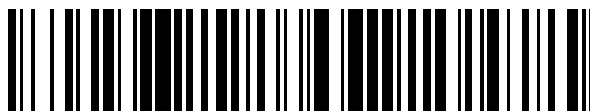


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 740 928**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/164 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2015 E 15175689 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2965765**

54 Título: **Uso de adelmidrol en el tratamiento de disfunciones epiteliales**

30 Prioridad:

08.07.2014 IT MI20141245

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

07.02.2020

73 Titular/es:

EPITECH GROUP S.P.A. (100.0%)

Via Egadi 7

20144 Milano (MI), IT

72 Inventor/es:

DELLA VALLE, MARIA FEDERICA;

DELLA VALLE, FRANCESCO;

DI MARZO, VINCENZO;

PETROSINO, STEFANIA;

COSTA, BARBARA;

MARCOLONGO, GABRIELE y

GRASSI, DANIELE

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 740 928 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

Uso de adelmidrol en el tratamiento de disfunciones epiteliales

5 **Campo técnico de la invención**

El objeto de la presente invención es adelmidrol para su uso en el tratamiento de disfunciones epiteliales.

10 **Antecedentes de la técnica**

10 La palmitoiletanolamida (PEA) es una sustancia N-acilamídica lipídica endógena de la cual se ha demostrado
ampliamente un efecto sobre la neuroinflamación y el dolor [Calignano A. *et al* Europ. J. Pharmacol. 2001; 419: 191-
198; Skaper S.D. *et al* Mol Neurobiol. 2013; 48: 340-352; Skaper S.D. *et al*. Inflammopharmacology. 2014; 22: 79-
15 94]. A nivel farmacológico, el aumento en los niveles endógenos de PEA se considera importante actualmente para
determinar el control de los mecanismos de neuroinflamación y dolor debidos a diferentes causas etiopatogénicas y
asociadas con muchas enfermedades tanto de seres humanos como de animales [Petrosino S. *et al*
WSAVA/FECAVA World Small Animal Congress 2008; Richardson D. *et al*. Arthritis Research & Therapy 2008; 10
(2); R43; Ghafouri N. *et al* PLoS ONE 2011; 6(11); Naccarato M. *et al* Lipids in Health and Disease 2010; 9: 47].
Actualmente se han sugerido dos métodos farmacológicos diferentes para obtener este aumento.

20 El primer método se basa en la administración oral o sublingual sistémica de PEA: en este caso, PEA debe
administrarse en forma micronizada (tamaño de partícula en el intervalo de entre 2 y 10 micrómetros) o
ultram micronizada (tamaño de partícula en el intervalo de entre 0,8 y 6 micrómetros) debido a la alta insolubilidad en
agua de la molécula lipídica [documentos EP 1207870 B1; WO 2011/027373 A1].

25 Por otro lado, el segundo método se basa en la inhibición de la actividad de la actividad de la enzima degradadora
de PEA específica, es decir FAAH (amida hidrolasa de ácidos grasos) y NAAA (amidasa ácida de N-
aciletanolamina); esta inhibición se obtuvo con la administración sistémica de inhibidores sintéticos de dichas
hidrolasas [Piomelli D. *et al* CNS Drug Reviews 2006; 12: 21-38; Fiasella A. ChemMedChem 2014 publicación
30 electrónica de impresión] que pueden bloquear la degradación de PEA. Sin embargo, este método implica un grave
problema dado que bloquear la degradación de PEA mediante el bloqueo de enzimas de degradación específicas
corresponde a evitar la reutilización, que es esencial, de los componentes de PEA, etanolamina y ácido palmítico,
necesarios para devolver el fosfolípido a partir del cual se sintetiza biológicamente PEA "bajo demanda" a la célula,
mediante la síntesis de fosfolípidos. También existe el problema de que, aunque se ha encontrado que la
35 administración oral sistémica de PEA en forma micronizada o ultram micronizada es eficaz y segura [Skaper S.D. *et al*
Inflammopharmacol. 2014; 22: 79-94; Esposito E. *et al.*, Mini Rev Med Chem. 2013; 13: 237-55], el uso tópico, en
forma de una crema o disolución, es muy difícil y escasamente eficaz debido a la dificultad de producir, de esta
manera, cantidades farmacológicamente eficaces de PEA como resultado de la alta hidrofobicidad de esta
importante molécula lipídica.

40 Adelmidrol también es una molécula N-acilamídica sintética (*N,N'*-bis(2-hidroxietyl)nonandiamida) con una alta
solubilidad en agua así como una buena solubilidad en lípidos.

45 **Sumario de la invención**

45 Los inventores de la presente patente han encontrado de manera sorprendente que adelmidrol, cuando se pone en
contacto con células epiteliales tales como queratinocitos, puede provocar un aumento importante de los niveles
endógenos de PEA mientras que no interfiere con la actividad de las enzimas degradadoras de PEA (FAAH y/o
NAAA). Este descubrimiento permite una acción farmacológica eficaz sobre epitelios externos (piel, tejidos genitales
50 mucocutáneos, mucosa oral) y/o internos (urotelio de la vejiga, mucosa de uréter, membranas mucosas de las
vesículas seminales, membranas mucosas del aparato digestivo, capa endotelial de membranas sinoviales,
membranas mucosas de las vías respiratorias), con formas farmacéuticas adecuadas para los diversos usos, en
enfermedades de los epitelios de diferentes órganos, tanto en seres humanos como en animales.

55 También puede ser útil para potenciar la actividad de adelmidrol sobre el aumento de los niveles locales de
palmitoiletanolamida asociando el propio adelmidrol con sustancias que pueden modular (pero no bloquear) la
actividad de enzimas degradadoras de PEA. En particular, puede usarse PEA-oxazolina, descrita en la solicitud
internacional publicada con el número WO 2013/121449 A1.

60 Por tanto, un objeto de la presente invención es por tanto adelmidrol para su uso en el tratamiento de disfunciones
de tejido epitelial en un ser humano o animal.

65 Un objeto adicional de la invención es una formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento de disfunciones
de tejido epitelial en un ser humano o animal, conteniendo la formulación adelmidrol, opcionalmente en asociación
con un principio activo seleccionado del grupo que consiste en palmitoiletanolamida-oxazolina, un agente
antimicrobioano, ácido transtraumático, y ácido hialurónico o su sal de sodio.

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

5 Características y ventajas adicionales de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de realizaciones preferidas de la misma, proporcionadas a modo de ejemplos no limitativos.

Breve descripción de los dibujos

10 La figura 1 muestra los niveles endógenos de AEA, 2-AG, PEA y OEA en células HaCaT estimuladas durante 24 horas con adelmidrol 10 pM;

la figura 2 muestra la evaluación de edema de rodilla usando un calibre digital, de izquierda a derecha: sin OA; OA + solución salina; OA + adelmidrol 1,5 microgramos/25 microlitros; OA + adelmidrol 15 microgramos/25 microlitros; OA + adelmidrol 150 microgramos/25 microlitros;

15 la figura 3 muestra la evaluación del marcador bioquímico TNF- α en el líquido sinovial.

Descripción detallada de la invención

20 La invención se refiere a adelmidrol para su uso en el tratamiento de disfunciones de tejido epitelial en un ser humano o animal.

Adelmidrol es la denominación común internacional (DCI) de un derivado sintético de ácido azelaico, un ácido dicarboxílico saturado que se produce de manera natural. De hecho, se ha encontrado ácido azelaico en el cuerpo humano y sus niveles en plasma están en el intervalo de entre 20-80 ng/ml.

Desde el punto de vista químico, adelmidrol es N,N'-bis(2-hidroxietil)nonandiamida; la molécula tiene un comportamiento anfipático dado que tiene propiedades tanto hidrófilas como lipófilas que pueden fomentar la solubilidad tanto en agua como en disolventes orgánicos. Estas características, combinadas con la posibilidad de disoluciones de esterilización caliente que contienen adelmidrol, hacen que la molécula sea altamente apropiada para aplicación tópica sobre superficies externas y epitelios internos.

Las disfunciones epiteliales tratadas con adelmidrol según la presente invención se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en: disfagia orofaríngea y esofágica con diferente etiología; reflujo gastroesofágico; acalasia cricofaríngea; acalasia esofágica; presbifagia en el anciano; síndrome de la boca ardiente (SBA); glaucoma; enfermedades de las glándulas ceruminosas del oído; hematomas en oreja en perro y gato; faringitis aguda y crónica; sinusitis, rinosinusitis; asma bronquial; alopecia; sialadenitis aguda y crónica; síndrome de la vejiga dolorosa con diferente etiología atribuible a alteraciones del urotelio y cistitis intersticial, cistitis debida a agentes quimioterápicos sistémicos, cistitis debida a la instilación en la vejiga de agentes quimioterápicos locales, epirubicina o mitomicina, cistitis debida a radioterapia pélvica; cistitis crónica y/o recurrente; inflamaciones de las glándulas sexuales secundarias y de las vesículas seminales y conductos seminales.

La concentración de adelmidrol en formas farmacéuticas para aplicación tópica (cremas, geles, parches) destinadas para su uso en un ser humano y en un animal está en el intervalo de entre el 0,2% y el 7,0%.

En disoluciones para aplicación sobre epitelios internos (instilaciones endovesicales, infusiones en vesículas seminales, introducción en cavidad articular, disoluciones para nebulizador), adelmidrol debe usarse en una concentración en el intervalo de entre el 0,3% y el 5,0%.

50 Las cantidades de las formas farmacéuticas para aplicación tópica (cremas, geles, parches) para su uso tanto en un ser humano como en un animal están en el intervalo de entre 0,01 y 0,5 ml por cm² de epitelio (por ejemplo piel, membranas mucosas); de ese modo, la dosis administrada de adelmidrol no supera la DL₅₀ de la molécula en más del 10%, que se calcula en animales de experimentación y por administración oral, en 2-3 g/kg de peso corporal.

55 La cantidad de adelmidrol que se ha de administrar en forma de disoluciones destinadas a epitelios internos (instilaciones endovesicales, infusiones en vesículas seminales, introducción en cavidad articular, disoluciones para nebulizador) está en el intervalo de entre 0,5 y 20 mg/kg de peso corporal.

60 Debe considerarse que puede ser necesario hacer cambios continuos en la dosis dependiendo de la edad y peso del paciente y de la gravedad clínica del estado que se está tratando. Finalmente, la dosis exacta y vía de administración estarán a criterio del médico o veterinario encargado.

65 El adelmidrol puede administrarse en combinación con un principio activo seleccionado del grupo que consiste en una palmitoiletanolamida-oxazolina, un agente antimicrobioano, ácido transtraumático y ácido hialurónico o su sal de sodio.

El agente antimicrobiano se selecciona preferiblemente de extracto de *Echinacea purpurea*, extracto de *Usnea barbata*, ácido úsnico, fitoesfingosina, bronopol y mezclas de los mismos.

5 En caso de combinación de adelmidrol con ácido hialurónico y ácido transtraumático, preferiblemente estos dos últimos principios activos estarán presentes en forma de sal doble de hialuronato y transtraumatato de sodio.

Cuando se administra adelmidrol en combinación con una sustancia activa tal como se definió anteriormente, puede proporcionarse una administración conjunta (es decir en la misma formulación farmacéutica), separada o secuencial.

10 Una formulación farmacéutica según la invención puede tener la siguiente composición en peso, siendo el balance únicamente con respecto a los principios activos (por tanto, excluyendo portadores y excipientes):

Adelmidrol	50-100%
Palmitoiletanolamida-oxazolina	0-5%
Ácido hialurónico o su sal de sodio	0-5%
Ácido transtraumático	0-5%
Agente antimicrobiano	0-1%

15 El tratamiento con adelmidrol es tópico (sobre epitelios externos o epitelios internos).

Por tanto, la formulación de la invención puede contener aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables, seleccionados según la forma farmacéutica seleccionada, tales como disolventes, portadores viscosos, agentes de adhesividad (polímeros acrílicos), agentes de tamponamiento, conservantes, antioxidantes, agentes gelificantes, espesantes y así sucesivamente.

20 Las formulaciones farmacéuticas aceptables para tanto uso tanto en seres humanos como veterinario pueden seleccionarse preferiblemente de: disoluciones para instilación, disoluciones para inclusión en la cápsula articular, geles para uso interno o externo, disoluciones para pulverizador, gotas para ojos, cremas, bálsamos, parches y pomadas.

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

30 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden formularse como preparaciones para deposición. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo por vía subcutánea o por vía intramuscular o transdérmica). Por tanto, por ejemplo, los compuestos según la presente invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos apropiados (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.

Las formulaciones descritas anteriormente pueden prepararse según métodos convencionales, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack Pub. Co., N.Y., EE.UU.

40 **Parte experimental**

Prueba *in vitro* en células aisladas

Métodos

45 Se hicieron crecer queratinocitos humanos cultivados, HaCaT, en DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) complementado con glutamina (2 mM), penicilina (400 U/ml), estreptomycin (50 mg/ml), FBS al 10% (suero bovino fetal), en presencia de CO₂ al 5% y a 37°C. Después de eso, se estimularon células sembradas en placa de múltiples pocillos de 6 pocillos (9x10⁵/pocillo), una vez que se había alcanzado el 70% de confluencia, con adelmidrol, 10 µM, o portador (Ctrl, metanol al 0,05%) durante 24 horas en presencia de CO₂ al 5% a 37°C. Después de 24 horas, se homogeneizaron las células y los sobrenadantes en 5 vol. de una disolución de cloroformo/metanol/TRIS-HCl 50 mM pH 7,4 (2:1:1) que contenía 10 pmol de [²H]₈anandamida (AEA) y 50 pmol de [²H]₅2-araquidonoilglicerol (2-AG), [²H]₄palmitoiletanolamida (PEA) y [²H]₂oleoiletanolamida (OEA) (Bisogno *et al.*, 1997). Se sometió la fase orgánica-lipídica obtenida a partir de las cuatro extracciones con cloroformo a purificación mediante cromatografía en columna de sílice, se eluyó aumentando las concentraciones de metanol en cloroformo. Se analizó la fracción de cloroformo/metanol 90:10 que contenía AEA, 2-AG, PEA y OEA mediante cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas usando ionización química a presión atmosférica (CL-APCI-EM) (Marsicano *et al.*, 2002). El equipo utilizado incluye un dispositivo de HPLC de Shimadzu (LC-10ADVP) acoplado con un espectrómetro de Shimadzu (LCMS-2010) a través de una interfaz de APCI de Shimadzu. La temperatura de la fuente de ionización es de 400°C y se usa una columna de HPLC de fase inversa Phenomenex (C-18, 5 micrómetros, 150 x 4,6 mm). La fase móvil, que consiste en una mezcla de metanol/agua/ácido acético

(85/15/0,1%), pasa a través de la columna a una velocidad de 1 ml/min. La determinación del espectro de masas se lleva a cabo según la monitorización de iones seleccionados (SIM) [Di Marzo *et al.* Nature 2001; 410: 822-825]. Los iones seleccionados corresponden a valores de masa/carga (m/z) de 356 y 348 (iones moleculares de AEA deuterada y no deuterada), 384,35 y 379,35 (iones moleculares de 2-AG deuterado y no deuterado), 304 y 300 (iones moleculares de PEA deuterada y no deuterada), 328 y 326 (iones moleculares de OEA deuterada y no deuterada). Se compararon las cantidades expresadas como pmol/mg de extracto lipídico usando ANOVA seguido por la prueba de Student-Newman-Keuls.

También se midió la reducción máxima de la actividad de las enzimas degradadoras de palmitoiletanolamida (NAAA y FAAH) usando homogeneizados de membranas cerebrales de rata [Ueda N *et al* Chem Phys Lipids. noviembre de 2000; 108 (1-2) :107-21; Tsuboi K. *et al* J Biol Chem. 25 de marzo de 2005; 280 (12): 11082-92].

Resultados

Los resultados obtenidos muestran que los niveles de la PEA canabinomimética son significativamente más altos en células HaCaT estimuladas con adelmidrol 10 μ M (66,4 \pm 9,6) en comparación con los valores basales (31,6 \pm 5,6) (figura 1).

No se observa ninguna variación significativa en los niveles de endocannabinoides (AEA, 2-AG) y otros canabinomiméticos (OEA) (figura 1).

Adelmidrol no inhibe la actividad de enzimas catabólicas para PEA (FAAH y NAAA).

Inhibición máxima de la actividad enzimática (expresada como CI ₅₀)	Control	Tratamiento con adelmidrol 50 μ M
Enzima FAAH	21,22 \pm 3,18%	20,15 \pm 4,12%
Enzima NAAA	11,43 \pm 1,72%	11,35 \pm 2,26%

Pruebas *in vivo* en animales

Osteoartritis inducida por monoyodoacetato de sodio

Método

Se llevaron a cabo los experimentos usando ratas macho adultas de la raza Wistar (peso de 200-250 gramos) suministradas por Harlan Italia, se pusieron en receptáculos durante una semana en condiciones de dieta y ambientales convencionales (temperatura 21 \pm 1°C, humedad del 60 \pm 10%, luz 12 horas al día y agua y comida a voluntad) antes de usarse en los experimentos. Se indujo osteoartritis de rodilla en ratas mediante una única inyección intraarticular de yodoacetato de monosodio (MIA) a una dosis de 2 mg/25 μ l en la zona infrapatelar de la rodilla derecha, basándose en el método sugerido por Kolbhen pero revisado. El MIA actúa de manera local inhibiendo la glucólisis, destruyendo el metabolismo de condrocitos y produciendo degeneración del cartílago. En el momento de la inducción de osteoartritis, se disolvió MIA en solución salina estéril. Antes de llevar a cabo la administración intraarticular, se anestesiaron las ratas con pentobarbital de sodio disuelto en solución salina a una dosis de 60 mg/kg, en un volumen de administración de 0,2 ml/hg por vía intraperitoneal (i.p.). Los animales que recibieron la inyección de MIA en su rodilla derecha representan el grupo de osteoartritis (OA). Un segundo grupo de ratas sometidas sólo a una inyección intraarticular de disolvente en la misma rodilla derecha es en cambio el grupo de control.

Evaluación de la conducta del dolor

Evaluación de la alodinia mecánica

Para las mediciones de alodinia mecánica (respuesta dolorosa a estímulos normalmente indoloros), se usó la prueba de Von Frey (Ugo Basile, Varese, Italia), un instrumento que consiste en un estimulador táctil que puede moverse sobre una plataforma Perspex de base, una rejilla metálica soportada por cuatro columnas colocadas en las esquinas de la plataforma base, dos compartimentos subdivididos adicionalmente en los que se colocan los animales al menos 15-30 minutos antes de la medición, y un microprocesador electrónico. El estimulador táctil está posicionado dentro de un cilindro de aluminio dotado de un asa que permite al operario moverlo sobre la plataforma. Dentro del cilindro hay un activador electrónico que provoca el levantamiento de un filamento de acero de 0,5 mm de diámetro, posicionado por encima del cilindro; el botón de activación de este mecanismo está ubicado a ambos lados del asa. Gracias a un espejo posicionado por encima del cilindro, junto al filamento, la estimulación puede aplicarse en el punto correcto de la superficie plantar y pueden monitorizarse los movimientos de la pata. El microprocesador está dotado de una pantalla de LCD que muestra el tiempo de latencia (en segundos) hasta la retirada de la pata a partir de la estimulación mecánica y la fuerza aplicada por el filamento sobre la pata (en gramos). Para mediciones en ratones, se establecieron un tiempo de latencia máximo de 20 segundos y una fuerza máxima correspondiente a 5 gramos.

Evaluación de edema de rodilla mediante calibre digital

5 Con el fin de evaluar la formación del edema en la rodilla derecha de los animales después de la inyección de MIA, se usó un calibre con corredera manual digital (capacidad de medición de 0-150 mm; resolución: 0,01 mm; calibre digital electrónico compatible con ROHS - 2 Biological Instruments SNC, Italia). La medición se realizó de manera manual evaluando el diámetro (expresado en mm) de las rodillas izquierda y derecha de cada animal en la rótula. Se calculó el edema como la diferencia entre el volumen de la rodilla derecha y la rodilla izquierda. Los datos se muestran en la figura 2.

10

Evaluación de marcadores bioquímicos

Determinación de los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF- α) en la médula espinal

15 La determinación de los niveles de TNF- α en el líquido sinovial se realizó usando un ensayo inmunoenzimático ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) usando un kit comercial de Biosource International Inc. El método usa a procedimiento en el que el antígeno está atrapado entre dos capas de anticuerpos y por esta razón se denomina un ELISA tipo sándwich. Se añaden la muestra y el anticuerpo biotinilado a los pocillos de una placa de microtitulación recubierta con anticuerpos específicos frente a TNF- α y se lleva a cabo la primera incubación, durante la cual la citocina específica en la muestra interacciona tanto con el sitio de unión a antígeno expuesto por los anticuerpos inmovilizados sobre la placa como con el sitio del anticuerpo biotinilado presente en la disolución. Después de retirar el material sin unir con una serie de lavados, se añade la enzima estreptavidina peroxidasa, que se une al anticuerpo biotinilado. Después de una segunda incubación y posterior lavado para retirar la enzima sin unir, se añade una disolución que contiene el sustrato (cromógeno estabilizado). Tras la reacción enzimática, se genera un producto cuya intensidad de tinción se mide de manera espectrofotométrica y es directamente proporcional a la concentración de TNF- α en las muestras.

20

25

Resultados

30 *Tratamiento*

Administración intraarticular de MIA en el día 0 (T0).

35 Administración intraarticular de adelmidrol en los días 1, 8, 15. Se adoptaron tres dosis de adelmidrol: 1,5; 15 y 150 pg/inyección.

Evaluación de los parámetros inflamatorios y de dolor

40 Se miden los diversos parámetros en diferentes momentos en relación con el propio parámetro (por ejemplo, los parámetros inflamatorios sólo se evalúan en la primera semana desde el MIA, el dolor se evalúa siempre antes y 60 min después de la administración de adelmidrol).

45 Los resultados obtenidos muestran que adelmidrol tiene un fuerte efecto antiinflamatorio, el efecto es francamente dependiente de la dosis y evidente en todos los momentos analizados. El análisis de regresión para la evaluación de la respuesta a la dosis se llevó a cabo usando el área bajo la curva para cada dosis utilizada.

Evaluación del marcador bioquímico TNF- α en el líquido sinovial

50 El efecto sobre el edema va acompañado por una reducción de los niveles de TNF- α en el líquido sinovial (figura 3).

Pruebas *in vivo* en seres humanos

Instilación intravesical en pacientes con síndrome de vejiga dolorosa (BPS)

55 Método

60 Se instiló una disolución estéril que contenía adelmidrol al 2% y sal de sodio de ácido hialurónico al 0,1% en la vejiga de 7 pacientes mujeres a través de un catéter después del vaciado completo de la propia vejiga. Todas las pacientes tenían un diagnóstico confirmado de BPS (síndrome de vejiga dolorosa). La mayor parte de las veces, las pacientes tenían comorbilidad con otras enfermedades pélvicas (vestibulitis vulvar 4/7; IBS (síndrome del intestino irritable) 2/7; síndrome fibromiálgico 1/7, infecciones recurrentes del tracto urinario (RUTI) 3/7).

65 Se llevaron a cabo tratamientos como terapia de ataque (una instilación intravesical por semana durante 8 semanas), seguida por terapia de mantenimiento (una instilación al mes durante 6 meses).

ES 2 740 928 T3

Usando un diario especializado, se controlaron la frecuencia de micción (medida como el número de micciones en 12 horas), tanto durante el día como por la noche, y las molestias con la vejiga llena, analizando el dolor, la sensación de peso y el ardor en la zona pélvica (los tres parámetros se midieron por medio de la escala numérica VAS, antes del tratamiento, al final de la terapia de ataque y al final de la terapia de mantenimiento).

5

Resultados

Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

10 Todos los parámetros evaluados mostraron una mejora pronunciada después del tratamiento con adelmídrol.

			Pac 01	Pac 02	Pac 03	Pac 04	Pac 05	Pac 06	Pac 07
Edad de la paciente			35 años	27 años	28 años	45 años	72 años	39 años	46 años
	Tratamiento	Fase de ataque	1 instilación / semana x 8 semanas	1 instilación / semana x 8 semanas	1 instilación / semana x 8 semanas	1 instilación / semana x 8 semanas	1 instilación / semana x 8 semanas	1 instilación / semana x 8 semanas	1 instilación / semana x 8 semanas
Fase de mantenimiento		1 instilación / mes x 6 meses	1 instilación / mes x 6 meses	1 instilación / mes x 6 meses	1 instilación / mes x 6 meses	1 instilación / mes x 6 meses	1 instilación / mes x 6 meses	1 instilación / mes x 6 meses	1 instilación / mes x 6 meses
Frecuencia de micción	Antes del tratamiento	Día	8 veces	7 veces	7 veces	8 veces	10 veces	18 veces	12 veces
		Noche	2 veces	0 veces	1 vez	0 veces	1 vez	6 veces	2 veces
	Al final de la fase de ataque	Día	6 veces	6 veces	6 veces	7 veces	7 veces	7 veces	7 veces
		Noche	0 veces	0 veces	0 veces	0 veces	0 veces	1 vez	1 vez
	Al final de la fase de mant.	Día	4 veces	5 veces	4 veces	5 veces	5 veces	5 veces	5 veces
		Noche	0 veces	0 veces	0 veces	0 veces	0 veces	0 veces	0 veces
Molestias con la vejiga llena	Dolor en la zona pélvica	Antes del tratamiento	9	10	9	7.5	9	9	8.5
		Al final de la fase de ataque	4	2	5	2.5	3	3	2
		Al final de la fase de mant.	3	-	4	2	2	2	1
	Sensación de peso en la zona pélvica	Antes del tratamiento	6	8	7	7	6	9	9
		Al final de la fase de ataque	3	-	4	3	4	4	5
		Al final de la fase de mant.	1	-	2	1	3	2	3
	Ardor en la zona pélvica	Antes del tratamiento	6	7	6	6	7	9	9
		Al final de la fase de ataque	3	0	3	3	4	5	5
		Al final de la fase de mant.	2	0	-	0	2	1	1

Ejemplos de formulación

ES 2 740 928 T3

Ejemplo 1 - Disolución estéril para instilación intravesical

5

Cada vial de 50 ml contiene:

-Adelmidrol	1000 mg
-Palmitoiletanolamida-oxazolina	500 mg
-Sal de sodio de ácido hialurónico	50 mg
-Ácido transtraumático	50 mg
-Agua destilada	según se necesite hasta 50 ml

Ejemplo 2 – Gel estéril antiadhesión para uso interno

10

Un tubo de 500 ml contiene:

-Adelmidrol	15.000 mg
-Sal de sodio de ácido hialurónico	2.500 mg
- Agua destilada apirogénica	según se necesite hasta 500 ml

Ejemplo 3 - Disolución densa para uso rectal

15

Un microenema de 10 ml contiene:

-Adelmidrol	200 mg
-Acetato de tocoferol	5.000 mg
-Transcutol	5.000 mg

Ejemplo 4 – Disolución endouretral viscosa

20

Un envase comprimible de una única dosis de 10 ml contiene:

-Adelmidrol	200 mg
-Sal de sodio de ácido hialurónico	10 mg
-Ácido transtraumático	10 mg
-Fitoesfingosina	10 mg
-Ácido úsnico	10 mg
-Poli(alcohol vinílico)	20 mg
-Noveon AA1	15 mg
-Biotina	1 mg

Ejemplo 5 - Disolución estéril para infiltración intraarticular

25

Un vial de 2 ml contiene:

-Adelmidrol	30 mg
-Palmitoiletanolamida-oxazolina	15 mg
-Sal de sodio de ácido hialurónico	10 mg
-Tampón de fosfato pH 7,0	según se necesite hasta 2 ml

Ejemplo 6 – Disolución para pulverizador antiprurito neuropático para uso veterinario

30

Una botella de pulverizador 100 ml de contiene:

-Adelmidrol	2000 mg
-Fitoesfingosina	20 mg
-Ácido transtraumático	15 mg
-Transcutol	según se necesite hasta 100 ml

Ejemplo 7 – Gotas para ojos para aplicación en abrasiones de la córnea

35

Cada envase comprimible de una única dosis de 1 ml contiene:

-Adelmidrol	25 mg
-Sal de sodio de ácido hialurónico	2,0 mg
-Ácido transtraumático	2,5 mg
-Cloruro de sodio	3,5 mg

ES 2 740 928 T3

-Fosfato de potasio monobásico	0,5 mg
-Agua	según se necesite hasta 1 ml

Ejemplo 8 - Gel para aplicación sobre mucosa orofaríngea

Cada envase de 250 ml contiene:

5	-Adelmidrol	6.000 mg
	-Palmitoiletanolamida-oxazolina	2.500 mg
	-Carboximetilcelulosa de sodio	5.000 mg
	-Noveon AA1	500 mg
	-Agua con la adición de conservantes	según se necesite hasta 250 ml

Ejemplo 9 - Gel para aplicación córnea

Cada tubo de 10 ml contiene:

10	- Adelmidrol	100 mg
	- Sal de sodio de ácido hialurónico	100 mg
	- Ácido transtraumático	10 mg
	- Noveon AA1	100 mg
	- Carbómero Ultrez 10 NF	20 mg
	- Fosfato de potasio monobásico	5 mg
	- Timerosal	1 mg
	- Agua destilada	según se necesite hasta 10 ml

Ejemplo 10 - Disolución para pulverizado con aerosol

Cada vial estéril de 5 ml contiene:

15	- Adelmidrol	150 mg
	- Agua destilada	según se necesite hasta 5 ml

REIVINDICACIONES

1. Adelmídro para su uso en el tratamiento de disfunciones de tejido epitelial en un ser humano o animal, en el que dicho adelmídro provoca un aumento de los niveles endógenos de palmitoiletanolamida sin inhibir la actividad de las enzimas NAAA y FAAH degradadoras de palmitoiletanolamida, en el que dichas disfunciones de tejido epitelial en un ser humano o animal se seleccionan del grupo que consiste en disfagia orofaríngea y esofágica con diferente etiología; reflujo gastroesofágico; acalasia cricofaríngea; acalasia esofágica; presbifagia en el anciano; síndrome de la boca ardiente (SBA); glaucoma; enfermedades de las glándulas ceruminosas del oído; hematomas en oreja en perro y gato; faringitis aguda y crónica; sinusitis, rinosinusitis; alopecia; sialadenitis aguda y crónica; síndrome de la vejiga dolorosa con diferente etiología atribuible a alteraciones del urotelio y cistitis intersticial, cistitis debida a agentes quimioterápicos sistémicos, cistitis debida a la instilación en la vejiga de agentes quimioterápicos locales, epirubicina o mitomicina, cistitis debida a radioterapia pélvica; cistitis crónica y/o recurrente; inflamaciones de las glándulas sexuales secundarias y de las vesículas seminales y los conductos seminales
2. Adelmídro para su uso según la reivindicación 1, en el que dicho adelmídro se administra de una manera combinada, secuencial o separada en combinación con al menos un principio activo del grupo que consiste en palmitoiletanolamida-oxazolina, un agente antimicrobioano, ácido transtraumático y ácido hialurónico o su sal de sodio.
3. Adelmídro para su uso según la reivindicación 2, en el que dicho agente antimicrobioano se selecciona de extracto de *Echinacea purpurea*, extracto de *Usnea barbata*, ácido úsnico, fitoesfingosina, bronopol y mezclas de los mismos.
4. Adelmídro para su uso según la reivindicación 3, en el que el ácido hialurónico y el ácido transtraumático están presentes en forma de sal doble de hialuronato y transtraumatato de sodio.
5. Adelmídro para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la cantidad de adelmídro que se va a administrar en forma de disoluciones destinadas a los epitelios oscila entre 0,5 y 20 mg/kg de peso corporal.
6. Formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento de disfunciones de tejido epitelial y de la mucosa en un ser humano o animal, en el que dicha formulación farmacéutica contiene adelmídro y uno o más principios activos seleccionados del grupo que consiste en palmitoiletanolamida-oxazolina, un agente antimicrobioano, ácido transtraumático y ácido hialurónico o su sal de sodio.
7. Formulación para su uso según la reivindicación 6, en la que dichas disfunciones de tejido epitelial en un ser humano o animal son tal como se definen en la reivindicación 1.
8. Formulación para su uso según las reivindicaciones 6 ó 7, en la que dicha formulación tiene la siguiente composición en peso, siendo el balance únicamente con respecto a los principios activos:
- | | |
|--|---------|
| Adelmídro | 50-100% |
| Derivado de PEA de oxazolina | 0-5% |
| Ácido hialurónico o derivado del mismo | 0-5% |
| Ácido transtraumático | 0-5% |
| Agente antimicrobioano | 0-1% |
9. Formulación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que dicho agente antimicrobioano se selecciona de extracto de *Echinacea purpurea*, extracto de *Usnea barbata*, ácido úsnico, fitoesfingosina, bronopol y mezclas de los mismos.
10. Formulación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que el ácido hialurónico y el ácido transtraumático están presentes en forma de sal doble de hialuronato y transtraumatato de sodio.
11. Formulación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en la que la concentración en peso de adelmídro en las formas farmacéuticas para aplicación tópica destinadas al uso tanto en seres humanos como en animales oscila entre el 0,2% y el 7,0%, y la concentración en peso de adelmídro en las disoluciones para aplicación en epitelios internos oscila entre el 0,3% y el 5,0%.

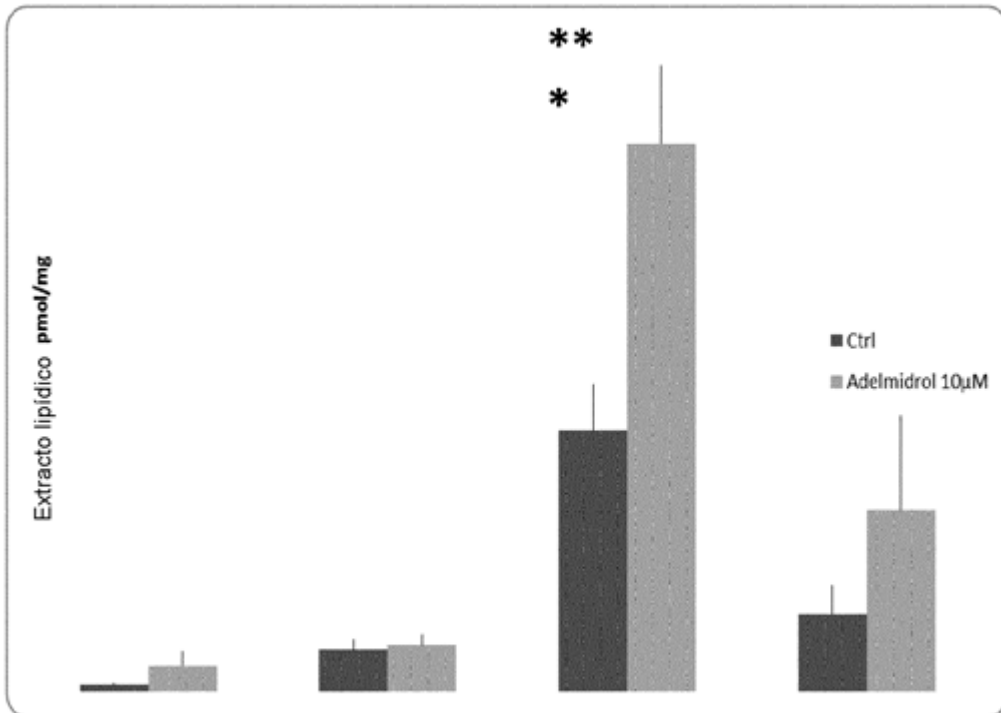
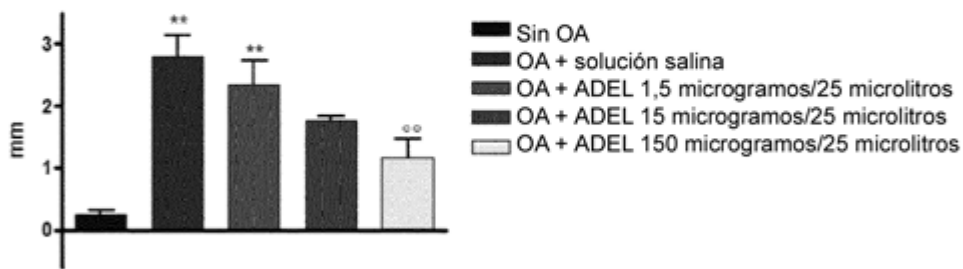


FIG. 1. Niveles endógenos de AEA, 2-AG, PEA y OEA en células HaCaT estimuladas durante 24 horas con adelmidrol 10 µM. Ctrl (n=6) frente a adelmidrol 10 µM (n=6)



**P<0,01 frente a sin OA; °°P<0,01 frente a OA (ANOVA, prueba de Tukey)

FIG. 2. Evaluación de edema de rodilla usando un calibre digital, de izquierda a derecha: sin OA; OA + solución salina; OA + adelmidrol 1,5 microgramos/25 microlitros; OA + adelmidrol 15 microgramos/25 microlitros; OA + adelmidrol 150 microgramos/25 microlitros

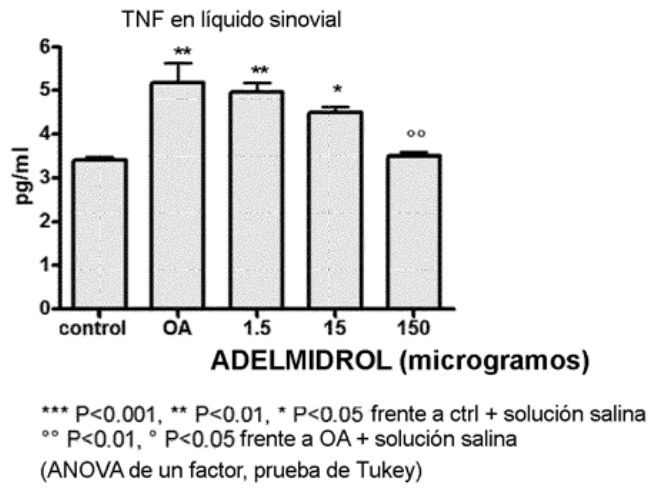


FIG. 3. Evaluación del marcador bioquímico TNF en el líquido sinovial.