

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 213**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/164** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 9/10** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2010** **E 10190375 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018** **EP 2455066**

54 Título: **Preparación farmacológica para uso tópico que contiene N-palmitoil-vainillamida**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.02.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DELLA VALLE, FRANCESCO;**  
**DE PETROCELLIS, LUCIANO;**  
**MAIONE, SABATINO;**  
**DI MARZO, VINCENZO y**  
**DELLA VALLE, MARIA FEDERICA**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 700 213 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

Preparación farmacológica para uso tópico que contiene *N*-palmitoil-vainillamida

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una preparación tópica que contiene *N*-palmitoil-vainillamida con actividad antihiperalgésica.

10 **Técnica anterior**

El potencial receptor transitorio del canal vainilloide de tipo 1 (TRPV1) es un canal catiónico no específico y desempeña un papel importante en la termosensibilidad nociceptiva y la hiperalgnesia inflamatoria. Se expresa abundantemente en las fibras sensitivas no mielinizadas del tipo A $\delta$  y C, así como en la médula espinal, y su activación en los aferentes periféricos de los ganglios de la raíz dorsal provoca la entrada de calcio, despolarización y liberación local de péptidos algogénicos, tales como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la sustancia P, así como la activación de vías ascendentes de transmisión del dolor. El canal TRPV1 se descubrió gracias a los estudios sobre el mecanismo de acción de las acciones pronociceptivas y térmicas que imitan el dolor de la capsaicina, el principio pungente de *Capsicum annum*. Además de estar regulado al alza durante afecciones de dolor crónico, el TRPV1 existe en varias formas fosforiladas/activas y desfosforiladas/inactivas, solo las primeras de las cuales son capaces de mediar en la activación del calcio extracelular en las neuronas a través del poro del canal y la despolarización posterior. La fosforilación del TRPV1 se puede activar por varios mediadores algogénicos a través de la intermediación principalmente de proteínas cinasas C y A, y, conjuntamente con la liberación del canal de la acción inhibitoria tónica de fosfatidil-inositol-bisfosfato, obtenida a través de la activación de la cinasa o la fosfolipasa C3, es el principal mecanismo molecular para su sensibilización a la acción de la temperatura, el pH bajo (protones), agonistas endógenos (endovainilloides) y toxinas como la capsaicina. La entrada de calcio también causa la desensibilización del canal, a través de la acción de fosfatasa de proteínas sensibles al Ca<sup>2+</sup> como la calcineurina. Por lo tanto, los agonistas de TRPV1 lo hacen refractario a estimulación adicional por calor nocivo o mediadores algogénicos endógenos, lo que da lugar de este modo a acciones antihiperalgésicas paradójicas, que son la base del uso de cremas a base de capsaicina contra el dolor crónico.

El documento WO 00/16756 divulga el uso de derivados de *N*-acilvainillamida tales como *N*-palmitoil-vainillamida para el tratamiento de trastornos de la nocicepción y más en particular hiperalgnesia.

35 El documento EP1844784 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden amidas de ácidos mono y dicarboxílicos e hidroxiestilbenos para el tratamiento de patologías causadas por una respuesta general anómala del sistema inmunitario. Watanabe T. et al., en Life Sci. 1994; 54 (5): 369-74, divulgan el impacto de los análogos de la capsaicina en la secreción de catecolaminas suprarrenales.

40 El documento WO2004/091521 divulga composiciones tópicas que comprenden un agonista vainilloide que se puede usar para tratar la hiperalgnesia.

Valenzano KJ, Sun Q, en Current Medicinal Chemistry, 11, (24) describen un agonista del receptor vainilloide eficaz en la hiperalgnesia.

45 Karen DD et al., en Pain 62(3) 373-378 septiembre de 1995, describen el tratamiento con un análogo de la capsaicina para evitar el dolor en una quemadura y la hiperalgnesia posterior.

50 De Petrocellis A et al. en FEBS Lett. 13 de octubre de 2000; 483(1):52-6 divulgan que las *N*-AVAM son activadoras del receptor vainilloide humano.

Nella Pulvirenti et al., en Acta dermatovenerologica Croatica, Vol.15 n.º 2 febrero 2007, muestran los efectos de una emulsión tópica que contiene Adelmídrol en el tratamiento de la dermatitis atópica.

55 Daniele de Filippis et al., en J Cell Mol Med. 2009 Jun; 13 (6):1086-95, divulgan el efecto de adelmídrol en la inflamación crónica en un modelo de granuloma inducido por carragenina en ratas.

El documento US5696099 describe preparaciones tópicas para el tratamiento del acné que comprenden *N,N*'bis(2-hidroxi-etil)nonandiamida.

60 **SUMARIO DE LA INVENCION**

65 Ahora se ha descubierto que la *N*-palmitoil-vainillamida, conocida con el nombre de Palvanil, que es un agonista del TRPV1 sintético altamente estable, es capaz de desensibilizar el TRPV1 de la activación causada por estímulos pronociceptivos y proinflamatorios exógenos y endógenos, sin mostrar efectos pungentes y mostrando actividad antinociceptiva en pruebas de nocicepción *in vivo*.

Se ha observado que, en comparación con la capsaicina, Palvanil presenta una cinética más lenta de la activación del TRPV1, como se evaluó al controlar la elevación del calcio intracelular mediada por el TRPV1 en células HEK293-TRPV1 y es significativamente más potente en la desensibilización de la activación inducida por capsaicina y anandamida/pH del TRPV1 en células HEK293-TRPV1, observándose sus efectos desensibilizantes máximos con un inicio más rápido. Un fuerte efecto desensibilizante por Palvanil sobre anandamida 0,25 microM más pH 6,5, que de alguna manera imita las condiciones que podrían producirse en la "vía inflamatoria", en la que el TRPV1 está regulado al alza, evaluado por ANOVA seguido de la prueba de Bonferroni ( $p < 0,05$ );

**Figura 3.** Extensión de la desensibilización del efecto de la capsaicina (10 nM) sobre el calcio intracelular en células HEK-293-TRPV1 por capsaicina y Palvanil, como se midió después de diferentes tiempos de preincubación de las células con cualquiera de los compuestos. Los datos son medias de  $n = 4$  determinaciones diferentes. Las barras del EEM no se muestran y siempre fueron  $< 5\%$  de las medias. Los valores para Palvanil fueron significativamente diferentes de los de la capsaicina en todo momento, como se evaluó por ANOVA seguido de la prueba de Bonferroni ( $p < 0,05$ );

**Figura 4A y 4B.** Efectos dependientes de la dosis de Palvanil o capsaicina sobre el efecto en el calcio intracelular en células HEK-293-TRPV1 por anandamida 0,5  $\mu$ M (A) o 0,25  $\mu$ M (B) a pH 7,4 y 6,5. Los datos son medias de  $n = 4$  determinaciones diferentes. Las barras del EEM no se muestran y siempre fueron  $< 5\%$  de las medias;

**Figura 5.** Efecto de Palvanil (10 e 30  $\mu$ g/ml) solo o después del tratamiento previo con 5'-yodo-resiniferatoxina (I-RTX) (1  $\mu$ g/ml) sobre el número de movimientos de frotamiento provocados por la instilación de una solución de capsaicina (CAP) (10  $\mu$ g/ml) en el ojo izquierdo. Palvanil se administró 1, 3 y 6 horas antes de la instilación de capsaicina, e I-RTX 30 minutos antes de Palvanil. Los datos se representan como medias  $\pm$  EEM de  $n = 6$  ratones por grupo. \* indica  $p < 0,05$  frente a ratones tratados con CAP y  $p < 0,05$  frente a ratones tratados con Palvanil. ANOVA unidireccional, prueba de Tukey *a posteriori*.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

Un objetivo de la presente invención es la *N*-palmitoil-vainillamida para su uso en el tratamiento de la hiperalgesia inflamatoria y neuropática en mamíferos.

Otro objetivo de la invención es la *N*-palmitoil-vainilamida para su uso en el tratamiento de una patología seleccionada de: neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia occipital, neuralgia dental, neuralgia glotofaríngea, neuralgia urémica, neuralgia diabética, cefalea de diferente origen, prurito neuropático, prurito urogénico, prurito urémico, vulvodinia, vestibulitis vulvar, dolor y prurito anorrectal, dolor y prurito balano-prepucial, trastornos urogenitales dolorosos de perros y gatos, prurito y dolor asociados a psoriasis, enfermedades cutáneas pruriginosas (por ejemplo, dermatitis atópica) en el campo humano y veterinario, dolor muscular, dolor del tendón, dolor asociado con artrosis en humanos, perros y gatos; enfermedades oculares dolorosas en el campo humano y veterinario, patologías inflamatorias de la cavidad bucal en el campo humano y veterinario.

De acuerdo con un modo de realización, dichas patologías inflamatorias de la cavidad oral en el ser humano son gingivitis, parodontitis, estomatitis, dolor posterior a la implantación, síndrome de boca ardiente.

De acuerdo con un modo de realización, dichas patologías inflamatorias de la cavidad bucal en el campo veterinario son gingivitis canina y felina, parodontitis, gingivoestomatitis y lesiones resortivas felina (FORL). Otro objetivo de la invención es una formulación tópica que contiene *N*-palmitoil-vainillamida para su uso en el tratamiento de la hiperalgesia inflamatoria y neuropática en mamíferos.

La *N*-palmitoil-vainillamida es un fármaco conocido y se puede preparar de acuerdo con procedimientos convencionales, tal como el divulgado en la sección experimental de la presente descripción.

La composición tópica de acuerdo con la invención puede estar en forma de crema, gel, loción, gotas para aplicación otológica, parche, colirio, colutorio, supositorio o cualquier otra forma farmacéutica adecuada y puede contener excipientes convencionales. La preparación de la composición tópica de la invención se puede realizar de acuerdo con tecnologías bien conocidas, tales como las descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack Pub. Co., N.Y., USA, 17.<sup>a</sup> edición, 1985.

La composición puede contener principios activos adicionales, como adelmidrol, ácido *trans*-traumático, mentol, ácido hialurónico o sus sales o vitamina A.

Palvanil se puede administrar a un sujeto de aproximadamente 70 kg de peso corporal en una dosis entre 0,1 mg y 1 g y, preferentemente, entre 1 mg y 100 mg por unidad de dosificación. La unidad de dosificación se puede administrar, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día. La dosificación se puede ajustar de acuerdo con la patología que se va a tratar y las condiciones del paciente.

La composición de la invención puede contener de un 0,05 % a un 5 % p/p de *N*-palmitoil-vainillamida.

## PARTE EXPERIMENTAL

### 5 Ejemplo 1

#### **Preparación de *N*-palmitoil-vainillamida (Palvanil)**

10 Se disuelven 4,475 g de clorhidrato de 4-hidroxi-3-metoxibencilamina y 0,556 g de 4-metilmorfolina en 10 ml de dimetilformamida a 0 °C. Se añade gota a gota una solución de 0,605 g de cloruro de palmitoilo en 5 ml de cloroformo lentamente durante 30 minutos con agitación continua.

15 La mezcla resultante se agita durante la noche a 0 °C y a continuación se añaden 25 ml de agua y esta mezcla se extrae 3 veces con 10 ml de acetato de etilo.

Las fases orgánicas se lavan dos veces con 5 ml de ácido clorhídrico 1 N y dos veces con 4 ml de agua; a continuación, las fases orgánicas se combinan, se decoloran con carbón vegetal, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan a vacío.

20 El residuo se cristaliza a partir de 7 ml de éter metil-*terc*-butílico; el producto, separado por filtración, se lava dos veces con 3 ml de éter metil-*terc*-butílico frío y finalmente se seca a alto vacío.

El rendimiento de la reacción es de aproximadamente el 91 %.

25 Las propiedades fisicoquímicas del producto *N*- (4-hidroxi-3-metoxibencil)palmitolamida son como sigue:

Estado físico: polvo cristalino blanco

Formula empírica: C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>3</sub>

30 Peso molecular: 391,60

Análisis elemental: C = 73,61 %, H = 10,55 %, N = 3,58 %, O = 12,26 %

35 Solubilidad en disolventes orgánicos: >10 mg/ml en DMSO; >10 mg/ml en etanol

Solubilidad en agua: escasamente soluble

40 TLC: 65/30/5 eluyente de tolueno/etanol/ácido acético; R<sub>f</sub> = 0,65.

#### **Ensayos de elevación mediada por TRPV1 de [Ca<sup>2+</sup>] intracelular**

45 Se seleccionaron células HEK-293 que sobreexpresaban de forma estable TRPV1 humano recombinante mediante G-418 (Geneticin; 600 µg/ml), se cultivaron en placas de Petri de 100 mm de diámetro como monocapas en medio esencial mínimo complementado con aminoácidos no esenciales, suero fetal bovino al 10 % y glutamina 2 mM, y se mantuvieron bajo CO<sub>2</sub> al 5 % a 37 °C. El día del experimento, las células se cargaron durante 1 hora a 25 °C con el indicador de calcio citoplasmático Fluo-4AM (Invitrogen) 4 µM en dimetilsulfóxido que contenía Pluronic F-127 al 0,02 % (Invitrogen). Después de la carga, las células se lavaron dos veces en tampón de Tyrode (NaCl 145 mM, KCl 2,5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,2 mM, D-glucosa 10 mM y HEPES 10 mM, pH 7,4), se resuspendieron en el mismo tampón y se transfirieron a una cubeta de cuarzo del espectrofluorímetro (excitación λ = 488 nm; emisión λ = 516 nm) (Perkin-Elmer LS50B) bajo agitación continua. Los experimentos se realizaron midiendo la fluorescencia celular antes y después de la adición de diversas concentraciones de los compuestos. La potencia de los compuestos de prueba (valores de EC<sub>50</sub>) se determinó como la concentración de sustancias de prueba requeridas para producir aumentos medianos del [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>. La eficacia de los agonistas se determinó comparando su efecto con el efecto análogo observado con ionomicina 4 µM. El comportamiento antagonista se evaluó frente a capsaicina (10 nM) o anandamida 0,5 y 0,25 µM a diferentes valores de pH al añadir los compuestos en la cubeta de cuarzo 5 minutos antes del agonista (capsaicina o anandamida). Los datos se expresaron como la concentración que ejerce una inhibición mediana del efecto agonista (IC<sub>50</sub>). El efecto sobre el [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> ejercido por el agonista solo se tomó como 100 %. Todas las determinaciones se realizaron al menos por triplicado. Las curvas de respuesta a la dosis se ajustaron mediante una regresión sigmoideal con pendiente variable. El ajuste de curvas y la estimación de parámetros se realizaron con GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA).

#### **Ensayos de frotamiento de ojos en ratones**

65 La potencia que induce dolor de Palvanil se determinó mediante el ensayo de frotamiento de ojos en ratones, utilizando un protocolo similar al descrito anteriormente en ratas (Szallasi A, Blumberg PM. Neurociencia, 1989; 30:

515-520), y también se evaluó su efecto en el frotamiento inducido por capsaicina. Se mantuvieron ratones CD1 macho (peso 25 g) en un entorno de iluminación controlada y se utilizaron grupos de 6 animales para cada tratamiento. Los animales recibieron instilaciones de fármacos (10  $\mu$ l) en el ojo izquierdo y se usaron para un tratamiento únicamente. El número de movimientos de frotamiento de ojos después de la instilación de fármacos en el ojo se consideró como índice de pungencia. Además, los reflejos de frotamiento de ojos en respuesta a la capsaicina (10  $\mu$ g/ml), solos o después de Palvanil o el antagonista de TRPV1 5'-yodo-resiniferatoxina (I-RTX), instilados en solución en el ojo, se determinaron durante 30 s después de la instilación. Se trató a los animales como sigue:

10 capsaicina (10  $\mu$ g/ml)

capsaicina (10  $\mu$ g/ml) + Palvanil (10 y 30  $\mu$ g/ml)

15 I-RTX (1  $\mu$ g/ml) + Palvanil (10 y 30  $\mu$ g/ml) + capsaicina (10  $\mu$ g/ml)

I-RTX (1  $\mu$ g/ml)

La dosis de I-RTX se eligió en base a experimentos piloto y fue la dosis más alta del antagonista que no antagonizó el efecto de 10  $\mu$ g/ml de capsaicina *per se*.

## Resultados

### ***Cinética de la elevación mediada por TRPV1 de $[Ca^{2+}]$ intracelular por capsaicina y Palvanil***

25 Se añadieron capsaicina y Palvanil a diferentes concentraciones y produjeron un aumento dependiente de la dosis del calcio intracelular con una  $EC_{50} = 3,9 \pm 0,4$  nM y  $0,65 \pm 0,04$  nM respectivamente. Cuando analizamos el tiempo requerido para que los agonistas alcanzaran el 90 % de la entrada de calcio mediada por TRPV1 total en diferentes concentraciones, observamos que la activación de TRPV1 por capsaicina siempre fue significativamente más rápida que la obtenida por Palvanil, con la mayor diferencia a 1  $\mu$ M (Fig. 1A e 1B).

### ***Efecto de Palvanil y capsaicina en la elevación mediada por TRPV1 inducida por capsaicina de $[Ca^{2+}]$ intracelular***

35 Se evaluó el efecto desensibilizante de Palvanil y capsaicina en la elevación del  $Ca^{2+}$  intracelular mediada por TRPV1 inducida por capsaicina 10 nM, administrándose los dos compuestos a células 5 min antes de la exposición a capsaicina. Palvanil desensibilizó el TRPV1 al efecto de la capsaicina de manera significativamente más potente que la capsaicina ( $IC_{50}$   $0,81 \pm 0,07$  y  $3,8 \pm 0,5$  nM, respectivamente,  $p < 0,01$ ) (Fig. 2). A continuación, evaluamos la influencia del tiempo de preincubación sobre el efecto desensibilizante de los dos agonistas de TRPV1 en la estimulación con capsaicina 10 nM de la elevación del calcio intracelular mediada por TRPV1. Se compararon los efectos de palvanil 2 nM y capsaicina 10 nM (concentraciones que, *per se*, producen una elevación similar de calcio intracelular). Mientras que el efecto desensibilizante de Palvanil alcanzó un máximo aproximadamente 50 minutos antes de la incubación, la capsaicina produjo un efecto desensibilizante significativamente menos pronunciado, que tendió a aumentar solo con incubación durante 5 horas (Fig. 3). Por lo tanto, Palvanil y capsaicina muestran diferentes capacidades desensibilizantes dependientes del tiempo.

### ***Efecto del Palvanil y capsaicina sobre la elevación del $[Ca^{2+}]$ intracelular mediada por TRPV1 e inducida por anandamida a pH bajo***

50 Los efectos de Palvanil y capsaicina se evaluaron en la elevación mediada por TRPV1 del  $Ca^{2+}$  intracelular inducida por el agonista endógeno anandamida a pH fisiológico (7,4) y a pH ácido (6,5). Las curvas de dosis-respuesta muestran que la preincubación tanto de Palvanil como de capsaicina tiene fuertes efectos desensibilizadores en la actividad de AEA 0,5  $\mu$ M. Este efecto es más pronunciado con Palvanil en comparación con capsaicina, tanto a pH fisiológico ( $IC_{50}$   $0,9 \pm 0,1$  nM y  $7,4 \pm 0,3$  nM para Palvanil y capsaicina respectivamente) como ácido ( $IC_{50}$   $0,3 \pm 0,01$  nM y  $3,8 \pm 0,06$  nM para Palvanil y capsaicina respectivamente). Al pH más bajo, ambos compuestos tienen una mayor actividad inhibitora, aunque Palvanil era 90 veces más potente a este pH, y la capsaicina solo era aproximadamente 2 veces más potente. Es importante señalar que, a ambos valores de pH, Palvanil tiene un efecto inhibitor notable (>50 %) en concentraciones de tan solo 1 nM (Fig. 4A). Del mismo modo, cuando se usa anandamida en una concentración más baja (0,25 mM), el efecto desensibilizante de Palvanil fue nuevamente más marcado que el de la capsaicina a pH ácido ( $IC_{50}$   $0,5 \pm 0,02$  y  $8,9 \pm 0,3$  nM para Palvanil y capsaicina, respectivamente) (Fig. 4B).

### ***Efecto de capsaicina y Palvanil tópicos en el frotamiento de ojos en el ratón***

65 La prueba de frotamiento de ojos se empleó como prueba de pungencia *in vivo* para evaluar los efectos de Palvanil tópico que producen dolor en el ratón. Encontramos que las instilaciones en el ojo de la solución de Palvanil (10 y 30 g/ml) no indujeron reflejos de frotamiento de ojos en el ratón, lo que indica la falta completa de pungencia de este

5 compuesto (Fig. 5). Por el contrario, la administración de la solución de capsaicina (10 µg/ml) provocó  $12 \pm 0,9$  movimientos de frotamiento monitorizados en un periodo de 30 segundos. Sin embargo, el tratamiento con Palvanil (10 y 30 µg/ml), realizado 1 y 3 horas antes de la capsaicina en el mismo ojo, redujo significativamente el comportamiento de dolor a  $8,2 \pm 0,9$  y  $6,7 \pm 0,7$  y a  $7,0 \pm 0,9$  y  $6,0 \pm 0,8$ , respectivamente (Fig. 5). Este efecto se revirtió completamente mediante tratamiento previo con I-RTX (1 µg/ml) que no causó ningún reflejo *per se*.

### **Ejemplos de formulaciones farmacéuticas**

#### ***Ejemplo 1 - Crema para aplicación sobre piel con cicatrices***

10

100 g contienen:

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| Palvanil                     | g 0,50     |
| Acetato de vitamina E        | g 2,00     |
| Hialuronato de sodio         | g 0,02     |
| Bronopol                     | g 0.005    |
| Aceite de ricino hidrogenado | g 1,50     |
| Noveon AA1                   | g 1,60     |
| Agua                         | a g 100,00 |

#### ***Ejemplo 2- crema para aplicación sobre piel sana***

15

100 g contienen:

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| Palvanil                     | g 0,50     |
| Esteroles de plantas PEG-5   | g 4,50     |
| Ácido esteárico              | g 3,00     |
| Alcohol cetosteárilico       | 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                         | a g 100,00 |

#### ***Ejemplo 3 - Crema fluida para aplicar en amplias áreas de la piel***

20

100 g contienen:

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| Palvanil                   | g 1,00     |
| Glicerol                   | g 5,00     |
| Aceite mineral blanco      | g 3,00     |
| Aceite de silicona         | g 1,00     |
| Monoestearato de glicerilo | g 1,40     |
| Alcohol cetosteárilico     | g 2,80     |
| Ácido esteárico            | g 2,40     |
| Esteroles de plantas PEG   | g 5,00     |
| Carbómero                  | g 0,10     |
| Bronopol                   | g 0.005    |
| Agua                       | a g 100,00 |

#### ***Ejemplo 4 - gel para uso oral***

25

100 g contienen:

|  |            |
|--|------------|
| Palvanil                                 | g 1,20     |
| Glicerol                                 | g 10,00    |
| <i>Echinacea purpurea</i> glyc. Extracto | g 10,00    |
| Alginato de sodio                        | g 2,50     |
| Hialuronato de sodio                     | g 0,02     |
| Triclosán                                | g 0,25     |
| Bronopol                                 | g 0.005    |
| Agua                                     | a g 100,00 |

**Ejemplo 5 - loción para uso tricológico**

5 100 g contienen:

|   |            |
|---|------------|
| Palvanil                                | g 0,50     |
| Adelmidrol                              | g 0,20     |
| D-biotina                               | g 0,04     |
| <i>Echinacea pupurea</i> glyc. Extracto | g 10,00    |
| Alcohol etílico                         | g 40,00    |
| Agua                                    | a g 100,00 |

**Ejemplo 6 - gel vaginal**

10 100 g contienen:

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| Palvanil                             | g 0,50     |
| 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     |
| Metil-paraoxibenzoato                | g 0,05     |
| Noveon AA1                           | g 1,00     |
| Hialuronato de sodio                 | g 0,04     |
| Agua                                 | a g 100,00 |

**Ejemplo 7 - gel para uso balano-prepucial**

15 100 g contienen:

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| Palvanil                | 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                    | a g 100,00 |

**Ejemplo 8 - gotas para uso otológico**

20 100 g contienen:

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| Palvanil                       | g 0,30     |
| Transcutol P                   | g 49,00    |
| Propilenglicol                 | g 30,00    |
| Deo-Usnate                     | g 0,30     |
| Triclosán                      | g 0,20     |
| Fitosfingosina                 | g 0,15     |
| Acido <i>trans</i> -traumatico | g 0,06     |
| Agua                           | a g 100,00 |

**Ejemplo 9 - gel para microclima rectal**

100 g contienen:

5

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| Palvanil                             | g 0,25     |
| Glicerol                             | g 8,00     |
| Acido <i>trans</i> -traumatico       | g 0,50     |
| 2-feniletanol                        | g 0,10     |
| Aceite de ricino hidrogenado 40 (OE) | g 1,00     |
| Metil-paraoxibenzoato                | g 0,05     |
| Noveon AA1                           | g 0,50     |
| Agua                                 | a g 100,00 |

**Ejemplo 10 - parche para aplicación dérmica prolongada**

100 cm<sup>2</sup> contienen:

10

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| Palvanil                       | mg 20,00   |
| Acido <i>trans</i> -traumatico | mg 2,00    |
| Adelmidrol                     | mg 10,00   |
| Vehículo aglutinante           | a mg 80,00 |

**Ejemplo 11 - gel para uso periungueal**

100 g contienen:

15

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| Palvanil                       | g 0,50     |
| Acido <i>trans</i> -traumatico | 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                           | a g 100,00 |

**Ejemplo 12 - colirio estéril para uso corneal**

100 g contienen:

20

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| Palvanil                       | g 0,10   |
| Acido <i>trans</i> -traumatico | g 0,05   |
| Tampón fosfato 0,1 M           | a g 2,50 |

**Ejemplo 13 - colutorio para uso oral**

100 g contienen:

|                                      |             |
|--------------------------------------|-------------|
| Palvanil                             | g 1,00      |
| Adelmidrol                           | g 0,50      |
| Acido <i>trans</i> -traumatico       | 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 del ácido hialurónico     | g 0,05      |
| Alcohol 2,4-diclorobencílico         | g 0,15      |
| Bronopol                             | g 0,10      |
| Agua                                 | a g 100,00. |

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que comprende *N*-palmitoil-vainillamida para su uso en el tratamiento de la hiperalgesia inflamatoria y neuropática en mamíferos, que comprende además adelmídrol, en la que dicha composición está en forma de una composición tópica.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el mamífero es humano.
- 10 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que un gato o un perro.
- 15 4. Composición para el uso de acuerdo con cualquier reivindicación 1 a 3, en el tratamiento de una patología seleccionada de: neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia occipital, neuralgia dental, neuralgia glotofaríngea, cefalea de diferente origen, neuralgia urémica, neuralgia diabética, prurito neuropático, prurito neurogénico, prurito urémico, vulvodinia, vestibulitis vulvar, dolor y prurito anorrectal, dolor y prurito balano-prepucial, trastornos urogenitales dolorosos de perros y gatos, prurito y dolor asociados a psoriasis, enfermedades cutáneas pruriginosas (por ejemplo, dermatitis atópica) en el campo humano y veterinario, dolor muscular, dolor del tendón, dolor asociado con artrosis en humanos, perros y gatos; enfermedades oculares dolorosas en el campo humano y veterinario, patologías inflamatorias de la cavidad bucal en el campo humano y veterinario.
- 20 5. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición tópica es una crema, gel, loción, gotas para aplicación otológica, parche, colirio, colutorio o supositorio.
- 25 6. Composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha composición contiene de un 0,05 % a un 5 % p/p de *N*-palmitoil-vanilamida.

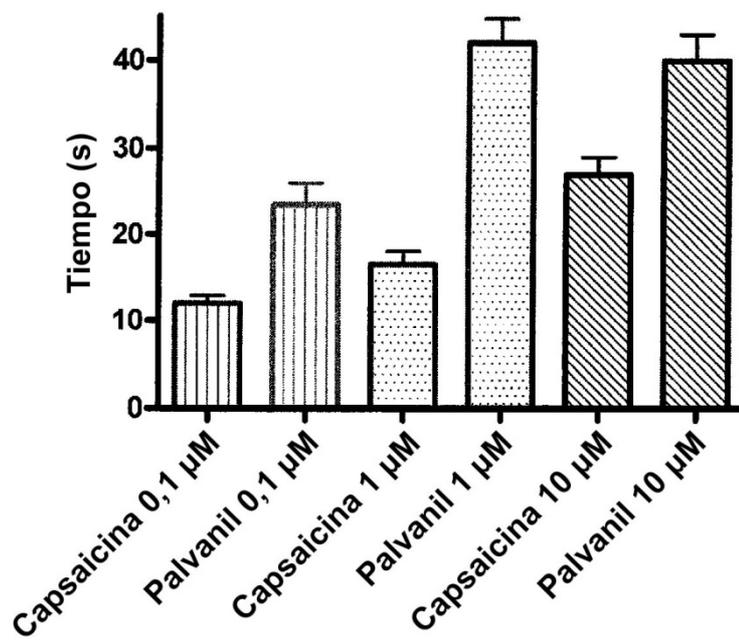


FIG. 1A

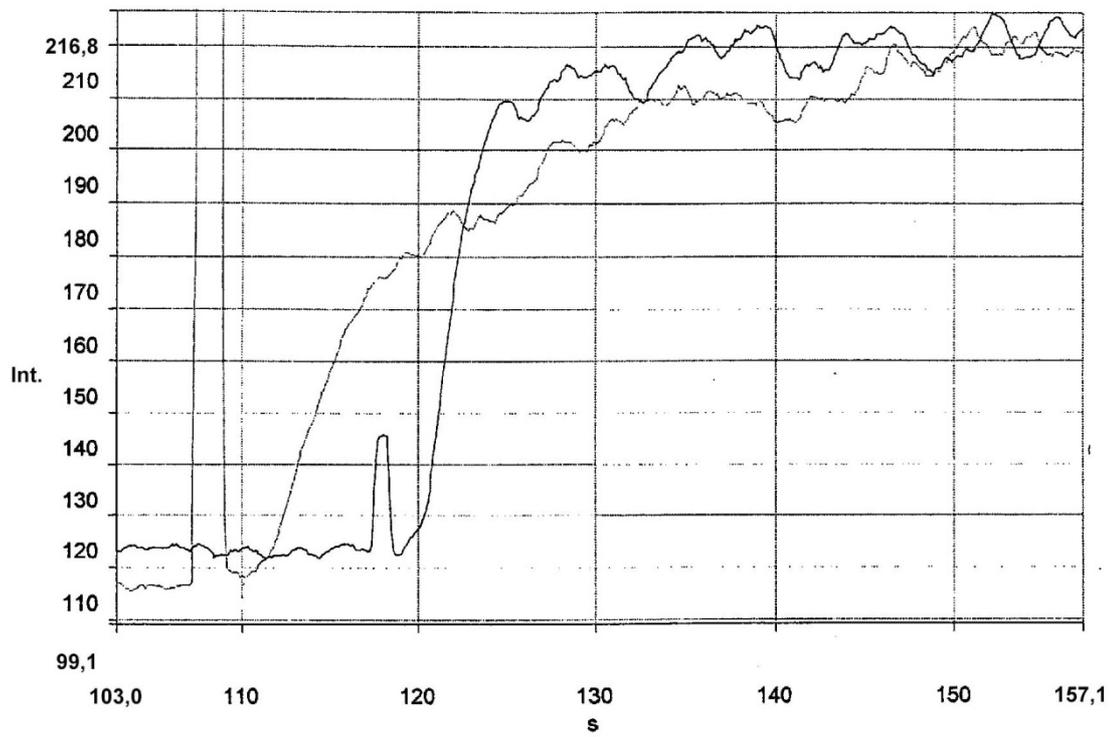


FIG. 1B

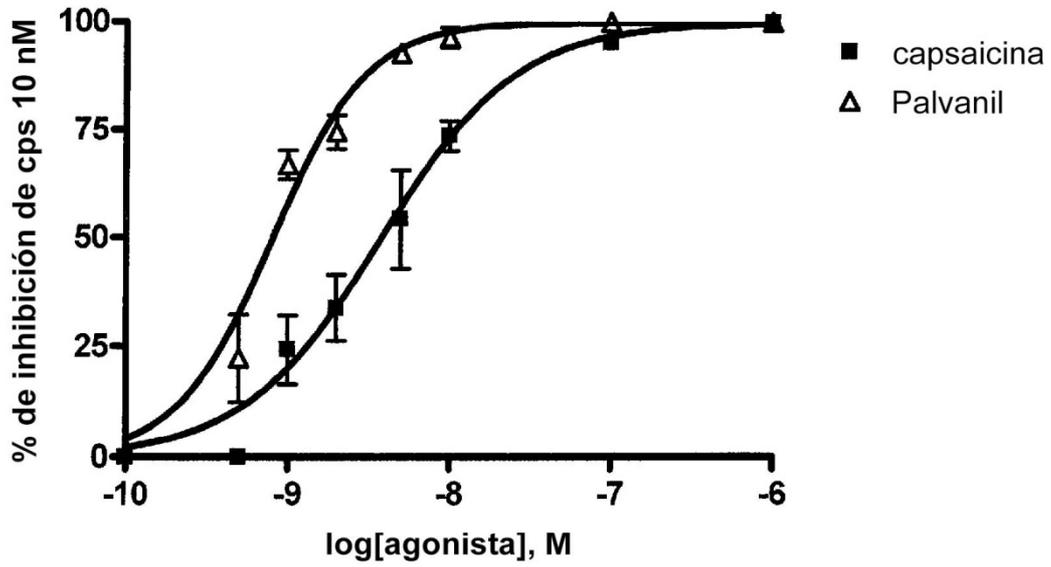


FIG. 2

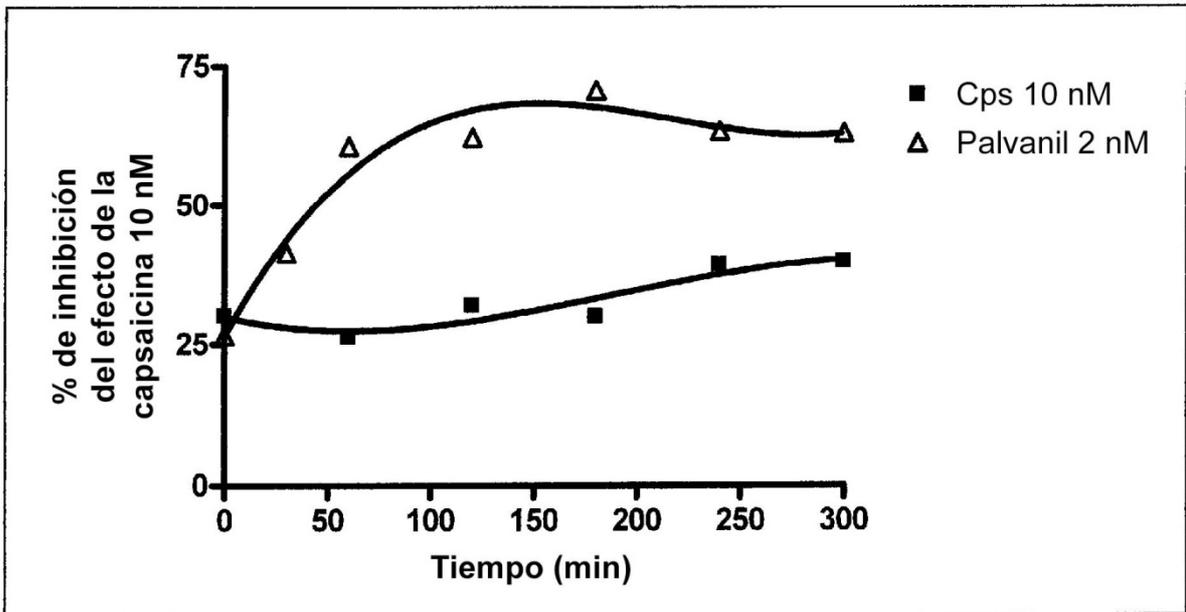


FIG. 3

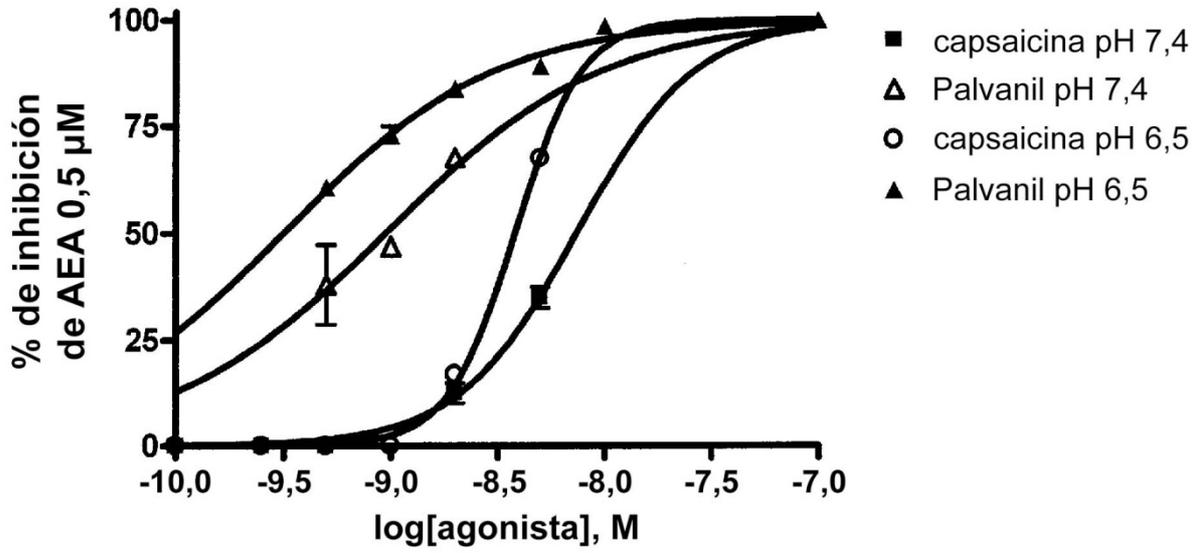


FIG. 4A

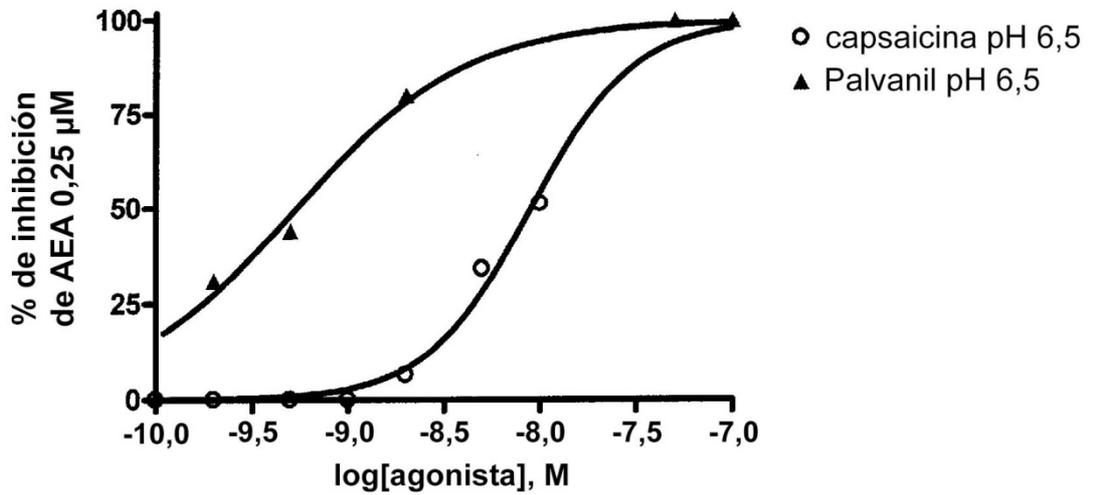


FIG. 4B

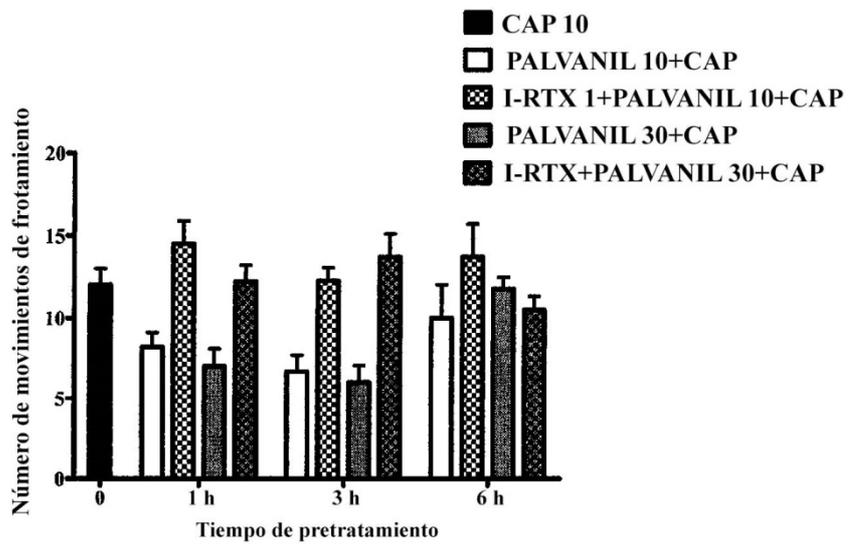


FIG. 5