estadísticamente significativa.

50 RESULTADOS

Efectos de aplicación epidérmica de PEA y derivados sobre edema de pata e hiperalgnesia inducida por carragenanos

55 Tal como se esperaba, la inyección de carragenanos en la pata de ratones produjo tanto hiperalgnesia significativa (figura 1a, barras blancas) como edema de pata (figura 1b, círculos blancos). PEA aplicado por vía tópica (1 mg/pata) redujo notablemente la hiperalgnesia mecánica y el edema de pata de una manera dependiente del tiempo, tal como se muestra por el aumento de la latencia de retirada de pata (figura 1a, barras negras) y dio como resultado la reducción del volumen de pata (figura 1b, triángulos negros). En particular, los efectos antihiperalgésicos y antiinflamatorios de PEA son significativos a las 2 y 4 h tras la aplicación, mientras que no pudo detectarse ningún efecto a las 6-96 h tras la aplicación tópica. El PEA-derivado 8a (1,6 mg/pata, es decir, dosis equimolar de 1 mg de PEA), mostró unas actividades significativas antihiperalgésica (figura 1a, barras grises) y antiinflamatoria (figura 1b, cuadrados blancos) comenzando a las 6 h y que duraron hasta 72 h tras la aplicación local. No se observó ningún efecto a tiempos anteriores (2-4 h).
60

65 El PEA-derivado 8b (1,72 mg/pata, es decir, dosis equimolar de 1 mg PEA) mostró unas actividades significativas antihiperalgésica (figura 2a, barras grises) y antiinflamatoria (figura 2b, cuadrados blancos), tras 2 días de aplicación

local. Estos efectos fueron significativos hasta 4 días tras la aplicación de ambos derivados (es decir, 8a y 8b).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos mediante una aplicación de un único derivado, se investigó el posible efecto aditivo de los fármacos en estudio.

5 Se encontró que la combinación de PEA, derivado 8a y derivado 8b a dosis equimolares (1; 1,6; 1,72 mg respectivamente) dio como resultado actividades antihiperálgica (figura 3a, barras negras) y antiinflamatoria (figura 3b, triángulos negros) rápidas y de larga duración tal como se notifica en la figura 3.

10 *Acumulación en la piel*

Los resultados obtenidos de experimentos *in vivo* concordaban con datos recopilados a partir de experimentos de acumulación en la piel.

15 El grado de acumulación para PEA aplicado por vía tópica se notifica en la figura 4, en comparación con PEA endógeno. Los datos se expresan como nmol de PEA recuperados por mg de piel. Se recupera una cantidad alta y estadísticamente relevante de PEA a partir de la piel a de 2 a 6 h tras la aplicación tópica. Tras 24 h, los niveles de PEA vuelven al nivel inicial.

20 En la figura 5 se muestran resultados obtenidos tras la aplicación tópica del derivado 8a y se expresan como cantidad acumulativa de derivado y PEA.

25 Merece la pena observar que, durante todo el periodo de análisis, la cantidad total acumulada en la piel (es decir, PEA + derivado) es casi 10 veces mayor que PEA solo. Se obtuvieron resultados similares para los derivados 8b y 8c, tal como se muestra en la figura 6.

La principal diferencia entre los derivados sometidos a prueba parece ser la liberación cinética de PEA, que es la molécula biológicamente activa.

30 - El derivado 8a tiene una liberación más rápida, comenzando desde la 2ª hora y sostenida hasta 72 horas.

- El derivado 8b tiene una liberación más lenta pero prolongada, ya que una cantidad relevante de PEA sólo puede detectarse a las 24 horas pero se mantiene hasta 96 horas.

35 Dado que la actividad biológica pertenece únicamente a PEA, se realizó una comparación de las cantidades totales de PEA acumuladas en la piel tras la aplicación de PEA o derivado. Los resultados se muestran en la figura 7.

Tal como se mostró anteriormente, los compuestos de fórmula (I) resultan presentar un equilibrio hidrófilo/lipófilo ideal, dando como resultado una acumulación mejorada en la piel y una liberación prolongada de PEA.

40 Los presentes resultados indican que los derivados 8a y 8b se acumulan en la piel y libran PEA, de una manera dependiente del tiempo. Aunque la acción de PEA tiene un comienzo rápido debido a su rápida internalización y metabolismo (2-4 h), sus derivados liberan PEA de una manera dependiente del tiempo y del resto, dando como resultado una prolongación significativa de efectos farmacológicos. Se considera que la liberación de PEA a partir de
45 derivados depende de la actividad esterasa, ampliamente presente en la piel. También se ha notificado que los compuestos de fórmula (I) muestran los mismos efectos farmacológicos de la molécula original en cuanto a eficacia, tal como se confirma por los niveles aumentados de PEA en la piel tras su aplicación, así como la reducción de edema de pata e hiperálgia inducida por carragenanos.

50 Cuando se usan ésteres de polietilenglicol de PEA, los niveles de PEA en la piel son superiores con respecto al fármaco original (PEA) solo y se observa un aumento significativo de cantidades detectables de PEA durante varias horas. También se ha encontrado que mezclar PEA con uno o más compuestos de fórmula (I), preferiblemente en dosis equimolares, da como resultado un efecto antihiperálgico y antiinflamatorio importante, rápido y de larga duración (2-96 h).

55 En vista de lo anterior, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que contienen uno o más derivados de fórmula (I), junto con excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables.

60 Preferiblemente, dichas formulaciones farmacéuticas son para aplicación tópica. En este caso, en los compuestos de fórmula (I), el número n estará preferiblemente comprendido entre 1 y 10.

Dicha formulación tópica puede ser una crema, una pomada, un gel, una suspensión o una disolución para administración por pulverización, un linimento, un parche y similares. Dicha formulación puede contener diversos excipientes y/o portadores adecuados para la clase de administración que se selecciona, según lo que conoce el
65 experto en la técnica y se notifica, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack Pub. Co., N.Y., EE.UU., 17ª edición, 1985. Por ejemplo, la formulación de la invención puede contener: antioxidantes tales

como ácido ascórbico, galato de propilo, acetato de tocoferilo; agentes humectantes tales como gel de *Aloe barbadensis*, glycereth-26, glicerina, piroglutamato de sodio; filtros UV tales como 3-benzofenona o PABA; conservantes tales como metilparabeno o DMDM hidantoína, emolientes tales como ésteres orgánicos, di y triglicéridos; antiirritantes tales como AINE, glicirizatos, etc.; agentes antibacterianos sintéticos o naturales tales como triclosán, piroctona olamina, ácido úsnico, extractos de *Echinacea*, ácido undecilénico; fragancias naturales o artificiales.

En otras realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de la invención serán para uso oral o parenteral. En este caso, preferiblemente, el número n en los compuestos de fórmula (I) estará comprendido entre 11 y 1000.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas puede estar, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas preparados de manera convencional usando excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de carga (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice); agentes de disgregación (por ejemplo almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes de inhibición (por ejemplo laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse usando los métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden estar, por ejemplo, en forma de disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden estar en forma de productos liofilizados o granulados que van a reconstituirse, antes de su uso, usando agua u otros portadores adecuados. Tales preparaciones líquidas orales pueden prepararse mediante métodos convencionales usando aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo jarabes de sorbitol, celulosa o derivados de grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo lecitina o goma arábica); portadores no acuosos (por ejemplo aceite de almendras, ésteres basados en aceite, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). La preparación también puede contener de manera adecuada aromas, agentes colorantes y agentes edulcorantes.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para permitir la liberación controlada del principio activo.

Para la administración bucal, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, pastillas o gránulos formulados de manera convencional, adecuados para absorción a nivel de la mucosa bucal. Formulaciones bucales típicas son comprimidos para administración sublingual.

Los compuestos según la presente invención pueden formularse para una administración parenteral mediante inyección. Las formulaciones para las inyecciones pueden estar en forma de una única dosificación por ejemplo en viales, con conservante añadido. Las composiciones pueden estar en una forma tal como suspensiones, disoluciones o emulsiones en portadores a base de aceite o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo que va a reconstituirse, antes de su uso, usando un portador adecuado, por ejemplo usando agua estéril.

Según la presente invención, los compuestos también pueden formularse según composiciones rectales tales como supositorios o enema de retención, por ejemplo que contienen los componentes básicos de los supositorios comunes tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las composiciones anteriormente descritas, los compuestos también pueden formularse como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, mediante implantación subcutánea, transcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos, según la presente invención pueden formularse usando materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio iónico o como derivados mínimamente solubles, por ejemplo como sal mínimamente soluble.

Según la presente invención, la dosificación de los compuestos de fórmula (I) propuesta para la administración a un ser humano (con un peso corporal de aproximadamente 70 kg) oscila entre 0,1 mg y 1 g, y preferiblemente entre 1 mg y 600 mg del principio activo por unidad de dosis. La dosificación exacta será a discreción del médico.

Según la presente invención, la dosificación de los compuestos de fórmula (I) a la mascota paciente (por ejemplo, perros y gatos) no superará 14 mg/kg de p.c., dependiendo la dosificación exacta principalmente de la clase y gravedad de la enfermedad. Según una realización, se administran uno o más compuestos de fórmula (I) junto con una cantidad terapéuticamente activa de palmitoiletanolamida o aciletanolamidas similares. Por tanto, un objeto adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) para su uso en combinación con una cantidad terapéuticamente activa de palmitoiletanolamida o aciletanolamidas similares, en el tratamiento de trastornos inflamatorios y asociados con picor o dolor, con administración separada, combinada o secuencial.

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN FARMACÉUTICA

Ejemplo 1 - Crema para aplicación en piel cicatrizada

100 g contienen:

<i>N-Palmitoiletanolamina-O-(succinil(trietilenglicol))</i>	g 2,50
Acetato de vitamina E	g 2,00
Hialuronato de sodio	g 0,02
Bronopol	g 0,05
Deshidroacetato de sodio	g 0,10
Aceite de ricino hidrogenado	g 1,50
Noveon AA1	g 1,60
Agua hasta	g 100,00

5

Ejemplo 2 - Crema para aplicación en piel sana

100 g contienen:

<i>N-Palmitoiletanolamina-O-(succinil(trietilenglicol))</i>	g 3,50
Esteroles vegetales de PEG-5	g 4,50
Ácido esteárico	g 3,00
Alcohol cetosteárico	g 3,00
Adelmidrol	g 0,50
Monoestearato de glicerilo	g 1,50
Carbopol 940	g 0,40
Alcohol 2,4-diclorobencílico	g 0,15
Bronopol	g 0,05
Agua hasta	g 100,00

10

Ejemplo 3 - Crema fluida para aplicación en zonas de piel extensas

100 g contienen:

<i>N-Octadecanoiletanolamina-O-(ftaloil(trietilenglicol))</i>	g 1,00
Glicerol	g 5,00
Vaselina blanca	g 3,00
Aceite de silicona	g 1,00
Monoestearato de glicerilo	g 1,40
Alcohol cetosteárico	g 2,80
Ácido esteárico	g 2,40
Esteroles vegetales de PEG	g 5,00
Carbómero	g 0,10
Bronopol	g 0,05
Agua hasta	g 100,00

15

Ejemplo 4 - Gel para uso oral

100 g contienen:

<i>N-Octadecanoiletanolamina-O-(ftaloil(trietilenglicol))</i>	g 3,20
Glicerol	g 10,00
Extracto de glic. de <i>Echinacea purpurea</i>	g 10,00
Alginato de sodio	g 2,50
Hialuronato de sodio	g 0,02
Triclosán	g 0,25
Bronopol	g 0,005
Agua hasta	g 100,00

20

Ejemplo 5 - Loción para uso tricológico

100 g contienen:

<i>N-[2-PEG400-O-carbonil-oxi-etil]-octadecanamida</i>	g 1,50
Adelmidrol	g 0,20
D-biotina	g 0,04
Extracto de glic. de <i>Echinacea purpurea</i>	g 10,00
Alcohol etílico	g 40,00

ES 2 674 155 T3

Agua hasta

g 100,00

Ejemplo 6 - Gel vaginal

100 g contienen:

5		
	<i>N-Palmitoiletanolamina-O-(ftaloil(metoxipolietilenglicol (1000)))</i>	g 2,50
	Glicerol	g 10,00
	Palmitato de vitamina A	g 0,20
	2-Feniletanol	g 0,15
	Aceite de ricino hidrogenado 40 (OE)	g 1,00
	Para-oxibenzoato de metilo	g 0,05
	Noveon AA1	g 1,00
	Hialuronato de sodio	g 0,04
	Agua hasta	g 100,00

Ejemplo 7 - Gel para uso balanoprepucial

100 g contienen:

10		
	<i>N-Palmitoiletanolamina-O-(ftaloil(metoxipolietilenglicol (1000)))</i>	g 0,25
	Glicerol	g 10,00
	Palmitato de vitamina A	g 0,20
	2-Feniletanol	g 0,18
	Bronopol	g 0,05
	Noveon AA1	g 0,80
	Hialuronato de sodio	g 0,04
	Agua hasta	g 100,00

Ejemplo 8 - Gotas para uso otológico

100 g contienen:

15		
	<i>N-[2-Metoxipolietilenglicol (5000)-O-carbonil-oxietil]-palmitamida</i>	g 4,00
	Transcutol P	g 49,00
	Propilenglicol	g 30,00
	Deo-Usnate	g 0,30
	Triclosán	g 0,20
	Fitoesfingosina	g 0,15
	Ácido trans-traumático	g 0,06
	Agua hasta	g 100,00

Ejemplo 9 - Gel para microclisma rectal

100 g contienen:

20		
	<i>N-Palmitoiletanolamina-O-(ftaloil(metoxipolietilenglicol (1000)))</i>	g 0,25
	Glicerol	g 8,00
	Ácido trans-traumático	g 0,50
	2-Feniletanol	g 0,10
	Aceite de ricino hidrogenado 40 (OE)	g 1,00
	Para-oxibenzoato de metilo	g 0,05
	Noveon AA1	g 0,50
	Agua hasta	g 100,00

Ejemplo 10 - Parche para aplicación dérmica prolongada

100 cm² contienen:

25		
	<i>N-Palmitoiletanolamina-O-(succinil(trietilenglicol))</i>	mg 40,00
	Ácido trans-traumático	mg 2,00
	Adelmidrol	mg 10,00
	Vehículo adhesivo hasta	mg 80,00

Ejemplo 11 - Gel para uso periungueal

100 g contienen:

<i>N-Oleoiletanolamina-O-(glutaril(tetraetilenglicol))</i>	g 2,50
Ácido trans-traumático	g 0,10
Alginato de sodio	g 2,50
Eumulgin L	g 1,00
Ácido undecilénico	g 0,25
Bronopol	g 0,10
Ácido hialurónico	g 0,10
Agua hasta	g 100,00

Ejemplo 12 - Colirio estéril para uso corneal

5

100 g contienen:

<i>N-[2-Metoxipolietilenglicol (5000)-O-carbonil-oxi-etil]-palmitamida</i>	g 0,30
Ácido trans-traumático	g 0,05
Tampón fosfato 0,1 M hasta	g 2,50

Ejemplo 13 - Gotas oculares

10

Cada botella de gotas oculares de 5 ml contiene:

<i>N-Palmitoiletanolamina-O-(ftaloil(metoxipolietilenglicol (1000)))</i>	mg 10,00
Palmitoiletanolamida	mg 1,25
Metil-beta-ciclodextrina	mg 50,00
Sal sódica de ácido hialurónico	mg 5,00
Na ₂ HPO ₄	mg 4,00
NaH ₂ PO ₄	mg 1,12
NaCl	mg 35,00
Agua bidestilada c.s. para	ml 5,00

Ejemplo 14 - Colutorio para uso oral

15

100 g contienen:

<i>N-[2-Metoxipolietilenglicol (5000)-O-carbonil-oxi-etil]-palmitamida</i>	g 2,00
Adelmidrol	g 0,50
Ácido trans-traumático	g 0,05
Glicerol	g 7,00
Piroglutamato de sodio	g 3,00
Aceite de ricino hidrogenado 40 (OE)	g 2,00
Noveon AA1	g 0,50
Sal sódica de ácido hialurónico	g 0,05
Alcohol 2,4-diclorobencílico	g 0,15
Bronopol	g 0,10
Agua hasta	g 100,00

Ejemplo 15 - Comprimidos para uso oral

20

Cada comprimido contiene:

<i>N-Palmitoiletanolamina-O-(succinil(metoxipolietilenglicol (1000)))</i>	mg 600,00
Palmitoiletanolamida ultramicronizada	mg 150,00
Celulosa microcristalina	mg 78,47
Crocscaramelosa de sodio	mg 45,00
Polivinilpirrolidona	mg 10,00
Estearato de magnesio	mg 4,00
Polisorbato 80	mg 2,00

Ejemplo 16 - Comprimidos para uso oral

25

Cada comprimido contiene:

<i>N-Palmitoiletanolamina-O-(succinil(metoxipolietilenglicol (1000)))</i>	mg 1200,00
Palmitoiletanolamida ultramicronizada	mg 300,00

Celulosa microcristalina	mg 155,00
Croscarmelosa de sodio	mg 90,00
Polivinilpirrolidona	mg 20,00
Estearato de magnesio	mg 8,00
Polisorbato 80	mg 4,00

Ejemplo 17 - Comprimidos para uso oral

Cada comprimido contiene:

5	<i>N</i> -Palmitoiletanolamina- <i>O</i> -(ftaloil(metoxipolietilenglicol (1000)))	mg 800,00
	Palmitoiletanolamida ultramicronizada	mg 200,00
	Trans-polidatina	mg 40,00
	Excipientes farmacológicamente aceptables	mg 225,00

Ejemplo 18 - Comprimidos para uso oral

Cada comprimido contiene:

10	<i>N</i> -Palmitoiletanolamina- <i>O</i> -(ftaloil(metoxipolietilenglicol (1000)))	mg 1200,00
	Palmitoiletanolamida ultramicronizada	mg 400,00
	Excipientes farmacológicamente aceptables	mg 326,00
	Luteolina	mg 80,00

Ejemplo 19 - Barras de polvo dispersable

Cada barra contiene:

15	<i>N</i> -Palmitoiletanolamina- <i>O</i> -(ftaloil(metoxipolietilenglicol (1000)))	mg 1200,00
	Diacereína	mg 300,00
	Excipientes farmacéuticamente aceptables	mg 2500,00

Ejemplo 21 - Microgránulos para uso sublingual

Cada dosis contiene:

20	<i>N</i> -Palmitoiletanolamina- <i>O</i> -(succinil(metoxipolietilenglicol (1000)))	mg 1200,00
	Palmitoiletanolamida ultramicronizada	mg 300,00
	Sorbitol en polvo	mg 384,00
	Palmitato de sacarosa	mg 13,00
	Polisorbato 80	mg 3,00

Ejemplo 21 - Botellas con recipiente con tapón para uso oral

25 Una dosis de 5 ml de suspensión estéril, para uso pediátrico, en una botella con recipiente con tapón perforable, contiene:

en el recipiente con tapón perforable:

	<i>N</i> -Palmitoiletanolamina- <i>O</i> -(ftaloil(metoxipolietilenglicol (1000)))	mg 250,00
	Palmitoiletanolamida ultramicronizada	mg 50,00
	Lactosa	mg 50,00

	en la botella:	
	Carboximetilcelulosa	mg 25,00
	Agua bidestilada c.s. para	ml 5,00

30 Ejemplo 22 - Viales liofilizados

Cada vial liofilizado de 4 ml contiene:

	<i>N</i> -Palmitoiletanolamina- <i>O</i> -(succinil(metoxipolietilenglicol (1000)))	mg 200,00
	Manitol	mg 80,00
	Polivinilpirrolidona	mg 20,00

Cada vial de disolvente de 3 ml contiene:

Na ₂ HPO ₄	mg 4,00
NaH ₂ PO ₄	mg 1,12
Agua bidestilada c.s. para	ml 3,00

Ejemplo 23 - Cápsulas de gelatina blanda basadas en aceite para uso veterinario (perros y gatos)

Cada cápsula contiene:

5	<i>N-Palmitoiletanolamina-O-(succinil(metoxipolietilenglicol (1000))</i>	mg 400,00
	Fosfatidilserina	mg 50,00
	Resveratrol	mg 60,00
	Excipientes basados en aceite	mg 300,00

Ejemplo 24: Supositorios para uso rectal

Cada supositorio contiene:

10	<i>N-[2-PEG400-O-carbonil-oxi-etil]-octadecanamida</i>	mg 250,00
	<i>N-Palmitoiletanolamina-O-(succinil(trietilenglicol))</i>	mg 150,00
	Triglicéridos de ácidos grasos saturados	mg 1000,00

Ejemplo 25: Botellas para instilación intravesical

Cada botella de 50 ml contiene:

15	<i>N-[2-Metoxipolietilenglicol(5000)-O-carbonil-oxi-etil]-palmitamida</i>	mg 3600,00
	Adelmidrol	mg 1000,00
	Ácido hialurónico	mg 500,00
	Agua bidestilada estéril c.s. para	ml 50,00

Ejemplo 26: Botellas para administración intravenosa

Cada botella estéril de 500 ml contiene:

20	<i>N-Palmitoiletanolamina-O-(ftaloil(metoxipolietilenglicol (1000))</i>	mg 2000,00
	Lípidos de soja	g 50,00
	Fosfolípidos de huevo	g 6,00
	Agua bidestilada estéril c.s. para	ml 500,0

Las enfermedades que pueden tratarse por los compuestos de la invención son enfermedades de la piel, particularmente de origen inflamatorio.

- 25 Enfermedades preferidas que van a tratarse se seleccionan de: enfermedades inflamatorias, de naturaleza alérgica o autoinmunitaria, de las membranas de la piel, ojos o mucosa; trastornos de cicatrización de heridas; trastornos de los oídos (por ejemplo, otitis externa), las vulvodinias y las vestibulodinias; la vestibulitis vulvar; las reacciones inflamatorias de los tejidos mucosos y mucocutáneos de la cavidad bucal y la pulpa dental; las neuralgias dermoepidérmicas de las fibras pequeñas, nociceptivas y/o pruriceptivas, con base neuropática como la neuralgia posherpética; las neuralgias asociadas con diabetes; la neuralgia debida a infección por VIH; los picores neuropáticos y/o psicogénicos; los granulomas que afectan al tejido dermoepidérmico; las enfermedades dermatológicas, también con origen inmunológico, caracterizadas por procesos neuroinflamatorios, tanto agudos como crónicos.
- 30

REIVINDICACIONES

1. Derivado de polietilenglicol de aciletanolamidas de fórmula (I):



5 en la que R-CONHCH₂CH₂O- es el residuo de aciletanolamida, en el que R se selecciona de: una cadena de alquilo lineal o ramificada que incluye desde 9 hasta 21 átomos de carbono y preferiblemente desde 15 hasta 17 átomos de carbono; una cadena de alqueno lineal o ramificada que incluye desde 9 hasta 21 átomos de carbono y preferiblemente desde 15 hasta 17 átomos de carbono y un doble enlace;

10 R' es H o un grupo alquilo lineal o ramificado elegido de metil-, etil-, n-propil- e isopropil-;

A es un grupo de unión seleccionado de un residuo de ácido dicarboxílico o un grupo carbonilo -CO-; y

15 n es un número entero de desde 1 hasta 10.

2. Derivado de polietilenglicol según la reivindicación 1, en el que n es un número entero de desde 1 hasta 3.

20 3. Derivado de polietilenglicol según la reivindicación 1, en el que, cuando A es un residuo de ácido dicarboxílico, se selecciona de un residuo de ácido succínico, glutárico, maleico o ftálico.

4. Derivado de polietilenglicol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en medicina humana y veterinaria.

25 5. Derivado de polietilenglicol para su uso según la reivindicación 4, para el uso en el tratamiento de enfermedades padecidas por inflamación neurogénica y/o neuroinmunogénica periférica y/o neuroinflamación central mediante administración tópica o sistémica, o bien entérica o bien parenteral.

30 6. Derivado de polietilenglicol para su uso según la reivindicación 5, para el uso en el tratamiento de enfermedades de la piel, ojos, oídos o mucosa.

35 7. Derivado de polietilenglicol para su uso según la reivindicación 6, en el que las enfermedades de la piel o la mucosa se seleccionan de: enfermedades inflamatorias, de naturaleza alérgica o autoinmunitaria, de las membranas de la piel, ojos o mucosa; trastornos de cicatrización de heridas; trastornos de los oídos (por ejemplo, otitis externa), las vulvodinias y las vestibulodinias, la vestibulitis vulvar, las inflamaciones de los tejidos mucosos y mucocutáneos de la cavidad bucal y la pulpa dental, las neuralgias dermoepidérmicas de las fibras pequeñas, nociceptivas y/o pruriceptivas, con base neuropática como la neuralgia posherpética, las neuralgias asociadas con diabetes, la neuralgia debida a infección por VIH, los picores neuropáticos y/o psicogénicos, los granulomas que afectan al tejido dermoepidérmico, las enfermedades dermatológicas, también con origen inmunológico, caracterizadas por procesos neuroinflamatorios, tanto agudos como crónicos.

45 8. Derivado de polietilenglicol para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, para su uso en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de palmitoiletanolamida o aciletanolamidas similares, en una administración separada, combinada o secuencial.

9. Formulación farmacéutica que contiene uno o más derivados de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, junto con excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables.

50 10. Formulación farmacéutica según la reivindicación 9, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de palmitoiletanolamida o aciletanolamidas similares.

11. Formulación farmacéutica según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, que es para uso tópico.

55 12. Formulación farmacéutica según la reivindicación 11, en la que la formulación se selecciona de una crema, una pomada, un gel, una suspensión o una disolución para administración por pulverización, un colirio, un linimento y un parche.

13. Formulación farmacéutica según la reivindicación 9 ó 10, que es una formulación oral o parenteral.

60 14. Proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las siguientes etapas:

(a) reacción de palmitoiletanolamida o aciletanolamidas similares con un precursor del grupo de unión A;

(b) reacción del producto de la etapa (a) con un polietilenglicol de fórmula $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}'$, en la que n es un número entero de desde 1 hasta 10 y R' es H o un grupo alquilo lineal o ramificado elegido de metil-, etil-, n-propil- e isopropil- y preferiblemente metil-.

5 15. Proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 14, en el que el producto de la etapa (a) se neutraliza para obtener una sal de amonio cuaternario y el polietilenglicol de fórmula $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}'$ se activa mediante sustitución del grupo hidroxilo terminal por un grupo saliente, tal como metanosulfonato, p-toluenosulfonato o trifluorometanosulfonato.

10 16. Proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las siguientes etapas:

15 (a) reacción de un polietilenglicol de fórmula $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}'$, en la que n es un número entero de desde 1 hasta 10 y R' es H o un grupo alquilo lineal o ramificado elegido de metil-, etil-, n-propil- e isopropil- y preferiblemente metil-, con un precursor del grupo de unión A;

(b) reacción del producto de la etapa (a) con una aciletanolamida.

17. Proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que el precursor de grupo A es un anhídrido de ácido succínico, glutárico, maleico o ftálico.

20 18. Proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que el precursor de grupo A es un derivado de ácido carbónico tal como N,N'-carbonildiimidazol o fosgeno obtenido a partir de su precursor trifosgeno.

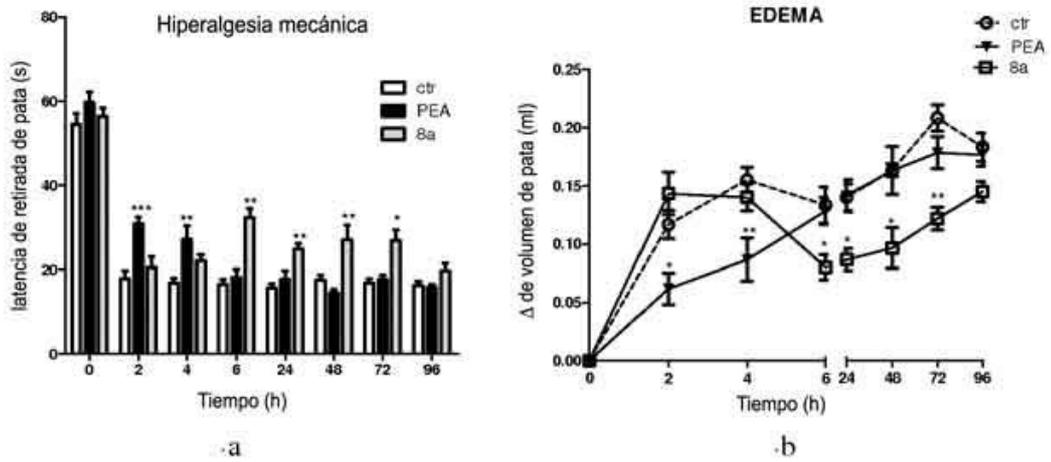


Figura 1: Efecto de la aplicación local de vehículo (CTR), PEA y derivado 8a sobre hiperalgnesia mecánica (a) y edema de pata (b). Los datos representan la media \pm EEM de 6 ratones. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$ frente a CTR

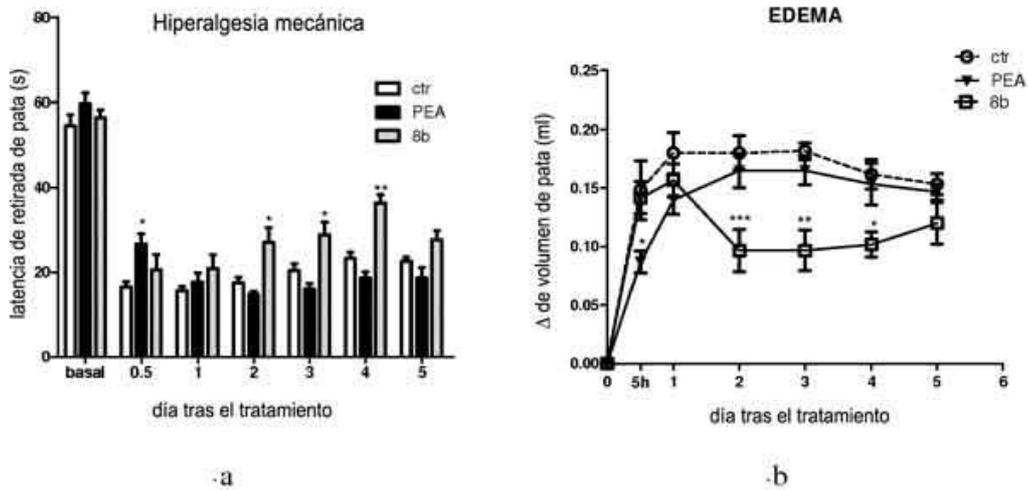


Figura 2: Efecto de la aplicación local de vehículo (CTR), PEA y derivado 8b sobre hiperalgnesia mecánica (a) y edema de pata (b). Los datos representan la media \pm EEM de 6 ratones. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$ frente a CTR

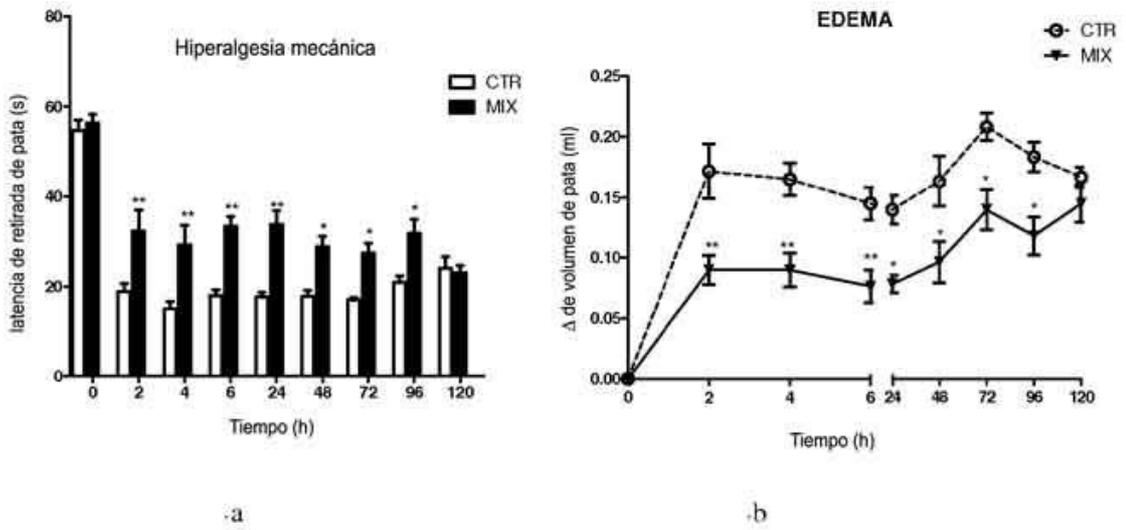


Figura 3: Efecto de la aplicación local de vehículo (CTR) y PEA + 8a+8b (mezcla) sobre hiperalgesia mecánica (a) y edema de pata (b). Los datos representan la media ± EEM de 6 ratones. *p<0,05, **p<0,01 y frente a CTR

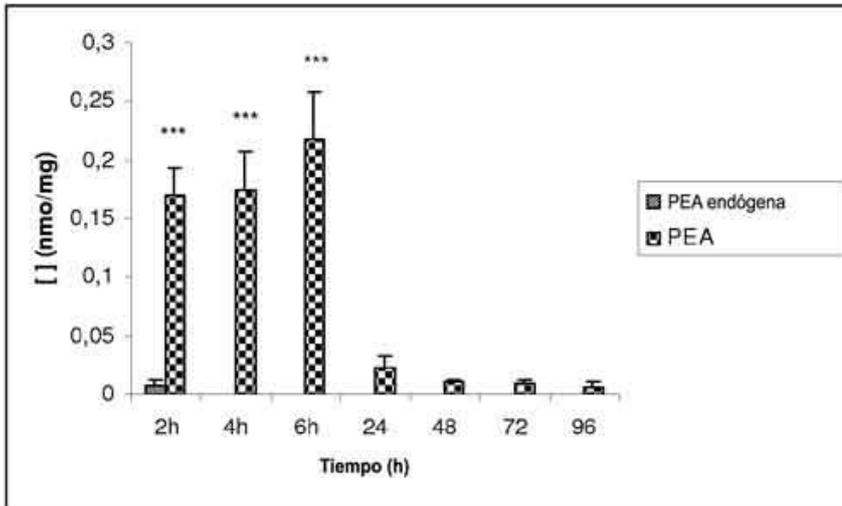


Figura 4: Acumulación en la piel de PEA

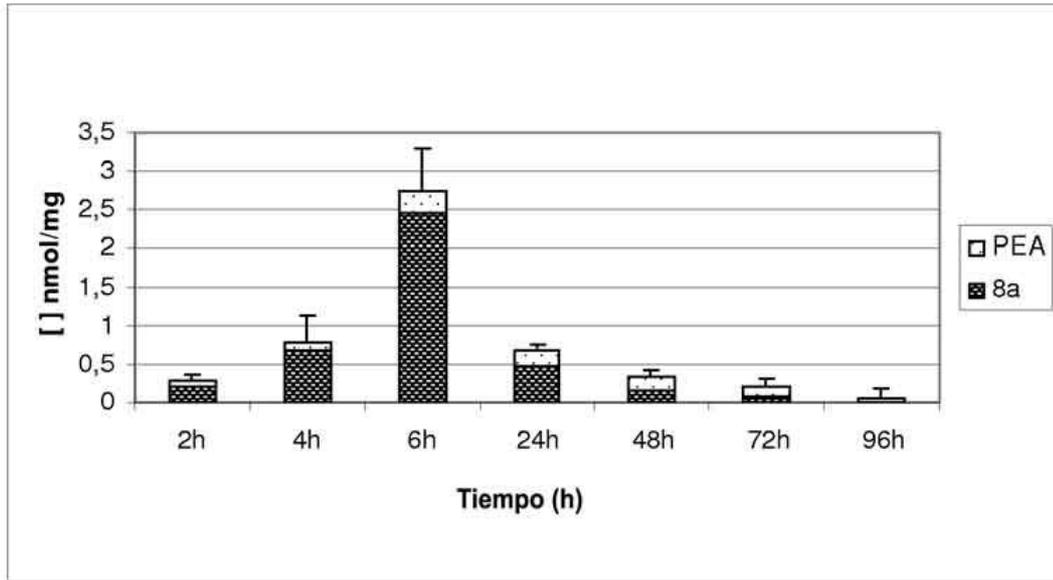


Figura 5: Acumulación en la piel de derivado 8a

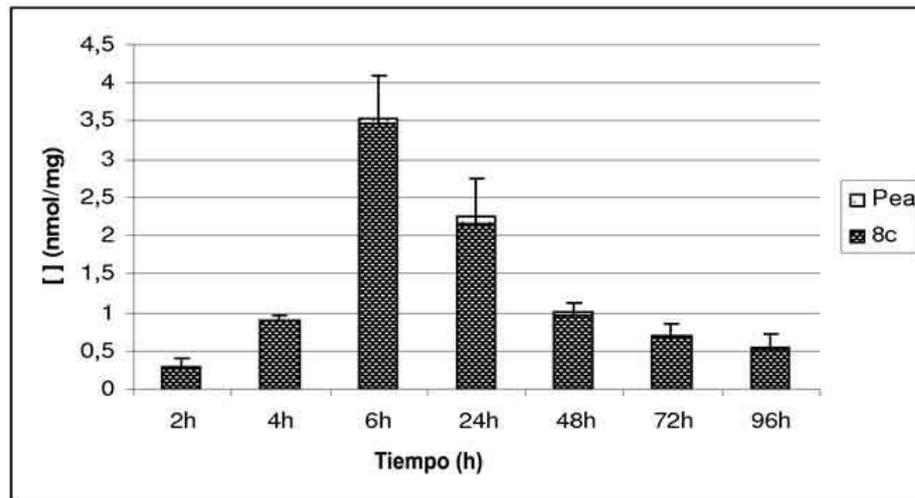
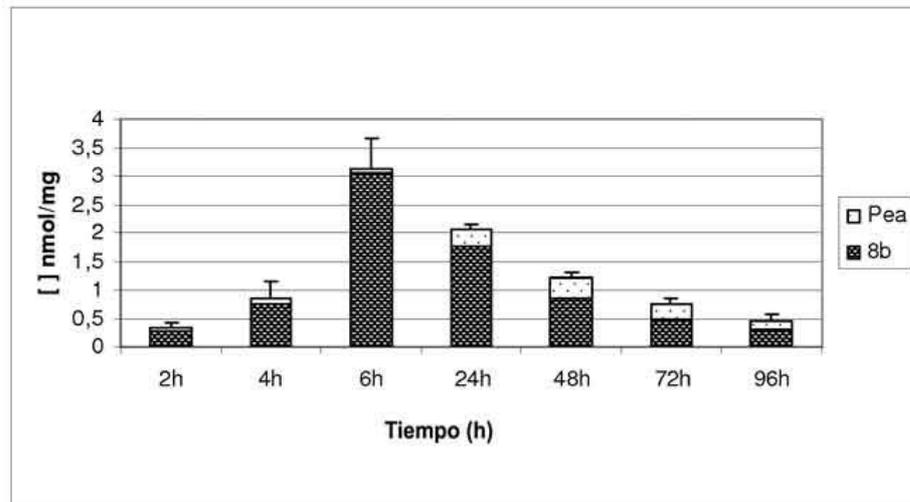


Figura 6: Acumulación en la piel de derivado 8b y 8c

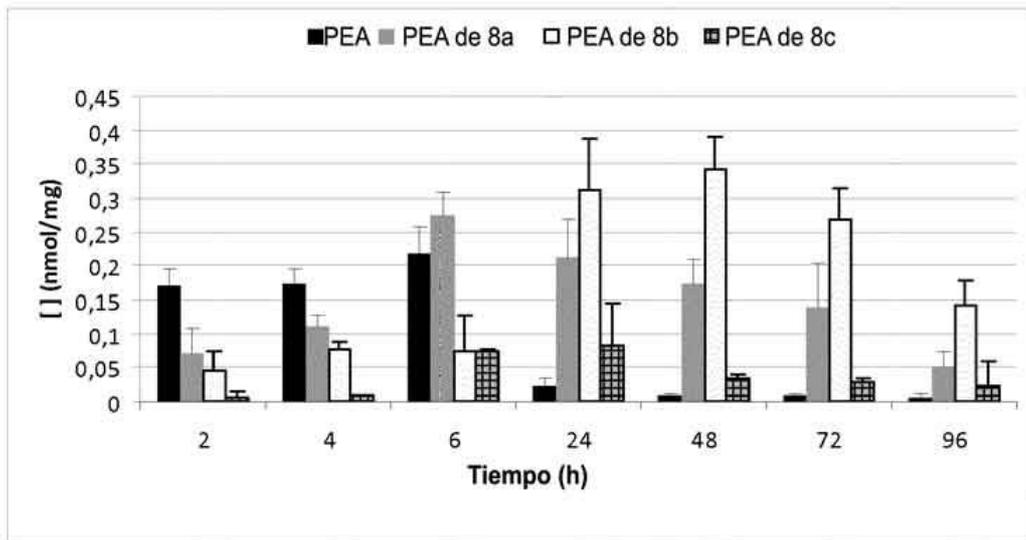


Figura 7: Liberación de PEA a partir de derivados sintetizados, en comparación con la acumulación del fármaco original