

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 021 876**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2017** **PCT/NL2017/050815**
87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2018** **WO18106108**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2017** **E 17817292 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025** **EP 3551182**

54 Título: **Composición farmacéutica tópica que contiene fenitoína y un (co-)analgésico para el tratamiento del dolor crónico**

30 Prioridad:

06.12.2016 NL 2017932

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2025

73 Titular/es:

TOPICAL INNOVATIONS B.V. (50.00%)
Vespuccistraat 64 3
1056 SN Amsterdam, NL y
KEPPEL HESSELINK, JAN MARIUS (50.00%)

72 Inventor/es:

KOPSKY, DAVID JOS y
KEPPEL HESSELINK, JAN MARIUS

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 3 021 876 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica tópica que contiene fenitoína y un (co-)analgésico para el tratamiento del dolor crónico

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para uso tópico en donde el ingrediente farmacéutico activo consiste en el co-analgésico fenitoína y al menos un co-analgésico adicional, y a un método para producir la composición farmacéutica. Además, la invención se refiere a la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico.

Antecedentes de la invención

- 10 El dolor es resultado de la estimulación nociva de las terminaciones nerviosas. El dolor nociceptivo es causado por la estimulación nociva de los nociceptores, que luego transmiten impulsos a través de vías neuronales intactas a las neuronas espinales y luego al cerebro. La International Association for the Study of Pain (IASP 2011, www.iasp-pain.org/Taxonomy?#Neuropathicpain) define el dolor neuropático como: "Pain caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system."

- 15 El dolor neuropático periférico es el dolor debido al daño de las terminaciones nerviosas, que se encuentran principalmente en la piel, especialmente en la epidermis. Estas terminaciones nerviosas dañadas pueden generar impulsos en ausencia de estimulación, pueden ser hipersensibles a la estimulación normal y/o pueden desencadenarse por la estimulación inflamatoria local restante. Incluso una cantidad muy pequeña de pequeñas fibras nerviosas dañadas e hiperactivas en la epidermis son suficientes para desencadenar dolor neuropático periférico. El dolor neuropático puede ser debilitante y puede reducir considerablemente la calidad de vida de los pacientes. Este dolor puede persistir durante meses o años más allá de la curación aparente de cualquier tejido dañado.

- 20 El dolor neuropático tiene un componente inflamatorio local, que produce sensibilización de las fibras nerviosas. Otras fibras nerviosas intactas, tal como los nociceptores presentes en el estrato granuloso que inervan la misma región, también pueden sensibilizarse y participar en los síntomas clínicos del dolor neuropático (por ejemplo, hiperalgesia). Esto produce una situación de inflamación neurogénica local que produce muchas características clínicas diferentes, tales como ardor, congelamiento, descarga eléctrica, picazón, hormigueo, alfileres y agujas, hiperalgesia y alodinia (dolor resultante de un estímulo no doloroso, tal como un toque ligero o un golpe).

- 25 El daño a los nervios periféricos conduce a una mayor liberación de transmisores dentro de la médula espinal y puede provocar una sensibilización central (Baron R, et al., 2013). El aumento de la entrada periférica a través de aferentes primarios está involucrado críticamente en la sensibilización central y el mantenimiento del dolor neuropático. Los fármacos de acción periférica, tal como los parches medicados de 5 % de lidocaína y los parches de capsaicina al 8 %, han demostrado la capacidad de reducir el dolor en los síndromes de dolor neuropático (Baron R, et al., 2013). Sin embargo, los parches de lidocaína no son fáciles de aplicar, especialmente en los dedos de los pies y en personas mayores, porque el parche debe cortarse y muchas personas mayores no pueden alcanzar los dedos de los pies adecuadamente. La aplicación de cremas y parches de capsaicina a menudo induce efectos secundarios intolerables, tal como un aumento de la sensación de quemazón, y a menudo el tratamiento debe combinarse con un anestésico local para neutralizar este efecto secundario.

- 30 Sin querer limitarse a la teoría, los inventores postulan que las vías patológicas antes mencionadas en la piel están al menos influenciadas, quizás incluso dominadas por procesos inflamatorios que conducen a la cronificación del dolor después de una lesión de nervio periférico y/o después de patologías locales intra o subepidérmicas. Incluso patologías discretas en la piel, tal como un pequeño número de fibras nerviosas pequeñas aberrantes hiperactivas, pueden desencadenar dolor neuropático periférico.

- 35 En el caso del dolor crónico en general, por ejemplo, los analgésicos orales tal como el acetaminofen, los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y los opioides son parte de las pautas destinadas a reducir el dolor. Sin embargo, el uso crónico de estos analgésicos orales puede inducir efectos secundarios graves y mortales y/o interacciones farmacológicas perjudiciales.

- 40 El tratamiento del dolor neuropático también es engorroso. Todos los tratamientos prescritos se centran únicamente en la modalidad de dolor de la neuropatía. Por ello, toda la literatura se centra en los analgésicos y el único objetivo del tratamiento se define como la analgesia completa o parcial. Además, sólo unas pocas clases de analgésicos y co-analgésicos se introducen en las directrices y esquemas de tratamiento para el dolor neuropático. Antidepresivos orales (por ejemplo, amitriptilina, duloxetina) y anticonvulsivos (por ejemplo, pregabalina y gabapentina) son los tratamientos de primera elección para el dolor neuropático, los parches de capsaicina son la segunda opción y los opioides (por ejemplo, tramadol, oxicodona) son la tercera opción (Finnerup NB et al., 2015). Desafortunadamente, para muchos analgésicos, la evidencia de su eficacia en

indicaciones de dolor neuropático también es ampliamente debatida o incluso inexistente. Por ejemplo, un metanálisis reciente encontró poca evidencia que respalde el uso de desipramina para tratar el dolor neuropático (Hearn et al., 2014). Incluso para los compuestos más recetados, tal como la gabapentina y la pregabalina, la evidencia de eficacia no es de primer nivel (Moore et al., 2014). Sólo aproximadamente 35 % de los pacientes lograron un alivio del dolor de 50 % o más con gabapentina, en comparación con 21 % con placebo (Moore et al., 2014). La mayoría de los pacientes no cumplen con los analgésicos prescritos en el primer año de terapia y hasta la mitad de los pacientes lo abandonan a los 3 meses, probablemente debido a un alivio mínimo del dolor y/o efectos secundarios intolerables, que incluyen sedación, mareos, depresión, náuseas y estreñimiento y sentirse como un zombi (Gharibian D et al., 2013; Yang M et al., 2015). Esto deja claro que existe una necesidad significativa y urgente de nuevos analgésicos para uso en el tratamiento del dolor crónico y del dolor neuropático.

También se exploran composiciones farmacéuticas analgésicas tópicas para ayudar a los pacientes que sufren dolor crónico. Los dos compuestos tópicos más utilizados en el dolor neuropático son la capsaicina (agonista del receptor vanilloide y contrairritante) y la lidocaína (estabilizador de membrana), y ambos tienen claros inconvenientes.

Sin embargo, la capsaicina tópica al 0.025 % al 0.075 % así como el parche de capsaicina al 8 % tienen la desventaja de que su aplicación a menudo induce efectos secundarios intolerables, tal como aumento de la sensación de quemazón, y a menudo el tratamiento debe combinarse con un anestésico local para neutralizar este efecto secundario (Jay GW y Barkin RL, 2014). El parche tópico medicado de lidocaína al 5 %, descrito en Solicitud de Patente de EE. UU. 2014/0141056 y Solicitud de Patente de EE. UU. 2013/0184351 necesita reemplazarse cada 12 horas, no puede usarse en heridas, úlceras, piel dañada o inflamada, se observa comúnmente en pacientes con neuropatía diabética y regularmente da problemas cuando se aplica en los dedos de los pies, especialmente en ancianos, porque el parche debe cortarse.

Se han descrito y utilizado otros compuestos analgésicos o co-analgésicos en composiciones farmacéuticas tópicas para el tratamiento del dolor neuropático, en su mayoría preparados por un farmacéutico preparador. Por ejemplo, la ketamina tópica, sola o en combinación con amitriptilina y/o guanetidina para diversas neuropatías con el fin de lograr un alivio del dolor regional, se divulga en la Patente de EE. UU. 6,387,957. En la Solicitud de Patente Internacional WO 98/07447 se divulga el uso tópico de un anticonvulsivo combinado con un antagonista no tóxico del receptor NMDA, con posibilidad de adicionar un tercer compuesto del grupo del acetaminofén o NSAID, para el tratamiento del dolor neuropático. En la Solicitud de Patente Internacional WO 2010/036937 se divulga el uso tópico para el tratamiento del dolor neuropático de un antagonista del receptor NMDA combinado con gabapentina para reducir el riesgo de efectos secundarios del primer compuesto. En la Solicitud de Patente de EE. UU. 20040204366 se divulga la combinación de opioides (por ejemplo, morfina) y anestésicos locales (por ejemplo, lidocaína). En la Solicitud de Patente de EE. UU. 2004/0265364 se divulga la combinación de amitriptilina tópica, clonidina, ketamina y ketoprofeno. En la Solicitud de Patente de EE. UU. 2004/0101582 se divulga la combinación de ketamina, gabapentina y clonidina con un posible otro compuesto activo para aumentar la eficacia analgésica, tal como baclofeno, capsaicina, loperamida, nifedipino o pentoxifilina. El Solicitud de Patente de EE. UU. 2004/0076648 se divulga una crema estable con buenas propiedades de penetración para un antidepresivo y un antagonista del receptor NMDA. Otra estrategia divulgada en la Solicitud de Patente de EE. UU. 2013/0085171 es una base de crema que puede aportar al menos 30 % de los compuestos terapéuticamente activos. Alan Israel describe una composición farmacéutica para uso tópico en heridas que comprende fenitoína y lidocaína. El documento US2004/191276 describe un kit para preparar compuestos farmacéuticos que incluyen fenitoína y lidocaína.

Sin embargo, ninguna de las cremas mencionadas llegó al mercado ni pasó a formar parte de las pautas de tratamiento del dolor neuropático. Es probable que esto se deba a diversos inconvenientes, tal como la estabilidad subóptima en los vehículos seleccionados, combinaciones y concentraciones subóptimas y la corta duración de los efectos analgésicos.

Se han descrito varias composiciones farmacéuticas tópicas para uso en el tratamiento del dolor musculoesquelético. Por ejemplo, la Patente de EE. UU. 9,012,402 divulga composiciones farmacéuticas analgésicas tópicas con ketoprofeno, un potenciador de la penetración en la piel, un agente espesante y una base para ajustar el pH para proporcionar alivio de la inflamación y el dolor en la artritis reumatoide, osteoartritis y lesiones de tejidos blandos. En la Patente de EE. UU. 8,470,886 se describe una formulación tópica que comprende ibuprofeno en un sistema de disolvente de base hidroalcohólica que contiene acetato de trietilo y un tensioactivo.

Sin embargo, la respuesta clínica a estos tratamientos tópicos no es convincente y dichas formulaciones aún no han sido incluidas en las pautas de tratamiento.

La fenitoína, también conocida como difenilhidantoína o dilantina, es el nombre genérico de la 5,5-difenil-2,4-imidazolidindiona. La fenitoína se considera generalmente un anticonvulsivo de primera generación, sintetizado en 1908 y considerado un anticonvulsivo activo en 1936. La fenitoína se ha utilizado ampliamente como anticonvulsivo desde su introducción clínica en 1938. A pesar de ello, su mecanismo de acción molecular no

se entiende en su totalidad y sorprendentemente han surgido nuevas indicaciones muy diversas desde su uso como anticonvulsivo, tal como la cicatrización de heridas y la depresión bipolar. Se considera que la multiplicidad de efectos farmacológicos de la fenitoína sobre los canales iónicos y la transmisión sináptica no puede explicar todas sus acciones como anticonvulsivo. Se han buscado otros efectos, tal como propiedades neuroprotectoras, influencias en la expresión genética y efectos en la plasticidad a corto plazo en las sinapsis excitatorias, por mencionar algunos.

Sin embargo, la fenitoína oral no mostró una eficacia convincente como analgésico y nunca fue incluida en las pautas de tratamiento. Por ejemplo, dos ensayos clínicos cruzados sobre el dolor neuropático diabético muestran resultados contradictorios (McQuay H et al., 1995). El uso de fenitoína oral para el tratamiento del dolor neuropático crónico está claramente limitado debido a su ausencia de efectos analgésicos probados y a sus efectos secundarios (que incluyen sedación y alteraciones motoras) y complicado perfil farmacocinético (Jensen TS, 2002).

El uso conocido de la fenitoína tópica se puede encontrar únicamente en la mejora de la cicatrización de heridas como se describe en la Solicitud de Patente de EE. UU. 2009/0022779. Se ha descrito que la fenitoína tópica tiene propiedades antibacterianas, como se divulga en la Patente de EE. UU. 5,571,521.

Es evidente que sigue existiendo una necesidad apremiante y largamente sentida en la técnica de desarrollar opciones de tratamiento para el dolor crónico en general y el dolor neuropático en particular, de desarrollar una composición farmacéutica novedosa y eficaz para uso en el tratamiento del dolor crónico, composición que inflija menos efectos secundarios al paciente.

Resumen de la invención

Los inventores ahora sorprendentemente encontraron un uso completamente nuevo para la fenitoína. Es decir, para sorpresa de los inventores, la fenitoína actúa como un compuesto co-analgésico potenciando el efecto analgésico de al menos otro compuesto (co-)analgésico en una composición farmacéutica para uso tópico, utilizada en el tratamiento del dolor crónico.

Se ha descubierto sorprendentemente que cuando el co-analgésico fenitoína, o un estereoisómero y/o una sal del mismo, se combina con al menos otro compuesto (co-)analgésico, se consigue un denominado efecto potenciador, o efecto sinérgico, con respecto a la eficacia en el tratamiento del dolor crónico en un paciente al que se administran tópicamente los compuestos combinados. Este efecto potenciador sorprendentemente abarca: 1) un efecto terapéutico mejorado del ingrediente farmacéutico activo, es decir al menos un compuesto (co-)analgésico, cuyo efecto terapéutico mejorado ayuda a aliviar el dolor neuropático, el dolor inflamatorio, el dolor musculoesquelético, el dolor debido a espasmos musculares y/u otros estados de dolor crónico con una eficacia mejorada y en un grado más satisfactorio, 2) un inicio más rápido del efecto analgésico, 3) una mayor duración de la analgesia y/o 4) el restablecimiento de los efectos analgésicos, cuando se produce una disminución del efecto analgésico después del uso repetido de una composición farmacéutica tópica que contiene al menos un compuesto analgésico o un compuesto co-analgésico.

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Las referencias al método de tratamiento deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones y medicamentos de la presente invención para uso en esos métodos.

Un primer aspecto de la invención es una composición farmacéutica en donde los ingredientes farmacéuticos activos consisten en:

a) un primer co-analgésico seleccionado de fenitoína, un estereoisómero y/o una sal del mismo, o cualquier combinación de los mismos; y

b) al menos un (co-)analgésico adicional,

y que además contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional de b) es la combinación de baclofeno y amitriptilina, o loperamida y amitriptilina, o baclofeno y loperamida, y/o una sal de los mismos, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional de b) se selecciona de amitriptilina, baclofeno, loperamida y/o una sal de los mismos.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de la invención, en donde el primer co-analgésico es fenitoína, fenitoína sódica o una combinación de los mismos.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de la invención, en donde el primer co-analgésico de a) es fenitoína o fenitoína sódica o la combinación de los mismos, y en donde el al menos un (co-)analgésico adicional de b) se selecciona de baclofeno, loperamida o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional de b) es la combinación de baclofeno y amitriptilina, o loperamida y amitriptilina, o baclofeno y loperamida.

Un segundo aspecto de la divulgación es un método para preparar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención, que comprende los pasos de:

a. proporcionar constituyentes solubles en aceite y proporcionar por separado constituyentes solubles en agua de un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico;

5 b. proporcionar un primer co-analgésico seleccionado de fenitoína o un estereoisómero, y/o una sal del mismo, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas, y proporcionar al menos un (co-)analgésico adicional;

10 c. mezclar los constituyentes solubles en aceite entre 20°C a 95°C del paso a. mediante agitación y, por separado, disolver los constituyentes solubles en agua del paso a. en agua, en donde el agua se calienta opcionalmente entre 20°C a 95°C mientras se disuelven los constituyentes solubles en agua del paso a., proporcionando así una solución acuosa;

15 d. combinar los constituyentes solubles en aceite mixtos del paso c. con la solución acuosa del paso c., en donde la temperatura de dichos constituyentes solubles en aceite mixtos y dicha solución acuosa es aproximadamente la misma, preferiblemente aproximadamente 70°C, y mezclar mediante agitación, proporcionando de esta manera el vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico;

20 e. mezclar los (co-)analgésicos del paso b. con el vehículo farmacéuticamente aceptable del paso d. añadiendo dichos (co-)analgésicos del paso b. a dicho vehículo mientras se agita durante entre 5 a 20 minutos, preferiblemente durante aproximadamente 10 minutos, en donde la temperatura de los (co-)analgésicos y del vehículo farmacéuticamente aceptable es preferiblemente temperatura ambiente, preferiblemente aproximadamente 20 °C mientras se mezcla; y

f. ajustar opcionalmente el pH de la composición farmacéutica entre 4.0 y 6.5.

25 Un tercer aspecto de la invención es una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención, en donde el dolor crónico es dolor neuropático, dolor neuropático periférico, dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor debido a espasmos musculares, dolor debido al aumento del tono muscular, dolor osteoartítico, cefalea muscular, cefalea tensional, migraña, cefalea en racimos, dolor facial atípico, dolor referido, vulvodinia, proctodinia o combinaciones de los mismos.

30 En una realización, la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención, es la composición en donde el primer co-analgésico está entre 5 % y 10 %, y en donde el al menos un (co-)analgésico adicional se selecciona de aproximadamente 10 % de ketamina, aproximadamente 5 % de baclofeno, aproximadamente 0.2 % de clonidina, aproximadamente 5 % de loperamida, aproximadamente 5 % de lidocaína y aproximadamente 0.4 % de dinitrato de isosorbida, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es la combinación de aproximadamente 5 % de baclofeno y aproximadamente 5 % de amitriptilina, o ketamina 10 % y amitriptilina 5 %, o loperamida 5 % y baclofeno 5 % en peso de la composición farmacéutica. Se prefiere, por ejemplo, la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención, en donde el primer co-analgésico es fenitoína al 5 % en peso de la composición y en donde el segundo (co-)analgésico es amitriptilina al 10 % en peso de la composición. El tratamiento de un paciente que sufría de dolor crónico prolongó sustancialmente la duración del efecto analgésico, duración que incluso se triplicó cuando la cantidad de fenitoína se aumentó al 10 % en peso de la composición. Por el contrario, por ejemplo, en la técnica anterior, un aumento del contenido de ketamina de 15 % a 30 % en una composición, mientras que el contenido de gabapentina se mantenía en 6 % en dicha composición, no dio como resultado un efecto analgésico mejorado obtenible con esta composición, es decir, la duración del alivio del dolor permaneció inalterada bajo la influencia de duplicar la concentración de ketamina en dicha composición de la técnica anterior.

Definiciones

45 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado convencional que comúnmente entiende una persona con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece esta invención.

50 El término "que comprende" o "comprende" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí significa que la lista siguiente no es exhaustiva y puede o no incluir otros elementos adicionales adecuados, por ejemplo, una o más características, componentes y/o ingredientes adicionales según corresponda.

55 El término "aproximadamente" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí significa que se puede obtener un determinado efecto o resultado dentro de una cierta tolerancia de la cual la persona experta sabe cómo obtener la tolerancia, y aquí indica una cantidad razonable de desviación tolerada del valor del parámetro identificado de tal manera que el resultado final no se modifica

significativamente. Esta cantidad razonable de desviación debe interpretarse como una desviación de al menos $\pm 5\%$ del valor del parámetro identificado, siempre que dicha desviación no anule el resultado final.

El término "dolor crónico" o "estados de dolor crónico", como se utiliza en el presente documento, se define como cualquier dolor que dure más de 12 semanas.

- 5 El término "dolor neuropático" tal como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí significa un dolor que surge como consecuencia directa o indirecta de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial (central y/o periférico). El dolor neuropático, tal como se utiliza en el presente documento, incluye todos los tipos de dolor neuropático, tal como la neuropatía periférica causada por diabetes tipo 1 o 2, inducida por diversas sustancias nocivas tal como el alcohol, debido a diversas deficiencias como la deficiencia de vitamina B1, B6 y/o B12, diversas intoxicaciones, tal como la hipervitaminosis B6, el hipotiroidismo, el compuesto quimioterapéutico (por ejemplo, paclitaxel u otro derivado del taxano, vincristina u otros alcaloides de la vinca, cisplatino u otro derivado del platino), la neuropatía inducida por fármacos, compuestos para el tratamiento de enfermedades infecciosas (por ejemplo, estreptomicina, didanosina o zalcitabina) o cualquier otro compuesto químicamente tóxico. Otras neuropatías periféricas incluyen las siguientes: neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, neuralgia intercostal, neuropatía por atrapamiento (por ejemplo síndrome del túnel carpiano, síndrome del túnel tarsiano, síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo abdominal), neuropatía de fibras pequeñas, neuropatías motoras y sensoriales hereditarias, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, dolor ciático, neuropatía sensorial idiopática crónica, enfermedades infecciosas tal como síndrome pospolio, neuropatía asociada al AIDS o HIV, neuropatía asociada a Lyme, neuropatía asociada a Sjögren, linfomatosa, neuropatía mielomatosa, neuropatía carcinomatosa, neuropatía panautonómica aguda, neuropatía vasculítica/isquémica y otras mono y polineuropatías. Además, bajo el término "dolor neuropático" también se incluye lo siguiente: síndrome de dolor regional complejo tipo I y II (distrofia simpática refleja), dolor neuropático central (por ejemplo neuropatía talámica, neuropatía por lesión de la médula espinal, dolor posterior a un accidente cerebrovascular, neuropatía por esclerosis múltiple, siríngomielia, tumores de la médula espinal), dolor del miembro fantasma, síndrome genital inquieto (dolor), dolor cicatricial posquirúrgico, incluyendo cirugía cardíaca y mastectomía.

- 10 El término "dolor inflamatorio" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí significa un dolor que surge de una inflamación que puede ser causada, entre otras, por traumatismos, quemaduras, frío extremo, fracturas, (osteo)artritis, artritis reumatoide, distensiones crónicas, cirugía, infecciones y enfermedades autoinmunes, estiramiento excesivo, infecciones y vasoconstricción. Múltiples mediadores inflamatorios pueden afectar directamente a los nociceptores o sensibilizarlos al tacto o al movimiento, incluso a cierta distancia del campo inflamatorio.

- 15 El término "dolor musculoesquelético" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí significa un dolor que afecta los músculos, ligamentos, tendones, huesos, articulaciones y/o tejidos blandos que forman parte del sistema musculoesquelético. El dolor musculoesquelético, tal como se utiliza en el presente documento, incluye todos los tipos de dolor debido al daño del tejido muscular como resultado del desgaste de las actividades diarias. Los traumatismos en una zona (movimientos bruscos, accidentes automovilísticos, caídas, lesiones deportivas, fracturas, esguinces, distensiones, dislocaciones y golpes directos en el músculo) también pueden provocar dolor musculoesquelético. Otras causas de dolor musculoesquelético incluyen tensión postural, movimientos repetitivos, uso excesivo e inmovilización prolongada, mal uso de los músculos, fibromialgia, dolor lumbar, dolor debido al aumento del tono muscular y tendinitis por uso excesivo.

- 20 El término "tratamiento" tal como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y debe considerarse en su contexto más amplio. El término "tratamiento" pretende abarcar la administración tópica de compuestos activos, es decir ingredientes farmacéuticos activos, por ejemplo, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la invención, con el objetivo de aliviar una condición no deseada, y administración terapéutica para eliminar o reducir la extensión o los síntomas de la condición. El tratamiento no implica necesariamente que un sujeto sea tratado hasta su recuperación total.

- 25 El término "analgésico" o "analgésicos" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí se refiere a compuestos, agentes, fármacos o sustancias que reducen el dolor en su contexto más amplio.

El término "co-analgésico" o "co-analgésicos" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y se refiere a compuestos, agentes, fármacos o sustancias cuya indicación principal es para un propósito distinto al alivio del dolor, pero cuyos compuestos demuestran actividad analgésica.

- 30 El término "restablecer efectos analgésicos" como se utiliza en el presente documento tiene su significado científico regular y aquí se refiere a la capacidad (de un compuesto o de una composición) de restablecer un efecto analgésico de al menos un compuesto analgésico o al menos un compuesto co-analgésico, cuando se produce una disminución del efecto analgésico después del uso repetido de una formulación tópica que contiene dicho al menos un compuesto analgésico o co-analgésico.

El término "potenciador del efecto" o "potenciador del efecto co-analgésico" o "potenciador del efecto terapéutico" o "efecto potenciador" o "efecto sinérgico", tal como se utiliza en el presente documento, tiene su significado convencional y aquí significa la mejora de un efecto terapéutico inducido por un compuesto co-analgésico ("co-analgésico") que conduce a 1) efectos terapéuticos intensificados de un ingrediente farmacéutico activo con el fin de aliviar el dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor debido a espasmos musculares y/u otros estados de dolor crónico, 2) un inicio más rápido del efecto de alivio del analgésico, 3) una mayor duración de la analgesia y/o 4) restablecimiento de los efectos analgésicos, cuando se produce una disminución del efecto analgésico después del uso repetido de una composición farmacéutica tópica que contiene al menos un compuesto analgésico ("analgésico") o compuesto co-analgésico.

El término "formulación tópica" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí se refiere a una formulación que puede aplicarse a la piel o mucosa con el objetivo de que un compuesto terapéuticamente activo penetre en y/o a través de la piel, por ejemplo, una composición farmacéutica tópica de la invención, por ejemplo, una composición farmacéutica proporcionada como una crema tópica.

El término "formulación epidérmica" como se utiliza en el presente documento se refiere a una formulación tópica en donde el ingrediente farmacéutico activo no es detectable en plasma, o es detectable en menor medida en plasma en comparación con una vía de administración diferente a la administración tópica de una formulación epidérmica.

El término "compuesto activo" o "ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s)" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí se refiere a un agente, ingrediente activo u otra sustancia, o composiciones y mezclas de los mismos que proporcionan algún efecto farmacológico, a menudo beneficioso. En el contexto de la invención, el efecto es una reducción del dolor (neuropático), una reducción de las sensaciones neuropáticas no dolorosas, un inicio terapéutico más rápido del efecto, una prolongación de la duración del efecto terapéutico y/o una intensificación de los efectos terapéuticos. La referencia a un compuesto activo específico abarca las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a menos que se indique lo contrario.

La frase "derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal del mismo" pretende referirse a cualquier sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable que, tras la administración a un sujeto, por ejemplo, un paciente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto activo en cuestión.

El término "solvato" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí se refiere a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto activo, sal del compuesto activo) y disolvente. El término "derivado" es un compuesto que se deriva de un compuesto similar mediante una reacción química. Un "derivado" incluye ésteres, amidas y formas protonadas de estos agentes. Los derivados de fenitoína son conocidos en la técnica y, por ejemplo, abarcan la fenitoína-3-histidina (nombre IUPAC (S)-3-(2-amino-3-(1H-imidazol-4-il) propanoil)-5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona), los derivados de fenitoína tales como los descritos en la Patente de EE. UU. US5,306,617, híbridos entre fenitoína y tiosemicarbazida, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol o 1,2,4-triazol, fenitoína con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: difenilmetano, 5-fenilhidantoína, fenilimidazolidina, alfa-aminoácido o derivados, hidantoína 5-monosustituida, N-acil urea, ureida, una fracción de benceno monocíclico, bencenoide, dicarboximida, un derivado de ácido carbónico, un derivado de ácido carboxílico, azacilo, un derivado de hidrocarburo, un óxido orgánico, un compuesto organooxygenado, un compuesto organonitrógeno, un compuesto organopnictógeno, un compuesto orgánico de oxígeno, un grupo carbonilo, un compuesto orgánico de nitrógeno y un compuesto heteromonocíclico aromático (véase, por ejemplo, www.drugbank.ca/drugs/DB00252), por nombrar algunos derivados de fenitoína conocidos por la persona con conocimientos ordinarios en la técnica. No son parte de la invención reivindicada.

El término "profármaco" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí se refiere en su sentido más amplio para incluir aquellos compuestos que pueden convertirse in vivo al compuesto activo de interés (por ejemplo, por escisión enzimática o hidrolítica). Entre los ejemplos de los mismos se incluyen ésteres, tales como acetatos de grupos hidroxilo o tio, así como fosfatos y sulfonatos. Se conocen en la técnica procesos para acilar grupos hidroxilo o tio, por ejemplo, mediante la reacción de un alcohol (grupo hidroxilo), o un grupo tio, con un ácido carboxílico.

El término "fenitoína o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal de la misma", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a fenitoína, fosfenitoína, hidroxifenitoína, 5-(3-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína, glucurónido de 5-fenil-5-(4-hidroxifenil)hidantoína, ropitoína, clorhidrato de ropitoína, 5-(2-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína, 5-(3,4-dihidroxi-1,5-ciclohexadien-1-il)-5-fenilhidantoína, N-aminodifenilhidantoína, 5-(3,4-dihidroxifenil)-5-fenilhidantoína, PC-796, 5-p-metilfenil-5-fenilhidantoína, 1-acetil-3-acetoxi-5',5'-difenilhidantoína, éster de 3-hidroximetilfenitoína N,N-dimetilglicina, carbonato de 3-(hidroximetil)fenitoína N,N-dimetilaminoetilo, 5-(4-hidroxil-3-metoxifenil)-5-fenilhidantoína, 3-pentanoil-5,5-difenilhidantoína, 3-(2-propilpentanoil)-5,5-difenilhidantoína, 5,5-bis(4-hidroxifenil)hidantoína, 3-(hidroximetil)fenitoína, dihidrodiol de fenitoína, 4-aminofenitoína, N,N-diclorofenitoína, difeniltiohidantoína, acetato de etilo de difenilhidantoína-3-

- feniltricarbonilcromo, albúmina de suero bovino de 5,5-difenilhidantoína-3-valerato, fenitoína-1-metilnicotinato, 2-cianoguanidinofenitoína, fenitoína-bis-hidroxiisobutirato, N-acetilfenitoína, ácido difenilhidantoico, N'-3-oximetilglucurónido, fenitoína, difenilhidantoilo, 5-(4'-fluorofenil)-5-fenilhidantoína, azumoleno, 5,5-bis(4-trifluorometilfenil)hidantoína, 5,5-bis(4-metilfenil)hidantoína, 5,5-bis(4-metoxifenil)hidantoína, 5-(4-metoxifenil)-5-fenilhidantoína y 5-(4-dimetilaminofenil)-5-fenilhidantoína, y otras 5,5-difenilimidazolidinas o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal de las mismas, tales como fenitoína sódica. Entre estos compuestos, sólo la fenitoína o un estereoisómero y/o una sal del mismo, tal como la fenitoína sódica, son parte de la invención.
- El término "relajante muscular" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí se refiere a ingredientes farmacéuticos activos tales como baclofeno, dantroleno, tizanidina, carisoprodo, ciclobenzaprina o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal de los mismos.
- El término "antidepresivo tricíclico" como se usa en el presente documento tiene su significado convencional y aquí se refiere al menos a amineptina, amitriptilina, óxido de amitriptilina, butriptilina, demexiptilina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina, fluacizina, iprindol, clomipramina, desipramina, desmetilamitriptilina, doxepina, imipramina, óxido de imipramina, trimipramina, lofepramina, maprotilina, melitraceno, metapramina, norclolipramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, perlapina, pizotilina, propizetina, protriptilina, quinupramina, reboxetina, tianeptina o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal de los mismos.
- El término "antidepresivo tetracíclico" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí se refiere al menos a amoxapina, aptazapina, ciclazindol, esmirtazapina, loxapina, mazindol, metralindol, maprotilina, mianserina, mirtazapina, oxaprotilina, pirlindol, setiptilina o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal de los mismos.
- El término "agonista alfa 2-adrenérgico" como se usa en el presente documento tiene su significado convencional y aquí se refiere al menos a amidefrina, amitraz, anisodamina, apraclonidina, brimonidina, cirazolina, clonidina, detomidina, dexmedetomidina, epinefrina, ergotamina, etilefrina, fadolmidina, guanabenz, guanetidina, guanfacina, guanoxabenz, indanidina, lofexidina, medetomidina, mefentermina, metaraminol, metoxamina, metildopa, mivazerol, nafazolina, norepinefrina, norfenefrina, octopamina, oximetazolina, fenilpropanolamina, rilmenidina, romifidina, sinefrina, talipexol, xilazina o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal de los mismos. El término "inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí se refiere al menos a cericlamina, citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, indalpine, paroxetina, sertralina, zimelidina o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal de los mismos.
- El término "inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina" tal como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí se refiere al menos a duloxetina, desvenlafaxina, levomilnaciprán, milnaciprán, sibutramina, venlafaxina o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal de los mismos.
- El término "fármaco antiinflamatorio no esteroideo" o "NSAID o NSAIDs" tal como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y aquí se refiere al menos a cualquier fármaco antiinflamatorio no esteroideo. Los ejemplos no limitantes incluyen, entre otros, aceclofenaco, ácido acetilsalicílico, celecoxib, clonixina, dexibuprofeno, dexketoprofendiclofenaco, diflunisal, droxicam, etodolaco, etoricoxib, fenoprofeno, firocoxib, ácido flufenámico, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, licofelona, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxaprozina, parecoxib, piroxicam, fenilbutazona, rofecoxib, ácido salicílico, salsalato, sulindaco, tenoxicam, ácido tolfenámico, tolmetina y vladecoxib o un derivado, profármaco, estereoisómero, y/o sal del mismo.
- Los términos "opioides, opioides o agonista del receptor opioide", tal como se utilizan en el presente documento, tienen su significado convencional e incluyen, entre otros, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextrometorfano, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, diofetilbutirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipectidina, isometadona, cetobemidona, levalorfano, levorfanol, levofenacilmorfán, lofentanilo, loperamida, meperidina (petidina), meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpinanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfán, fanazocina, fenoperidina, piminodina, pirtramida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sulfentanilo, tilidina, tramadol, tapentadol, axomadol, faneladol o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal del mismo.
- El término "anestésico local" tal como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional e incluye, pero no se limita a, ametocaína, articaína, benzocaína, bupivacaína, cloroprocaína, cincocaína, cocaína, ciclometacaína, dibucaína, dimetocaína, etidocaína, aminobenzoato de etilo, eugenol,

levobupivacaína, lidocaína, mentol, mepivacaína, neosaxitoxina, oxetazaína, oxibuprocaína, piperocaína, prilocaína, propoxicaína, procaína, proparacaína, ropivacaína, saxitoxina, tetracaína, tetrodotoxina, trimecaína o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal de los mismos.

El término "benzodiazepina", tal como se utiliza en el presente documento, tiene su significado convencional e incluye, entre otros, adinazolam, alprazolam, bentazepam, bretazenil, bromazepam, brotizolam, camazepam, cinazepam, cinolazepam, clordiazepóxido, climazolam, clobazam, clonazepam, clonazolam, clorazepato, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, delorazepam, diazepam, diclazepam, carfluzepato de etilo, estazolam, etizolam, loflazepato de etilo, flubromazepam, flubromazolam, flunitrazepam, flurazepam, flutazolam, halazepam, ketazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, medazepam, mexazolam, midazolam, nifoxipam, nimetazepam, N-desmetiladinazolam, nitrazepam, nordiazepam, oxazepam, fenazepam, pinazepam, prazepam, premazepam, pirazolam, quazepam, rilmazafona, temazepam, tetrazepam, tienalprazolam, triazolam, o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal del mismo.

El término "barbitúrico", tal como se utiliza en el presente documento, tiene su significado convencional e incluye, entre otros, alobarbitol, amobarbitol, aprobarbitol, alfenal, barbitol, barbexaclona, brallobarbitol, butabarbitol, butalbitol, butalilonal, butobarbitol, crotilbarbitol, ciclobarbitol, ciclopal, desoxifenobarbitol, ácido difenilbarbitúrico, etalobarbitol, febarbamato, heptabarbitol, hexetal, hexobarbitol, mefobarbitol, metarbitol, metohexital, metilfenobarbitol, narcobarbitol, neobarbitol, pentobarbitol, fenobarbitol, probarbitol, propalilonal, proxibarbitol, proxibarbitol, reposal, secbutabarbitol, secobarbitol, sigmodal, talbutal, tialbarbitol, tiamilal, tiobarbitol, tiobutabarbitol, tiopental, valofan, vinbarbitol, vinilbital o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal del mismo.

El término "antagonista de NMDA", tal como se utiliza en el presente documento, tiene su significado convencional y se refiere al menos al antagonista del canal de calcio N-metil-D-aspartato (NMDA), e incluye, entre otros, amantadina, aptiganel, caroverina, dextrorfan, dextrometorfan, fulerenos, ibogaína, ketamina, lidocaína, memantina, dizocilpina, neramexano, norketamin, delucemina, clorhidrato de 3-fluoro-γ-(3-fluorofenil)-N-metil-bencenopropanamina, fenciclidina, tiletamina, remacemida, ácido decahidro-6-(fosfonometil)-3-isoquinolincarboxílico, ácido (3S,4aR,6S,8aR)-decahidro-6-(fosfonometil)-3-isoquinolincarboxílico, ácido (2R,4S)-rel-4-(1H-tetrazol-5-il-metil)-2-piperidina carboxílico, ácido α-amino-2-(2-fosfonoetil)-ciclohexanopropanoico, glutatión, carbamatioma, 5-fosfono-norvalina, ácido 4-(3-fosfonopropil)-2-piperazina-carboxílico, seifotel, ácido cis-4(fono-metil)-2-piperidina-carboxílico, ácido (3E)-2-amino-4-metil-5-fosfono-3-pentenoico, ácido (3E)-2-amino-4-metil-5-fosfono-3-pentenoico, éster 1-etílico, ácido (αS)-α-amino-2'-cloro-5-(fosfonometil)-[1,1'-bifenil]-3-propanoico, S-nitrosoglutaratión, camprosato, arcaína, conantokin-G, eliprodil, haloperidol, ifenprodil, traxoprodil, (R,S)-α-(4-hidroxifenil)-β-metil-4-(fenilmetil)-1-piperidina propanol, ácido aminociclopropanocarboxílico, ácido 7-cloroquinurénico, D-cicloserina, gavestinel, sal monosódica del ácido 4,6-dicloro-3-[(E)-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidinilideno)metil]-1H-indol-2-carboxílico, licostinel, sal de 2-hidroxi-N,N,N-trimetiletanaminio de 5-óxido de 8-cloro-2,3-dihidropiridazino[4,5-b]quinolin-1,4-diona, 7-cloro-4-hidroxi-3-(3-fenoxifenil)-2(1H)-quinolinona, 3-amino-1-hidroxi-2-pirrolidinona, 7-cloro-4-hidroxi-2-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,5,10-tetra-hidropiridanzio[4,5-b]quinolina-1,10-diona, o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal del mismo.

El término "cannabinoide" tal como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional e incluye, pero no se limita a, cannabinol, cannabidiol, Δ9-tetrahidrocannabinol, Δ8-tetrahidrocannabinol, 11-hidroxi-tetrahidrocannabinol, 11-hidroxi-Δ9-tetrahidrocannabinol, levonantradol, Δ11-tetrahidrocannabinol, tetrahidrocannabivarina, dronabinol, anandamida, nabilona o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal de los mismos.

El término "compuesto antiepiléptico" tal como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional e incluye, pero no se limita a, acetazolamida, beclamida, brivaracetam, carbamazepina, divalproex sódico, acetato de eslicarbazepina, etadionelamotrigina, etosuximida, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, mesuximida, metazolamida, oxcarbazepina, parametadiona, fenacetamida, feneturida, fensuximida, bromuro de potasio, pregabalina, perampanel, primidona, progabida, seletracetam, valproato sódico, sultiamo, tiagabina, topiramato, trimetadiona, valnoctamida, valpromida, ácido valproico, vigabatrina, zonisamida o un derivado, profármaco, estereoisómero y/o sal de los mismos.

Descripción de los dibujos

Figura 1: Ejemplo de la cantidad de crema exprimida desde el pliegue interfalángico distal hasta la punta del dedo, denominada 'unidad de la punta del dedo' (FTU), utilizada como ayuda práctica para dosificar cremas analgésicas.

Descripción detallada de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar una solución al problema de la falta de un tratamiento eficaz del dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor osteoartítico, dolor musculoesquelético, dolor debido al

aumento del tono muscular y espasmos musculares y/u otros estados de dolor crónico, cuyo tratamiento provoca efectos secundarios en un grado bajo aceptable.

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para uso tópico en donde el ingrediente farmacéutico activo es el co-analgésico fenitoína, o un estereoisómero o sal del mismo en combinación con al menos otro compuesto analgésico o compuesto co-analgésico seleccionado de (a) relajantes musculares, (b) antidepresivos tricíclicos, (c) antidepresivos tetracíclicos, (d) agonistas alfa 2-adrenérgicos, (e) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, (f) inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, (g) fármacos antiinflamatorios no esteroideos, (h) agonistas de los receptores opioides, (i) anestésicos locales, (j) benzodiazepinas, (k) barbitúricos, (l) dimetilsulfóxido, (m) antagonistas de NMDA, (n) N-aciletanolamida, (o) cannabinoides, y/o (p) compuestos antiepilépticos, un derivado, profármaco, estereoisómero, y/o sal de los mismos, o cualquier combinación de los mismos.

Un primer aspecto de la invención es una composición farmacéutica en donde los ingredientes farmacéuticos activos consisten en:

a) un primer co-analgésico seleccionado de fenitoína o un estereoisómero, y/o una sal del mismo, o cualquier combinación de los mismos; y

b) al menos un (co-)analgésico adicional,

y que además contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención es una composición farmacéutica tópica en donde los ingredientes farmacéuticos activos consisten en:

a) un primer co-analgésico seleccionado de fenitoína o un estereoisómero, y/o una sal del mismo, o cualquier combinación de los mismos; y

b) al menos un (co-)analgésico adicional,

y que además contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico.

La composición farmacéutica de la invención comprende un potenciador del efecto co-analgésico terapéutico proporcionado por el compuesto potenciador fenitoína, o un estereoisómero y/o sal del mismo, compuesto potenciador que se combina con una dosis terapéuticamente activa de compuesto(s) analgésico(s) o compuesto(s) co-analgésico(s) en una composición farmacéutica tópica. Este efecto potenciador se hace evidente mediante la observación de: 1) un efecto terapéutico intensificado y sinérgico del compuesto (co-)analgésico con el propósito de aliviar el dolor neuropático, el dolor inflamatorio, el dolor musculoesquelético, el dolor debido a espasmos musculares y/u otros estados de dolor crónico, 2) un inicio más rápido del efecto analgésico, 3) una mayor duración de la analgesia y/o 4) restablecer los efectos analgésicos, cuando se produce una disminución del efecto analgésico después del uso repetido de una composición farmacéutica tópica que contiene al menos un compuesto analgésico o co-analgésico.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el primer co-analgésico de a) es fenitoína, un estereoisómero de fenitoína y/o una sal del mismo, o cualquier combinación de los mismos.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el primer co-analgésico es fenitoína, fenitoína sódica o una combinación de los mismos.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional de b) se selecciona de un relajante muscular, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un agonista alfa 2-adrenérgico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un agonista del receptor opioide, un anestésico local, una benzodiazepina, un barbitúrico, dimetilsulfóxido, un antagonista del receptor NMDA, una N-aciletanolamida, un cannabinoide y/o un compuesto antiepiléptico.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de la invención, en donde el primer co-analgésico de a) es fenitoína o fenitoína sódica o la combinación de los mismos, y en donde el al menos un (co-)analgésico adicional de b) se selecciona de ketamina, baclofeno, clonidina, loperamida, lidocaína y dinitrato de isosorbida, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional de b) es la combinación de baclofeno y amitriptilina, o loperamida y amitriptilina, o baclofeno y loperamida.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de la invención, en donde el primer co-analgésico de a) es fenitoína o fenitoína sódica o la combinación de las mismas, y en donde el al menos un (co-)analgésico adicional de b) es dinitrato de isosorbida.

- En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es la composición farmacéutica, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional de b) se selecciona de un relajante muscular, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un agonista alfa 2-adrenérgico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un agonista del receptor opioide, una benzodiazepina, un barbitúrico, dimetilsulfóxido, una N-aciletanolamida, un cannabinoide y/o un compuesto antiepiléptico.
- En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es la composición farmacéutica, en donde el primer co-analgésico de a) es fenitoína o fenitoína sódica o la combinación de las mismas, y en donde el al menos un (co-)analgésico adicional de b) se selecciona de baclofeno, clonidina, loperamida y dinitrato de isosorbida, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional de b) es la combinación de baclofeno y amitriptilina, o loperamida y amitriptilina, o lidocaína y dinitrato de isosorbida, o baclofeno y loperamida.
- Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde la composición farmacéutica tópica contiene fenitoína, en una cantidad entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica, preferiblemente entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica, tal como aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.
- Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico es una crema.
- Los inventores querían resolver, entre otros, el problema del tratamiento del dolor que se produce en y alrededor de las aferencias sensoriales de la piel, es decir, el dolor relacionado con la inflamación neurogénica periférica, en y alrededor de las aferencias sensoriales de la piel, los nociceptores y el tejido alrededor de estas aferencias, donde se pueden localizar vías patogénicas en la parte epidérmica de la piel. Los inventores descubrieron sorprendentemente que la fenitoína administrada tópicamente de hecho reduce el dolor neuropático periférico en una formulación de crema, sin producir efectos secundarios sistémicos, ya que la fenitoína aplicada tópicamente no penetró en la sangre y no se pudieron detectar niveles de fenitoína en sangre. Por supuesto, el experto en la técnica apreciará que también partes de dichas vías patogénicas relacionadas con el dolor en y alrededor de las aferencias sensoriales de la piel, pueden localizarse en la parte epidérmica de la piel. Dicha formulación de fenitoína inventada por los actuales inventores no alcanzó concentraciones detectables de fenitoína en el plasma de pacientes tratados con una composición farmacéutica, como se midió en 16 pacientes después de la aplicación de crema de fenitoína al 10 %. Incluso en un paciente, después de la aplicación de 6.7 gramos de crema de fenitoína al 10 % (670 mg de fenitoína), una vez al día durante 25 días, y de una toma de muestra de sangre 2.5 horas después de la última aplicación, no se midió fenitoína detectable en el plasma. Esta ausencia del ingrediente farmacéutico activo fenitoína en la sangre contrasta claramente con otras formulaciones analgésicas tópicas, tal como las que contienen el analgésico diclofenaco epolamina (180 mg) en un parche al 1.3 %, lidocaína, amitriptilina, ketamina y crema de doxepina.
- La formulación tópica del parche de diclofenaco epolamina al 1.3 %, por ejemplo, está diseñada para alcanzar niveles activos del fármaco en los músculos. La aplicación de dicho parche sobre piel humana y sobre piel de cerdo dio como resultado niveles plasmáticos terapéuticos mensurables (concentración máxima media de aproximadamente 1.8 ng/mL y concentración máxima medida de aproximadamente 6.1 ng/mL) [Petersen & Rovati, 2009; Tse S. et al., 2012]. Esta formulación de diclofenaco epolamina al 1.3 % alcanzó concentraciones comparables de diclofenaco en los músculos debajo del sitio de aplicación del parche a los niveles tisulares correspondientes después de la administración oral (valores de $C_{máx.}$ de 879 ng/mL después de la administración tópica y 1160 ng/mL después de la administración oral) [Tse S. et al., 2012]. Además, la crema de doxepina al 5 % mostró una concentración plasmática de doxepina de un máximo de 47 ng/ml, con una media de 10.8 ng/ml en 19 pacientes [Keskin G. et al., 1999]. Lo mismo ocurre con un gran número de otros analgésicos [Glinn MA. et al., 2017].
- Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es un relajante muscular, preferiblemente baclofeno, preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.
- Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es un antidepresivo tricíclico, preferiblemente amitriptilina, preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.
- Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es un antidepresivo tetracíclico, preferiblemente mianserina, preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es un agonista alfa 2-adrenérgico, preferiblemente clonidina, preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 0.1 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.

- 5 Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, preferiblemente paroxetina, preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.

- 10 Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es un inhibidor de la recaptación de serotonina - norepinefrina, preferiblemente venlafaxina, preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.

- 15 Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, preferiblemente diclofenaco, preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.

- 20 Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es un agonista del receptor opioide, preferiblemente loperamida, preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 0.1 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es un anestésico local lidocaína, preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.

- 25 Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es una benzodiazepina, preferiblemente diazepam, preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es un barbitúrico, preferiblemente secobarbital, preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.

- 30 Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es dimetilsulfóxido, preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 80 % en peso de la crema tópica.

- 35 Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es un antagonista de NMDA, preferiblemente ketamina (l, r o racémica), preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es un cannabinoide, preferiblemente cannabidiol, preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.

- 40 Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es un compuesto antiepiléptico, preferiblemente pregabalina, preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % en peso de la crema tópica.

- 45 Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional de b) se selecciona de un relajante muscular, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un agonista alfa 2-adrenérgico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un agonista del receptor opioide, un anestésico local, una benzodiazepina, un barbitúrico, dimetilsulfóxido, un antagonista del receptor NMDA, una N-aciletanolamida, un cannabinoide y/o un compuesto antiepiléptico.

- 50 Una realización de la invención es la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención, en donde la composición contiene entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de fenitoína en peso de la crema, y en donde la composición se administra cada dos días, diariamente, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día durante un período de al menos un día, al menos una semana, al menos un año o más. Una realización de la invención es la composición farmacéutica para uso en

el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención, en donde la composición contiene entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 30 % de fenitoína en peso de la crema, y en donde la composición se administra cada dos días, diariamente, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día durante un período de al menos un día, al menos una semana, al menos un año o más. De esta manera, se consigue una

5

disminución continua del dolor neuropático (periférico), dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor por espasmos musculares y/o otros estados de dolor crónico al administrar la composición farmacéutica de la invención a un paciente que padece dolor crónico.

En una realización, la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención es una composición farmacéutica tópica en donde dicho uso es el uso tópico en el tratamiento del

10

dolor crónico de acuerdo con la invención.

En una realización, la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención es una composición farmacéutica tópica en donde dicho uso es el uso tópico sobre la piel intacta de la persona tratada en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención.

En una realización, la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención es una composición farmacéutica tópica en donde dicho uso es el uso tópico sobre la piel sana intacta de la persona tratada en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención. Aquí, piel intacta y piel sana intacta tienen su significado científico común y aquí se refieren a piel no lesionada y libre de, por ejemplo, úlceras, heridas, lesiones, cortes y se refieren a la piel que comprende una capa exterior cerrada de epidermis.

15

Composiciones farmacéuticas tópicas

Las formulaciones tópicas de la presente invención son composiciones farmacéuticas propuestas para administración tópica sobre la piel y las mucosas (por ejemplo, bucal, vaginal y rectal). Ejemplos de composiciones farmacéuticas tópicas son cremas, geles, dispersiones, emulsiones, espumas, nieblas, enjuagues bucales, lociones, ungüentos, pomadas, aerosoles, tiritas, aceites y suspensiones. Preferiblemente, la composición farmacéutica tópica de la invención es una crema.

20

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico es una crema, un gel, una dispersión, una emulsión, una espuma, una niebla, un enjuague bucal, una loción, un ungüento, una pomada, un aceite, un espray, un aerosol, un supositorio, una suspensión, un emplasto, un dispositivo tópico pasivo o activo para la absorción a través de la piel y las membranas mucosas

25

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico es una crema.

30

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico comprende al menos un potenciador de la penetración en la piel, preferiblemente seleccionado de macrogol cetostearyl éter, alcohol cetostearylíco, decylis oleas o cualquier combinación de los mismos.

35

Sin querer limitarnos a la teoría, la fenitoína, la fenitoína sódica y sus estereoisómeros y otras sales de los mismos, y en particular la fenitoína y la fenitoína sódica, tienen propiedades particularmente adecuadas para la penetración en la piel, tal como la piel humana, tal como la piel intacta. Es decir, es de conocimiento general común que moléculas menores a 500 Dalton pueden penetrar el estrato córneo de la piel. La barrera del estrato córneo permitirá la penetración de moléculas liposolubles con mayor facilidad que los compuestos solubles en agua. Las moléculas solubles en agua pueden penetrar a través de una vía alternativa, las aberturas de las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos [Bos et al.]. Los ingredientes farmacéuticos activos (API) utilizados en las formulaciones farmacéuticas descritas de la invención tienen un peso molecular menor a 500 Dalton. Por lo tanto, sin querer limitarnos a la teoría, no se requieren potenciadores de la penetración cutánea para estos API para poder penetrar el estrato córneo de la piel para llegar a las terminaciones nerviosas presentes en la siguiente capa de la piel, el estrato granuloso. Dado que los inventores descubrieron que la fenitoína sódica en crema, que es más hidrófila que la fenitoína, tiene el mismo efecto terapéutico que la crema de fenitoína, la lipofilicidad e hidrofiliicidad de estos compuestos no es un factor limitante para estas moléculas más pequeñas de 500 Dalton con respecto a su capacidad de penetrar la piel (humana).

40

Las estrategias de penetración parecen no ser relevantes en general para moléculas con un log P positivo (coeficiente de partición entre octanol y agua) y para moléculas menores a 500 Dalton [Korinth et al., Bos et al.]. Por ejemplo, la solución acuosa al 10 % de amitriptilina HCL (en total 2 mg de amitriptilina) aplicada tópicamente sobre la piel de ratones resultó en una absorción transdérmica efectiva, con la mayor detección de amitriptilina en los pulmones [Baily]. Otro ejemplo: el porcentaje acumulado de lidocaína permeada en comparación con las técnicas de mejora de la penetración (lidocaína en portadores lipídicos nanoestructurados o nanoetosomas) con el control (solución hidroalcohólica de lidocaína) no alcanzó significación estadística [Babaei et al.]. En la Tabla 11, a continuación, se proporciona una descripción general de una serie de compuestos ejemplificativos, dichos compuestos conocidos por su capacidad para penetrar la piel.

50

55

De hecho, haciendo referencia a los Casos aa, bb, cc y dd, a continuación, está claro que una composición farmacéutica que comprende fenitoína, ya sea que comprenda además uno o más potenciadores de la penetración en la piel, o que no comprenda un potenciador de la penetración en la piel, son comparativamente eficientes y eficaces para proporcionar alivio del dolor neuropático periférico en pacientes después de la administración tópica de dicha composición farmacéutica que comprende fenitoína en la piel del paciente humano.

Así, la composición farmacéutica de la invención puede comprender o no uno o más potenciadores de la penetración cutánea, de acuerdo con la invención. La inclusión de uno o más potenciadores de la penetración cutánea en la composición farmacéutica de la invención puede tener un efecto beneficioso sobre el tiempo de aparición del efecto analgésico de los analgésicos, y puede favorecer la penetración de los analgésicos a través de la piel, una vez que la composición farmacéutica para uso tópico en la piel se administra sobre la piel de un paciente, preferiblemente un paciente humano, de acuerdo con la invención.

Composiciones farmacéuticas tópicas de la invención

La base de crema utilizada para cualquiera de las cremas tópicas de la invención descrita anteriormente es cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable que sea capaz de administrar por vía dérmica los ingredientes farmacéuticos activos contenidos en la composición farmacéutica de la invención, es decir el primer compuesto co-analgésico y el al menos un compuesto (co-)analgésico adicional. A modo de ejemplo, la base de crema es una crema, gel, dispersión, emulsión, espuma, niebla, enjuague bucal, loción, ungüento, pomada, aceite, spray, aerosol, supositorio, suspensión, parche y diversos dispositivos tópicos pasivos y activos para absorción a través de la piel y membranas mucosas, de acuerdo con la invención. Los vehículos farmacéuticamente aceptables típicos de acuerdo con la invención son, por ejemplo, agua, mezclas de agua y disolventes miscibles en agua tales como alcoholes inferiores o aceites vegetales. Una emulsión de aceite en agua que proporciona una base de crema es la más preferida para aplicaciones generales sobre la piel, de acuerdo con la invención. Un líquido tal como una suspensión o emulsión es deseable para tratar el cuero cabelludo. Una crema típica para aplicación tópica que se puede utilizar de acuerdo con los métodos y composiciones de la invención aquí descrita incluye una mezcla de agua, glicerina, propilenglicol y metilparabeno. La base de la invención incluye preferiblemente también otros emulsionantes y emolientes convencionales incluyendo alginatos, estearato de glicerilo, estearato de PEG-100, alcohol cetílico, propilparabeno, butilparabeno, sorbitoles, monoestearato de anhidrosorbitol polietoxilado, petrolato blanca, trietanolamina, lanolina, manteca de cacao, manteca de karité y similares, de acuerdo con la invención.

Un segundo aspecto es un método para preparar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención, que comprende los pasos de:

a. proporcionar constituyentes solubles en aceite y proporcionar por separado constituyentes solubles en agua de un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico;

b. proporcionar un primer co-analgésico seleccionado de fenitoína o un estereoisómero, y/o una sal del mismo, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas, y proporcionar al menos un (co-)analgésico adicional;

c. mezclar los constituyentes solubles en aceite entre 20°C a 95°C del paso a. mediante agitación y, por separado, disolver los constituyentes solubles en agua del paso a. en agua, en donde el agua se calienta opcionalmente entre 20°C a 95°C mientras se disuelven los constituyentes solubles en agua del paso a., proporcionando así una solución acuosa;

d. combinar los constituyentes solubles en aceite mixtos del paso c. con la solución acuosa del paso c., en donde la temperatura de dichos constituyentes solubles en aceite mixtos y dicha solución acuosa es aproximadamente la misma, preferiblemente aproximadamente 70°C, y mezclar mediante agitación, proporcionando de esta manera el vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico;

e. mezclar los (co-)analgésicos del paso b. con el vehículo farmacéuticamente aceptable del paso d. añadiendo dichos (co-)analgésicos del paso b. a dicho vehículo mientras se agita durante entre 5 a 20 minutos, preferiblemente durante aproximadamente 10 minutos, en donde la temperatura de los (co-)analgésicos y del vehículo farmacéuticamente aceptable es preferiblemente temperatura ambiente, preferiblemente aproximadamente 20 °C mientras se mezcla; y

f. ajustar opcionalmente el pH de la composición farmacéutica entre 4.0 y 6.5.

En una realización, el método para preparar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención es el método, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico del paso d. es una crema para administración epidérmica de fenitoína o un estereoisómero, y/o una sal del mismo, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de los mismos del paso b.

En una realización, el método para preparar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención es un método para preparar una composición farmacéutica tópica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención.

- 5 Un tercer aspecto de la invención es una composición farmacéutica de acuerdo con la invención o proporcionada por el método de la invención, para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención.

- 10 Una realización de la invención es una composición farmacéutica de acuerdo con la invención o proporcionada por el método de la invención, para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención, en donde el dolor crónico es dolor neuropático, dolor neuropático periférico, dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor debido a espasmos musculares, dolor debido al aumento del tono muscular, dolor osteoartítico, dolor de cabeza muscular, dolor de cabeza de tipo tensional, migraña, cefalea en racimos, dolor facial atípico, dolor referido, vulvodinia, proctodinia o combinaciones de los mismos.

En una realización, la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención es la composición farmacéutica, en donde el dolor crónico es dolor neuropático periférico.

- 15 En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención o proporcionada por el método de la invención para uso en el tratamiento del dolor crónico, es la composición farmacéutica en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es lidocaína y en donde el dolor crónico es uno o más seleccionados de la lista que consiste en dolor neuropático periférico y vulvodinia, o en donde el dolor crónico es uno o más seleccionados de la lista que consiste en dolor en el área de piel intacta y dolor en el área de mucosa.

- 20 En una realización, la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la invención es la composición farmacéutica, en donde el primer co-analgésico es fenitoína, fenitoína sódica o una combinación de los mismos, y en donde la composición farmacéutica se administra por vía tópica, y en donde el primer co-analgésico se administra por vía epidérmica.

- 25 En una realización, la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la invención es la composición farmacéutica, en donde el al menos un (co-)analgésico adicional se selecciona de ketamina, baclofeno, clonidina, loperamida, lidocaína y dinitrato de isosorbida, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es la combinación de baclofeno y amitriptilina, o loperamida y amitriptilina, o baclofeno y loperamida.

- 30 Una realización de la invención es una composición farmacéutica de acuerdo con la invención o proporcionada por el método de la invención, para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención, en donde el dolor crónico es dolor neuropático seleccionado de neuropatía periférica causada por diabetes tipo 1 o 2, o inducida por una sustancia nociva tal como el alcohol, debido a deficiencia de vitamina B1, B6 y/o B12, hipervitaminosis B6, hipotiroidismo, compuesto quimioterapéutico tal como paclitaxel o un derivado de taxano, vincristina o un alcaloide de la vinca, cisplatino o un derivado del platino, neuropatía inducida por fármacos, un compuesto para el tratamiento de enfermedades infecciosas tal como estreptomycin, didanosina o zalcitabina, un compuesto químicamente tóxico, neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, neuralgia intercostal, neuropatía por atrapamiento tal como el síndrome del túnel carpiano, síndrome del túnel tarsiano, síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo abdominal, dolor ciático, neuropatía sensorial idiopática crónica, neuropatía de fibras pequeñas neuropatía, neuropatías motoras y sensoriales hereditarias, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedades infecciosas como síndrome pospolio, AIDS o asociado al HIV, asociado a Lyme, asociado al síndrome de Sjögren, neuropatía linfomatosa, neuropatía mielomatosa, neuropatía carcinomatosa, neuropatía panautonómica aguda, neuropatía vasculítica/isquémica y una mono y polineuropatía, síndrome de dolor regional complejo tipo I y II (distrofia simpática refleja), dolor neuropático central tal como neuropatía talámica, neuropatía por lesión de la médula espinal, dolor posterior a un accidente cerebrovascular, neuropatía por esclerosis múltiple, siringomielia, un tumor de la médula espinal, dolor del miembro fantasma, síndrome genital inquieto con dolor, dolor de cicatriz posquirúrgica incluyendo dolor de cicatriz después de cirugía cardíaca y mastectomía.
- 45

- 50 Una realización de la invención es una composición farmacéutica de acuerdo con la invención o proporcionada por el método de la invención, para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención, en donde la frecuencia de dosificación de la composición farmacéutica es entre una vez cada dos días y ocho veces al día, preferiblemente seis, cinco, cuatro, tres, dos o una vez al día.

- 55 Los inventores descubrieron que cuando una composición farmacéutica tópica de la invención se administra en una dosis cada dos días, diariamente, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día durante un período de al menos un día, al menos una semana, al menos un año o más, por ejemplo de manera crónica, durante la vida del paciente, se logra una disminución continua del dolor neuropático (periférico), el dolor inflamatorio, el dolor musculoesquelético, el dolor debido a espasmos musculares y/u otros estados de dolor crónico. La cantidad de composición farmacéutica tópica administrada de la invención es preferiblemente entre 0.1 gramos a 4 gramos por aplicación. La 'unidad de punta de dedo' (FTU) es una ayuda práctica y preferida para dosificar las cremas analgésicas de la invención. Una FTU es la cantidad de crema exprimida desde el

pliegue interfalángico distal hasta la punta del dedo (ver Figura 1). Una crema para vetas de un tubo con una abertura de un diámetro de 6 mm pesa aproximadamente 0.6 g; una crema para vetas de un tubo con una abertura de un diámetro de 5 mm pesa aproximadamente 0.5 g. Para un pie de un adulto, se requiere aproximadamente 0.8 FTU de crema y para una mano, se requiere aproximadamente 0.5 FTU de crema. Como parte de la invención también es posible una dosificación más flexible sobre la piel ya que no se pretende alcanzar ninguna concentración sistémica detectable de los principios activos farmacéuticos en la composición farmacéutica de la invención.

Se instruye a los pacientes a aplicar de 3 a 5 veces al día con un máximo de 2 FTU por aplicación de la composición farmacéutica de la invención, a menos que puedan aparecer efectos secundarios, si es que aparecen. En caso de que aparezcan efectos secundarios (no observados en los casos ejemplares, proporcionados en la sección de Ejemplos, a continuación), se indica a los pacientes que no apliquen ninguna crema en el área del dolor neuropático hasta que desaparezcan los efectos secundarios. Posteriormente se indica a los pacientes que apliquen la mitad de la dosis para evitar efectos secundarios y que apliquen la crema con menor frecuencia. Como se mencionó anteriormente, la administración de la composición farmacéutica tópica de la invención a pacientes que padecen dolor crónico de acuerdo con la invención no ha dado lugar a ningún evento adverso o efecto secundario reportado. Cuando sea necesario, los pacientes pueden aplicar la composición farmacéutica tópica de la invención más de 3 veces al día, hasta 8 veces al día. Si aun así el dolor no ha sido controlado, la dosis se aumenta de 2 a 4 FTU por aplicación, de acuerdo con la invención.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención, en donde la composición farmacéutica se administra durante un período de al menos un día, preferiblemente al menos una semana, más preferiblemente al menos un mes, lo más preferiblemente al menos un año, preferiblemente la composición farmacéutica se administra durante uno a diez años, más preferiblemente la composición farmacéutica se administra de forma crónica. Se debe entender que es parte de la invención que la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención se administre a pacientes que padecen dolor crónico durante el resto de su vida. De esta manera, el dolor crónico es al menos, menos intenso y, preferiblemente, los pacientes se alivian del dolor crónico en gran medida o incluso por completo.

Fenitoína como potenciador del efecto co-analgésico para compuestos analgésicos y co-analgésicos en una composición farmacéutica de la invención

El potenciador del efecto co-analgésico terapéutico de la invención se proporciona mediante al menos un compuesto activo que es fenitoína, o un estereoisómero y/o sal de la misma, compuesto activo que se añade a un analgésico terapéuticamente activo o compuesto co-analgésico en una composición farmacéutica tópica, dicha combinación del compuesto activo y el analgésico terapéuticamente activo o compuesto co-analgésico proporciona un efecto terapéutico intensificador del compuesto activo en dicha composición farmacéutica tópica, un inicio más rápido del efecto analgésico, una mayor duración de la analgesia y/o el restablecimiento de los efectos analgésicos cuando se produce una disminución del efecto analgésico después de un uso repetido.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde la composición comprende fenitoína sódica y en donde la composición es una formulación tópica que contiene además como al menos un (co-)analgésico adicional seleccionado de amitriptilina HCl, baclofeno, diclofenaco, loperamida, clonidina HCl, lidocaína, ketamina, dinitrato de isosorbida u otros analgésicos, o cualquier combinación de los mismos. Dicha composición farmacéutica de acuerdo con la invención acortó sorprendentemente el tiempo de aparición del efecto terapéutico conseguido con al menos un (co-)analgésico adicional, potenció el efecto analgésico y prolongó su duración en pacientes con dolor, y más específicamente dolor neuropático. Además, sorprendentemente se encontró que una composición farmacéutica de la invención que comprende fenitoína (sodio) como potenciador del efecto tuvo un inicio terapéutico del efecto de la crema de fenitoína acortado de entre 5 minutos y 15 minutos, mientras que la duración del efecto terapéutico se prolongó hasta entre 3 horas y 24 horas, con un tiempo medio de 10 horas. Sin la presencia de fenitoína sódica en la composición farmacéutica, el inicio terapéutico fue entre 20 y 30 minutos y la duración del efecto terapéutico fue de aproximadamente 2 a 6 horas. Véanse, por ejemplo, los casos 2, 3, 4, 8 y 9 en la sección de Ejemplos a continuación, donde se muestra que pacientes que sufrían de dolor crónico fueron tratados con la composición farmacéutica de la invención y reportaron un inicio del efecto analgésico de dicha composición ya tan rápido como dentro de los 5 minutos o incluso dentro de los 3 minutos, de acuerdo con la invención.

Sorprendentemente, encontramos que la combinación de fenitoína al 5 % con crema de amitriptilina al 10 % mostró superioridad sobre la fenitoína al 5 % con crema de ketamina al 10 % (ver también Caso 11 y Caso 12 en la sección de Ejemplos, a continuación, para más detalles), y además también encontramos que la combinación de fenitoína al 5 % con crema de amitriptilina al 10 % mostró superioridad sobre la crema de lidocaína al 3 % con o sin fenitoína al 5 %. Con base en los análisis de todos los resultados de los tratamientos de pacientes realizados por los inventores con cremas de la invención, el orden de efectividad de las cremas combinadas de la invención, clasificadas de mayor a menor con respecto a la efectividad del tratamiento cuando se evalúa el alivio del dolor, es el siguiente: 1) fenitoína/amitriptilina, 2) fenitoína/baclofeno, 3)

fenitoína/clonidina, 4) fenitoína/dinitrato de isosorbida 5) fenitoína/loperamida, 6) fenitoína/ketamina, 7) fenitoína/lidocaína.

El inicio de acción de las composiciones farmacéuticas de la invención es sorprendentemente muy rápido, dentro de 3 a 30 minutos, y más a menudo dentro de 5 minutos, al menos excluyendo un efecto analgésico de la fenitoína a través de la sangre, y haciendo que un mecanismo de acción epidérmico para las composiciones farmacéuticas de la invención sea altamente plausible. Es de conocimiento general que después de la administración oral de un ingrediente farmacéutico activo (API), las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan solo después de 4 a 12 horas [L. Lund et al., 1974].

Los especialistas en el campo saben bien que los API administrados por vía oral producen valores de C.máx más rápidos en comparación con la administración del mismo API mediante formulaciones tópicas. El contexto anterior apoya claramente el mecanismo de acción intraepidérmico tópico de al menos la fenitoína administrada tópicamente en la piel de un paciente, preferiblemente un paciente humano.

Como se mencionó anteriormente, se han descrito anteriormente varias composiciones farmacéuticas tópicas para uso en el tratamiento del dolor musculoesquelético. Por ejemplo, la Patente de EE. UU. 9,012,402 divulga composiciones farmacéuticas analgésicas tópicas con ketoprofeno, un potenciador de la penetración en la piel, un agente espesante y una base para ajustar el pH para proporcionar alivio de la inflamación y el dolor en la artritis reumatoide, osteoartritis y lesiones de tejidos blandos. En la Patente de EE. UU. 8,470,886 se describe una formulación tópica que comprende ibuprofeno en un sistema de disolvente de base hidroalcohólica que contiene acetato de trietilo y un tensioactivo. Sin embargo, ninguna de las divulgaciones anteriores mencionó un efecto analgésico prolongador clínicamente relevante al agregar un anticonvulsivo, especialmente fenitoína, a otro compuesto analgésico. Ahora, sorprendentemente, los actuales inventores han descubierto un efecto analgésico prolongador de relevancia clínica al añadir un anticonvulsivo, especialmente fenitoína, a otro compuesto analgésico. Además, ninguna de las divulgaciones anteriores, sin embargo, se refiere al efecto restaurador de agregar cualquier agente farmacéutico activo sobre otro compuesto analgésico. Tal efecto restaurador de agregar cualquier agente farmacéutico activo sobre otro compuesto analgésico, por ejemplo la adición de fenitoína o fenitoína sódica a uno o más de un (co-)analgésico seleccionado de un relajante muscular, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un agonista alfa 2-adrenérgico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un agonista del receptor opioide, un anestésico local, una benzodiazepina, un barbitúrico, dimetilsulfóxido, un antagonista del receptor NMDA, una N-aciletanolamida, un cannabinoide y/o un compuesto antiepiléptico, en donde, por ejemplo, el (co-)analgésico se selecciona de ketamina, baclofeno, clonidina, loperamida, lidocaína y dinitrato de isosorbida, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es la combinación de baclofeno y amitriptilina, o loperamida y amitriptilina, o baclofeno y loperamida, ha sido encontrado ahora sorprendentemente por los actuales inventores.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde la composición contiene 0.1 %-30 % de fenitoína (sodio), preferiblemente 0.1 %, 1 %, 2 %, 4 %, 5 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 % o cualquier cantidad entre dos cantidades indicadas, en peso de la composición. Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde la composición contiene 0.1 %-20 % de fenitoína (sodio), preferiblemente 0.1 %, 1 %, 2 %, 4 %, 5 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 % o cualquier cantidad entre dos cantidades indicadas, en peso de la composición.

En una realización, la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención comprende como primer co-analgésico 5 % de fenitoína en peso de la composición y comprende como segundo (co-)analgésico 10 % de amitriptilina en peso de la composición. El tratamiento de un paciente que sufría de dolor crónico prolongó sustancialmente la duración del efecto analgésico, duración que incluso se triplicó cuando la cantidad de fenitoína se aumentó al 10 % en peso de la composición. Por el contrario, por ejemplo, en la técnica anterior, un aumento del contenido de ketamina del 15 % al 30 % en una composición, mientras que el contenido de gabapentina se mantenía en 6 % en dicha composición, no dio como resultado un efecto analgésico mejorado obtenible con esta composición, es decir, la duración del alivio del dolor permaneció inalterada bajo la influencia de duplicar la concentración de ketamina en dicha composición de la técnica anterior.

En una realización, la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención comprende como primer co-analgésico fenitoína y comprende como segundo (co-)analgésico lidocaína.

En una realización, la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención comprende como primer co-analgésico fenitoína y comprende como segundo (co-)analgésico lidocaína, en donde dicho uso es en un método para el tratamiento del dolor neuropático periférico y/o vulvodinia.

En una realización, la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención comprende como el primer co-analgésico fenitoína y comprende como el segundo (co-)analgésico lidocaína, en donde dicho uso es en un método para el tratamiento del dolor, estando dicho dolor localizado en el área de piel intacta y/o mucosa intacta.

- 5 De acuerdo con la invención, para el alivio del dolor en un sujeto, preferiblemente dolor crónico, la composición farmacéutica tópica de la invención comprende preferiblemente al menos un relajante muscular, tal como baclofeno, en una cantidad entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica en peso junto con un potenciador del efecto terapéutico fenitoína (por ejemplo fenitoína sódica) en una cantidad entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica en peso o en una cantidad entre
10 aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 30 % de la crema tópica en peso. Más preferiblemente, la composición farmacéutica tópica de la invención contiene baclofeno en aproximadamente 5 % de la crema tópica en peso, y fenitoína sódica, preferiblemente fenitoína en aproximadamente 5 % de la crema tópica en peso.

- 15 Una realización de la invención es la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención, en donde el primer co-analgésico es entre 0.5 % a 30 % de fenitoína y/o fenitoína sódica. Una realización de la invención es la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención, en donde el primer co-analgésico es entre 0.5 % a 20 % de fenitoína y/o fenitoína sódica, preferiblemente entre 5 % y 10 %, y en donde el al menos un (co-)analgésico adicional se selecciona de aproximadamente 10 % de ketamina, aproximadamente 5 % de baclofeno, aproximadamente
20 0.2 % de clonidina, aproximadamente 5 % de loperamida, aproximadamente 5 % de lidocaína y aproximadamente 0.4 % de dinitrato de isosorbida, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es la combinación de aproximadamente 5 % de baclofeno y aproximadamente 5 % de amitriptilina, o ketamina 10 % y amitriptilina 5 %, o loperamida 5 % y baclofeno 5 % en peso de la composición farmacéutica.

- 25 En una realización, la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención es la composición farmacéutica, en donde el primer co-analgésico es entre 5 % y 10 % de fenitoína y/o fenitoína sódica en peso de la composición farmacéutica, y en donde el al menos un (co-)analgésico adicional se selecciona entre aproximadamente 10 % de ketamina en peso de la composición farmacéutica, aproximadamente 5 % de baclofeno en peso de la composición farmacéutica, aproximadamente 0.2 % de clonidina en peso de la composición farmacéutica, aproximadamente 5 % de loperamida en peso de la
30 composición farmacéutica, aproximadamente 5 % de lidocaína en peso de la composición farmacéutica y aproximadamente 0.4 % de dinitrato de isosorbida en peso de la composición farmacéutica, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es la combinación de aproximadamente 5 % de baclofeno y aproximadamente 5 % de amitriptilina en peso de la composición farmacéutica, o ketamina al 10 % y amitriptilina al 5 % en peso de la composición farmacéutica, o loperamida 5 % y baclofeno 5 % en peso de la composición farmacéutica.

- 35 En una realización, la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención es la composición farmacéutica, en donde el primer co-analgésico es entre 0.5 % a 30 % de fenitoína y/o fenitoína sódica en peso de la composición farmacéutica o es entre 0.5 % a 20 % de fenitoína y/o fenitoína sódica en peso de la composición farmacéutica, preferiblemente entre 5 % y 20 % en peso de la composición farmacéutica, más preferiblemente una cantidad seleccionada de 5 %, 10 % y 20 % en peso de la composición farmacéutica, y en donde el al menos un (co-)analgésico adicional se selecciona de aproximadamente 5 % de baclofeno en peso de la composición farmacéutica, aproximadamente 0.2 % de clonidina en peso de la
40 composición farmacéutica, aproximadamente 5 % de loperamida en peso de la composición farmacéutica y aproximadamente 0.4 % de dinitrato de isosorbida en peso de la composición farmacéutica, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es la combinación de aproximadamente 5 % de baclofeno y aproximadamente 5 % de amitriptilina en peso de la composición farmacéutica, o ketamina 10 % y amitriptilina 5 % en peso de la composición farmacéutica, o loperamida 5 % y baclofeno 5 % en peso de la composición farmacéutica.

- 45 En una realización, la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención es la composición farmacéutica, en donde el primer co-analgésico es entre 0.5 % a 30 % de fenitoína y/o fenitoína sódica en peso de la composición farmacéutica, o es entre 0.5 % a 20 % de fenitoína y/o fenitoína sódica en peso de la composición farmacéutica, preferiblemente entre 5 % a 20 % en peso de la composición farmacéutica, más preferiblemente una cantidad seleccionada de 5 %, 10 % y 20 % en peso de la composición farmacéutica, y en donde el al menos un (co-)analgésico adicional se selecciona de aproximadamente 5 % de baclofeno en peso de la composición farmacéutica, aproximadamente 0.2 % de clonidina en peso de la
50 composición farmacéutica, aproximadamente 5 % de loperamida en peso de la composición farmacéutica y aproximadamente 0.4 % de dinitrato de isosorbida en peso de la composición farmacéutica, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es el combinación de aproximadamente 5 % de baclofeno y aproximadamente 5 % de amitriptilina en peso de la composición farmacéutica, o loperamida 5 % y baclofeno
55 5 % en peso de la composición farmacéutica.

De acuerdo con la invención, para el alivio del dolor en un sujeto la composición farmacéutica tópica de la invención comprende preferiblemente al menos un antidepresivo tricíclico, tal como amitriptilina, en una cantidad entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica en peso junto con un potenciador del efecto terapéutico fenitoína (por ejemplo, fenitoína sódica) en una cantidad entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica en peso. Más preferiblemente, la composición farmacéutica tópica de la invención contiene amitriptilina en aproximadamente 10 % de la crema tópica en peso, y fenitoína sódica en aproximadamente 10 % de la crema tópica en peso.

De acuerdo con la invención, para el alivio del dolor en un sujeto la composición farmacéutica tópica de la invención comprende al menos un antidepresivo tetracíclico, tal como mianserina, en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica en peso junto con un potenciador del efecto terapéutico fenitoína (por ejemplo, fenitoína sódica) en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica en peso. Más preferiblemente, la composición farmacéutica tópica de la invención contiene mianserina en aproximadamente 10 % de la crema tópica en peso, y fenitoína sódica en aproximadamente 10 % de la crema tópica en peso, preferiblemente fenitoína en aproximadamente 10 % de la crema tópica en peso.

De acuerdo con la invención, para el alivio del dolor en un sujeto, la composición farmacéutica tópica de la invención comprende al menos un agonista alfa 2-adrenérgico, tal como clonidina, en una cantidad de entre aproximadamente 0.1 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica en peso junto con un potenciador del efecto terapéutico fenitoína (por ejemplo, fenitoína sódica) en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica en peso. Más preferiblemente, la composición farmacéutica tópica de la invención contiene clonidina en aproximadamente 0.2 % de la crema tópica en peso, y fenitoína sódica en aproximadamente 5 % de la crema tópica en peso, preferiblemente fenitoína en aproximadamente 5 % de la crema tópica en peso.

De acuerdo con la invención, para el alivio del dolor en un sujeto la composición farmacéutica tópica de la invención comprende al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, tal como paroxetina, en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica en peso junto con un potenciador del efecto terapéutico fenitoína (por ejemplo fenitoína sódica) en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica de la invención en peso. Más preferiblemente, la composición farmacéutica tópica de la invención contiene paroxetina en aproximadamente 10 % de la crema tópica en peso, y fenitoína sódica en aproximadamente 10 % de la crema tópica en peso, preferiblemente fenitoína en aproximadamente 10 % de la crema tópica en peso.

De acuerdo con la invención, para el alivio del dolor en un sujeto la composición farmacéutica tópica de la invención comprende al menos un inhibidor de la recaptación de serotonina - noradrenalina, tal como venlafaxina, en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica en peso junto con un potenciador del efecto terapéutico fenitoína (por ejemplo fenitoína sódica) en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica de la invención en peso. Más preferiblemente, la composición farmacéutica tópica de la invención contiene venlafaxina en aproximadamente 10 % de la crema tópica de la invención en peso, y fenitoína sódica en aproximadamente 10 % de la crema tópica de la invención en peso, preferiblemente fenitoína en aproximadamente 10 % de la crema tópica en peso.

De acuerdo con la invención, para el alivio del dolor en un sujeto, la composición farmacéutica tópica de la invención comprende al menos un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, tal como diclofenaco, en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica de la invención en peso junto con un potenciador del efecto terapéutico fenitoína (por ejemplo, fenitoína sódica) en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 30 % de la crema tópica de la invención en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica de la invención en peso. Más preferiblemente, la composición farmacéutica tópica de la invención contiene diclofenaco en aproximadamente 5 % de la crema tópica de la invención en peso, y fenitoína sódica en aproximadamente 5 % de la crema tópica de la invención en peso, preferiblemente fenitoína en aproximadamente 5 % de la crema tópica de la invención en peso.

De acuerdo con la invención, para el alivio del dolor en un sujeto la composición farmacéutica tópica de la invención comprende al menos un agonista del receptor opiode, tal como loperamida en una cantidad de entre aproximadamente 0.1 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica de la invención en peso junto con un potenciador del efecto terapéutico fenitoína (por ejemplo fenitoína sódica) en una cantidad de entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 30 % de la crema tópica de la invención en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0.5 % y aproximadamente 20 % de la crema tópica de la invención en peso. Más preferiblemente, la composición farmacéutica tópica de la invención contiene loperamida en aproximadamente 3 % de la crema tópica de la invención en peso, y fenitoína sódica en aproximadamente 5 % de la crema tópica de la invención en peso, preferiblemente fenitoína en aproximadamente 5 % de la crema tópica de la invención en peso.

Más preferiblemente, la composición farmacéutica tópica de la invención contiene pregabalina en aproximadamente 10 % de la crema tópica de la invención en peso, y fenitoína sódica en aproximadamente 5 % de la crema tópica de la invención en peso, preferiblemente fenitoína en aproximadamente 5 % de la crema tópica de la invención en peso.

- 5 Descripción de los casos: Fenitoína como potenciador del efecto analgésico de cremas tópicas que contienen un analgésico (ketamina, baclofeno, amitriptilina, loperamida)

Una realización de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el uno o más (co-)analgésicos adicionales son relajante muscular baclofeno, dantroleno, tizanidina, carisoprodol o

10 ciclobenzaprina, antidepresivo tricíclico amineptina, amitriptilina, óxido de amitriptilina, butriptilina, demexiptilina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepinga, fluacizina, iprindol, clomipramina, desipramina, desmetilamitriptilina, doxepina, imipramina, óxido de imipramina, trimipramina, lofepramina, maprotilina, melitraceno, metapramina, norclolipramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, perlapina, pizotilina, propizetina, protriptilina, quinupramina, reboxetina o tianeptina, o un estereoisómero, y/o una sal del mismo, antidepresivo tetracíclico amoxapina, aptazapina, ciclazindol, esmirtazapina, loxapina, mazindol, metralindol,

15 maprotilina, mianserina, mirtazapina, oxaprotilina, pirlindol, setiptilina o un estereoisómero, y/o una sal del mismo, agonista alfa 2-adrenérgico amidefrina, amitraz, anisodamina, apraclonidina, brimonidina, cirazolina, clonidina, detomidina, dexmedetomidina, epinefrina, ergotamina, etilefrina, fadolmidina, guanabenz, guanetidina, guanfacina, guanoxabenz, indanidina, lofedidina, lofedidina, medetomidina, mefenetermina, metaraminol, metoxamina, metildopa, mivazerol, nafazolina, norepinefrina, norfenefrina, octopamina, oximetazolina,

20 fenilpropanolamina, rilmenidina, romifidina, sinefrina, talipexol, xilacina, o un estereoisómero, y/o sal de los mismos, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina paroxetina, cericlamina, citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, indalpine, paroxetina, sertralina, zimelidina, diastereoisómeros de los mismos, un derivado, profármaco, estereoisómero, o sal de los mismos, inhibidor de la recaptación de serotonina - noradrenalina duloxetina, desvenlafaxina, levomilnacipran, milnacipran, sibutramina, venlafaxina,

25 o un estereoisómero, y/o sal del mismo, antiinflamatorio no esteroideo diclofenaco, duloxetina, desvenlafaxina, levomilnacipran, milnacipran, sibutramina, venlafaxina, o un estereoisómero. y/o sal del mismo, agonista de los receptores opioides loperamida, opioide alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclozocina, desomorfina, dextrometorfano, dextromoramide, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol,

30 dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioacetilbutirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetamina, isometadona, cetobemidona, levallorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, loperamida, meperidina (petidina), meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpinanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina,

35 fenadoxona, fenomorfano, fanazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sulfentanilo, tilidina, tramadol, tapentadol, axomadol, faxeladol, diastereoisómeros de los mismos, o un estereoisómero, y/o sal de los mismos, anestésico local ametoína, articaína, benzocaína, bupivacaína, cloroprocaína, cincocaína, cocaína, ciclometacaína, dibucaína, dimetocaína, etidocaína, aminobenzoato de etilo, eugenol, levobupivacaína, lidocaína, mentol, mepivacaína,

40 neosaxitoxina, oxetazaína, oxibuprocaina, piperocaína, prilocaína, propoxicaína, procaína, proparacaína, ropivacaína, saxitoxina, tetracaína, tetrodotoxina, trimecaína, sus diastereoisómeros, o un estereoisómero, y/o su sal, benzodiazepina adinazolam, alprazolam, bentazepam, bretazenil, bromazepam, brotizolam, camazepam, cinazepam, cinolazepam, clordiazepóxido, climazolam, clobazam, clonazepam, clonazolam, clorazepato, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, delorazepam, diazepam, diclazepam, carfluzepato de etilo,

45 estazolam, etizolam, loflazepato de etilo, flubromazepam, flubromazolam, flunitrazepam, flurazepam, flutazolam, halazepam, ketazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, medazepam, mexazolam, midazolam, nifoxipam, nimetazepam, N-desmetiladinazolam, nitrazepam, nordiazepam, oxazolam, fenazepam, pinazepam, prazepam, premarazepam, pirazolam, quazepam, rilmazafona, temazepam, tetrazepam, tinalprazolam, triazolam, flumazenil, eszopiclona, zaleplón, zolpidem, zopiclona o un estereoisómero, y/o sal de los mismos, barbitúrico alobarbitol, amobarbitol, aprobarbitol, alfenal, barbitol, barbexaclona, brallobarbitol,

50 butabarbitol, butalbital, butalilonal, butobarbitol, crotilbarbitol, ciclobarbitol, ciclopal, desoxifenobarbitol, ácido difenilbarbitúrico, etalobarbitol, febarbamato, heptabarbitol, hexetal, hexobarbitol, mefobarbitol, metarbitol, metohexital, metilfenobarbitol, narcobarbitol, nealbarbitol, pentobarbitol, fenobarbitol, propalilonal, proxibarbitol, proxibarbitol, reposal, secubarbitol, secobarbitol, sigmodal, talbutal, tialbarbitol, tiamilal, tiobarbitol, tiobutabarbitol, tiopental, valofano, vinbarbitol, vinilbital, o un estereoisómero, y/o sal de los mismos,

55 dimetilsulfóxido, antagonista de los receptores NMDA (l, r o racémico) ketamina, amantadina, aptiganel, caroverina, dextrofanol, dextrometorfano, fullerenos, ibogaína, ketamina, lidocaína, memantina, dizocilpina, neramexano, norketamina, delucemina, clorhidrato de 3-fluoro-γ-(3-fluorofenil)-N-metilbencenopropanamina, fenciclidina, tiletamina, ácido decahidro-6-(fosfonometil)-3-isoquinolinecarboxílico remacemida, ácido

60 (3S,4aR,6S,8aR)-decahidro-6-(fosfonometil)-3-isoquinolinocarboxílico, ácido (2R,4S)-rel-4-(1H-tetrazol-5-il-metil)-2-piperidina carboxílico, ácido α-amino-2-(2-fosfonetil)-ciclohexanopropanoico, glutatión, carbamación, 5-fosfononorvalina, ácido 4-(3-fosfonopropil)-2-piperazina-carboxílico, seifotel, ácido cis-4-(feno-metil)-2-piperidina-carboxílico, ácido (3E)-2-amino-4-metil-5-fosfono-3-pentenoico, ácido (3E)-2-amino-4-metil-5-fosfono-3-pentenoico, éster 1-etílico, ácido (αS)-α-amino-2'-cloro-5-(fosfonometil)-[1,1'-bifenil]-3-propanoico, S-

nitrosoglutación, camprosato, arcaína, conantokin-G, eliprodil, haloperidol, ifenprodil, traxoprodil, (R,S)- α -(4-hidroxifenil)- β -metil-4-(fenilmetil)-1-piperidina propanol, ácido aminociclopropanocarboxílico, ácido 7-cloroquinurénico, D-cicloserina, gavestinel, ácido 4,6-dicloro-3-[(E)-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidinilideno)metil]-1H-indole-2-carboxílico sal monosódica, licostinel, 8-cloro-2,3-dihidropiridazino[4,5-b]quinolina-1,4-diona sal de 2-hidroxi-N,N,N-trimetil-etanaminio, 7-cloro-4-hidroxi-3-(3-fenoxifenil)-2(1H)-quinolinona, 3-amino-1-hidroxi-2-pirrolidinona, 7-cloro-4-hidroxi-2-(4-metoxi-2-metilfenil)-1, 2,5,10-tetrahidropiridanzio[4,5-b]quinolina-1,10-diona, sal sódica, o un estereoisómero, y/o sal de la misma, N-aciletanolamida N-araquidoniletanolamida, docosahexaeniletanolamida, oleiletanolamida, palmitoiletanolamida, estearoiletanolamida, o un estereoisómero, y/o sal de la misma cannabinoide cannabinol, cannabidiol, Δ 9-tetrahidrocannabinol, Δ 8-tetrahidrocannabinol, 11-hidroxi-tetrahidrocannabinol, 11-hidroxi- Δ 9-tetrahidrocannabinol, levonantradol, Δ 11-tetrahidrocannabinol, tetrahidrocannabivarina, dronabinol, amandamida, nabilona, o un estereoisómero, y/o sal de los mismos, y/o compuesto antiepiléptico acetazolamida, beclamida, brivacetam, carbamazepina, divalproex sódico, acetato de eslicarbazepina, etadionelamotrigina, etosuximida, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, mesuximida, metazolamida, oxcarbazepina, parametadiona, fenacetamida, feneturida, fensuximida, bromuro potásico, pregabalina, perampanel, primidona, progabida, seletracetam, valproato sódico, sultiame, tiagabina, topiramato, trimetadiona, valnoctamida, valpromida, ácido valproico, vigabatrina, zonisamida, o un estereoisómero, o una sal de los mismos, o una combinación de los mismos.

Una realización de la invención es el método de acuerdo con la invención, en donde el primer co-analgésico y/o el al menos un (co-)analgésico adicional del paso b) se filtran a través de un tamiz de malla fina de entre 30 y 50 mallas, preferiblemente aproximadamente 40 mallas, antes de mezclar dichos (co-)analgésicos en el paso e) con el vehículo farmacéuticamente aceptable.

Todos los compuestos aplicados en la composición farmacéutica de la invención se pesan con precisión utilizando una balanza homologada. La cantidad de agua necesaria se mide utilizando un graduador cilíndrico homologado. Opcionalmente, los ingredientes farmacéuticos activos, es decir, el primer co-analgésico y/o el al menos un (co-)analgésico adicional del paso b) del método de la invención (por ejemplo, fenitoína sódica, fenitoína) se filtra primero a través de un tamiz de malla fina de entre 30 y 50 mallas, y preferiblemente a través de un tamiz de malla 40, en un mortero. El beneficio de filtrar primero el/los ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), de los cuales por ejemplo la fenitoína sódica o la fenitoína, tienen tendencia a aglomerarse, es que por ejemplo la fenitoína o la fenitoína sódica se distribuyen de manera fina y homogénea, lo que facilita una disolución óptima posterior en la base de formulación seleccionada.

De acuerdo con el método de preparación de una composición farmacéutica de la invención, los compuestos solubles en aceite se calientan a una temperatura de entre 20 °C y 95 °C, o por ejemplo a aproximadamente 95 °C, y se mezclan, por ejemplo, se mezclan entre sí en un recipiente de acero inoxidable de un dispositivo de agitación (fase A); por ejemplo paraffinum liquidum, vaselina blanca. A continuación, se añaden, por ejemplo, cetareth y alcohol cetosteárico, que también se calientan primero a una temperatura de entre 20 °C y 95 °C. por ejemplo paraffinum liquidum, vaselina blanca. Consulte la sección EJEMPLOS para ver ejemplos de compuestos solubles en aceite aplicables de la invención. Los compuestos solubles en agua de una base de crema de acuerdo con la invención (por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio y fosfato disódico deshidratado) se añaden mientras se mezclan con agua con una temperatura de entre 20 °C a 95 °C (fase B). Opcionalmente, en esta etapa, el pH se ajusta a entre 4.0 y 6.5, preferiblemente a aproximadamente 4.5 a 6.2, de acuerdo con el método de la invención. Antes de combinar la Fase A y la Fase B, y mezclar la Fase A y la Fase B, las dos fases se llevan a aproximadamente la misma temperatura, preferiblemente la misma temperatura. La temperatura de las fases A y B antes de combinarlas y mezclarlas se encuentra entre la temperatura ambiente y aproximadamente 95 °C, preferiblemente entre 20 °C y 95 °C, y más preferiblemente, aproximadamente 70 °C. La fase B se vierte lentamente en la fase A y se enfría con agitación hasta que la temperatura desciende, por ejemplo, a aproximadamente 56 °C, preferiblemente 56 °C, de acuerdo con el método de la invención. Como alternativa, la fase B se vierte lentamente en la fase A y se enfría mientras se agita hasta que la temperatura se reduce, por ejemplo, a aproximadamente 20 °C, preferiblemente temperatura ambiente, de acuerdo con el método de la invención. Con la presente, se proporciona el vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico, para su aplicación en la composición farmacéutica de la invención.

A continuación, se añaden a la mezcla el primer co-analgésico y al menos otro (co-)analgésico adicional, es decir, el vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico, mientras se agita entre 5 a 20 minutos, preferiblemente durante aproximadamente 10 minutos de acuerdo con el método de la invención, por ejemplo, utilizando un homogeneizador de alto cizallamiento. La temperatura es preferiblemente de aproximadamente 20 °C o aproximadamente la temperatura ambiente durante la adición del ingrediente farmacéutico activo al vehículo farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, en esta etapa, el pH se ajusta a entre 4.0 y 6.5, preferiblemente a aproximadamente 4.5 a 6.2, de acuerdo con el método de la invención, o el pH se ajusta a entre 10.0 y 12.0, preferiblemente a aproximadamente 11.0 a 11.5, de acuerdo con el método de la invención. Las composiciones de la invención se envasan luego, por ejemplo, en tubos de aluminio de 30 gramos y se almacenan de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Se prefiere una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico de acuerdo con la invención que tenga un pH de entre 4.0 y 6.5. Es de conocimiento general que, en general, las composiciones aplicadas a la piel de los pacientes que tienen un pH tal son suaves para la piel de los pacientes, con respecto al pH de entre 4.0 y 6.5.

- 5 Consulte las secciones de Ejemplos para un estudio comparativo con una crema de acuerdo con la invención, que comprende fenitoína como primer co-analgésico y al menos un (co-)analgésico adicional y que tiene un pH de aproximadamente 5, y una segunda crema de acuerdo con la invención, que comprende fenitoína sódica como el primer co-analgésico y al menos un (co-)analgésico adicional y que tiene un pH de aproximadamente 11. Estas dos cremas de la invención resultaron igualmente eficaces en cuanto al efecto beneficioso y
10 analgésico cuando se aplicaron a pacientes que padecían dolor neuropático periférico. Los pacientes tratados con cualquiera de estas dos cremas no informaron ningún efecto secundario relacionado con la aplicación de la crema sobre la piel.

- Además del tratamiento del dolor neuropático, la composición farmacéutica de la presente invención se utiliza para tratar el dolor inflamatorio, el dolor musculoesquelético, el dolor debido a espasmos, las cefaleas
15 musculares y tensionales, las migrañas, las cefaleas en racimo, los dolores faciales atípicos, el dolor referido, la vulvodinia, la proctodinia y otros estados de dolor crónico, de acuerdo con la invención.

- Una realización de la invención es la composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención, en donde dicha composición farmacéutica induce la reducción del dolor sin inducir efectos secundarios. Es parte de la invención que la composición farmacéutica de la invención reduce el dolor
20 neuropático, trata el dolor inflamatorio, el dolor musculoesquelético, el dolor por espasmos, las cefaleas musculares y tensionales, las migrañas, las cefaleas en racimos, los dolores faciales atípicos, el dolor referido, la vulvodinia, la proctodinia y otros estados de dolor crónico, sin inducir efectos secundarios, de acuerdo a la invención.

- El inicio de acción más rápido, es decir, la reducción del dolor en un paciente, mediante la adición de fenitoína a un analgésico de acuerdo con la invención, se debe a un efecto sinérgico de la fenitoína y el al menos un compuesto activo adicional, es decir, compuesto (co-)analgésico en la composición farmacéutica de la invención. En los EJEMPLOS a continuación, para los Casos 2 y 9, la amitriptilina y la ketamina aplicadas por separado provocaron un inicio de acción en aproximadamente 10 a 15 minutos, mientras que la combinación de amitriptilina o ketamina con fenitoína provocó un inicio de acción sorprendentemente rápido, tan pronto como
25 después de menos de 5 minutos.

La presente invención se ilustrará más detalladamente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Caso 1. Neuralgia del trigémino (crema de ketamina al 10 % y fenitoína al 10 %)

- Un hombre de 52 años sufre desde 2012 de neuralgia del trigémino, la tercera rama izquierda fue lesionada durante o después de una operación de corrección de la mandíbula inferior. Se quejó de hormigueo,
35 sensaciones de hormigueo y entumecimiento en la zona afectada. También se presentó alodinia: sus molestias empeoraron con los gases o un golpe leve; el dolor osciló entre 5 y 6 en la escala de calificación numérica (NRS) de 11 puntos. Su medicación actual era venlafaxina 75 mg una vez al día, aunque eso le provocaba náuseas. Durante la primera visita la crema de ketamina al 10 % redujo sus molestias por completo, aunque 4
40 días después las molestias volvieron a tener la misma intensidad de dolor. La crema de ketamina al 10 % produjo sólo una ligera reducción de la alodinia: de 6 a 5 en la escala NRS. Durante la segunda visita, la adición de la crema de refuerzo de fenitoína al 10 % a la crema de ketamina al 10 % dio como resultado sorprendentemente una reducción completa de las molestias y la alodinia.

- La composición farmacéutica de la invención que contiene 10 % de fenitoína sódica y 10 % de ketamina HCl en peso de la crema en una crema tópica, consistía además en el potenciador de la penetración en la piel decylis oleas (16 % en peso de la crema). El paciente aplicó aproximadamente 0.4 FTU en la mandíbula inferior izquierda durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.2 gramos a 0.25 gramos de crema, conteniendo así entre aproximadamente 0.02 gramos a 0.025 gramos de fenitoína sódica y aproximadamente 0.02 gramos a 0.025 gramos de ketamina HCl. El paciente aplicó la crema de la invención 3 veces al día. El
50 paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 2 meses. Se pretende que el paciente continúe utilizando la crema de la invención, de forma crónica, durante toda su vida, es decir, por el resto de su vida. La fenitoína sódica y la ketamina HCl se tamizaron utilizando un tamiz de malla 40, en el método para preparar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención.

- 55 Caso 2. Neuropatía de fibras pequeñas (crema de ketamina al 10 % y fenitoína al 10 %)

Hombre de 57 años que desde 2014 padece síntomas basados en neuropatía de fibras pequeñas diagnosticada por el neurólogo. Fue tratado con pregabalina, sin reducción suficiente del dolor, debido al

régimen de tratamiento con dosis bajas de pregabalina, ya que el paciente tenía una función renal comprometida. El paciente se quejaba de dolor ardiente en los pies y las manos, además de hormigueo y frío. El dolor se acentuaba aún más al estar de pie y al caminar.

En un estudio a simple ciego (sólo el médico sabía qué crema se había aplicado), se trató una parte del área de dolor neuropático en el pie más doloroso con crema de ketamina al 10 %, lo que produjo una ligera reducción del dolor ardiente después de 10 minutos, aunque el hormigueo se agravó. La otra parte del pie más dolorida fue tratada con crema de fenitoína al 10 %, obteniendo como resultado una reducción del dolor ardiente después de unos 10 minutos, así como una reducción del frío. La adición de la crema de fenitoína inmediatamente después de la aplicación de la crema de ketamina dio como resultado una clara mejora en la reducción del dolor en 5 minutos, y el dolor se redujo en total más del 50 %, de NRS 6.5 a 3. Sorprendentemente, el hormigueo agravado provocado por la ketamina desapareció por completo después de la aplicación de la crema de fenitoína, y el hallazgo general fue expresado por el paciente como: "Ahora todo se siente tranquilo y en paz en la zona donde se aplicaron las dos cremas". Caminar y estar de pie provocaron mucho menos dolor y el paciente informó una mejora del 40 % en el dolor mientras estaba de pie y caminaba. La mejoría duró 24 horas.

Así, sin que el paciente supiera qué crema se le aplicaba, la crema de ketamina al 10 % reducía el dolor pero no reducía el hormigueo ni el frío, e incluso parecía mejorar algo el hormigueo, mientras que la crema de fenitoína al 10 % podía disminuir el hormigueo, así como el frío, y, lo más importante y sorprendente, la crema de fenitoína mejoraba el efecto analgésico de la ketamina, tenía una acción de inicio muy rápida, alrededor de 5 minutos, y el efecto analgésico combinado después de la aplicación del co-analgésico fenitoína y el analgésico ketamina duraba mucho más que con la crema de ketamina al 10 % sola (cuyo efecto dura sólo algunas horas), es decir, 24 horas.

La composición farmacéutica de la invención que contiene 10 % de fenitoína sódica y 10 % de ketamina HCl en peso de la crema en una crema tópica, consistía además en el potenciador de la penetración en la piel decylis oleas (16 % en peso de la crema). El paciente aplicó 0.8 FTU en cada pie durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.8 gramos a 1.0 gramos de crema, conteniendo así entre aproximadamente 0.08 gramos a 0.1 gramos de fenitoína sódica y aproximadamente 0.08 gramos a 0.1 gramos de ketamina HCl. El paciente aplicó la crema de la invención 1 vez al día. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 4 meses. Se pretende que el paciente continúe utilizando la crema de la invención, de forma crónica, durante toda su vida, es decir, por el resto de su vida. La fenitoína sódica y la ketamina HCl se tamizaron utilizando un tamiz de malla 40, en el método para preparar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención.

Caso 3. Dolor neuropático diabético (crema de ketamina al 10 % y fenitoína al 10 %)

Un hombre de 69 años sufre desde 2007 de dolor neuropático periférico en ambos pies anteriores debido a Diabetes Mellitus tipo II. Su dolor promedio fue 9 en el NRS. Su dolor se caracterizaba por ardor, descargas eléctricas, hormigueo, alfileres y agujas y alodinia al acariciarlo suavemente. Sobre todo, le molestaba durante la noche la alodinia en el pie izquierdo. La pregabalina 75 mg dos veces al día no tuvo ningún efecto. Al paciente se le administró crema de ketamina al 10 % (Keppel Hesselink JM, Kopsky DJ (2013)). Esto resultó en una reducción del dolor de 9 a 5.5 en la escala NRS, con un inicio del efecto después de 25 minutos y una duración de la reducción del dolor de 6.5 horas. La adición de crema de fenitoína al 10 % a crema de ketamina al 10 % dio como resultado un inicio del efecto después de solo 5 minutos, una gran reducción del dolor a 2.5 en la NRS y una duración del efecto prolongada de 11 horas. Este caso demuestra sorprendentemente que la fenitoína al 10 % y la ketamina al 10 % en peso de la crema de la invención tienen un efecto sinérgico en el inicio de la reducción del dolor, mejoran la reducción de la intensidad del dolor y prolongan el efecto reductor del dolor, en comparación con la fenitoína al 10 % en peso de la crema sola, o la ketamina al 10 % en peso de la crema sola.

La composición farmacéutica de la invención que contiene 10 % de fenitoína sódica y 10 % de ketamina HCl en peso de la crema en una crema tópica, consistía además en el potenciador de la penetración en la piel decylis oleas (16 % en peso de la crema). El paciente aplicó 0.5 FTU en cada antepié durante cada administración, es decir en total aproximadamente 0.5 gramos a 0.6 gramos de crema, conteniendo así entre aproximadamente 0.05 gramos a 0.06 gramos de fenitoína y aproximadamente 0.05 gramos a 0.06 gramos de ketamina HCl. El paciente aplicó la crema de la invención 2 veces al día. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 5 meses. Se pretende que el paciente continúe utilizando la crema de la invención, de forma crónica, durante toda su vida, es decir, por el resto de su vida. La fenitoína sódica y el ketamina HCl se tamizaron utilizando un tamiz de malla 40, en el método para preparar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención.

Caso 4. Polineuropatía axonal idiopática crónica (crema de clonidina al 0.2 % y fenitoína al 5 %)

Un hombre de 63 años sufre desde 2012 de polineuropatía axonal idiopática crónica con dolor en ambos pies con las siguientes características: ardor, hormigueo, alfileres y agujas y entumecimiento. Su dolor promedio fue

8 en el NRS. La amitriptilina oral no tuvo ningún efecto analgésico. La crema tópica de clonidina al 0.2 % redujo el hormigueo y la sensación de pinchazos después de 15 minutos de 8 a 5 en la escala NRS, y el ardor de 8 a 2.5 en la escala NRS. La duración del efecto fue de 6 horas; lo cual no fue suficiente para no despertarse del dolor durante la noche. Aplicó el analgésico tópico 3 veces al día. Después de añadir la crema co-analgésica fenitoína al 5 % a la crema analgésica clonidina al 0.2 % de acuerdo con la invención, el inicio del efecto ya se produjo después de 5 minutos, la reducción del hormigueo, alfileres y agujas fue tan grande como de 8 a 2.5 en el NRS, y el ardor se redujo incluso de 8 a 0 en el NRS. La duración del efecto se prolongó hasta 10 horas, lo que le permitió dormir toda la noche sin despertarse por el dolor. Redujo la administración de la crema tópica de la invención de 3 a 2 veces al día.

La composición farmacéutica de la invención que contiene 5 % de fenitoína sódica y 0.2 % de clonidina HCl en peso de la crema en una crema tópica, consistía además en el potenciador de la penetración en la piel alcohol cetosteárilico (6.8 % en peso de la crema). El paciente aplicó 0.8 FTU en cada pie durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.8 gramos a 1.0 gramos de crema, conteniendo así entre aproximadamente 0.04 gramos a 0.05 gramos de fenitoína sódica y aproximadamente 0.8 miligramos a 1 miligramo de clonidina HCl. El paciente aplicó la crema de la invención 2 veces al día. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 3 meses. Se pretende que el paciente continúe utilizando la crema de la invención, de forma crónica, durante toda su vida, es decir, por el resto de su vida. La fenitoína sódica y el clonidina HCl se tamizaron utilizando un tamiz de malla 40, en el método para preparar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención.

Caso 5. Neuralgia del trigémino (crema de baclofeno al 5 % y fenitoína al 10 %)

Un hombre de 69 años sufre desde 2011 neuralgia del trigémino, segunda rama derecha, tras un accidente. Se quejó de hormigueo que empeora al hablar o con el viento frío. La medicación fue pregabalina 150 mg dos veces al día y apósitos de buprenorfina 10 mcg/hora. La crema de baclofeno al 5 % redujo el dolor en 10 minutos de 7 a 2 en la escala NRS. Sin embargo, el efecto fue sólo breve y transitorio: 1.5 horas. Podría reducir los apósitos de buprenorfina a 5 mcg/hora. La adición de 10 % de fenitoína sódica en peso de la crema, proporcionando la composición farmacéutica de la invención mediante el método de la invención, prolongó sorprendentemente el efecto en 3 horas. Además, la combinación de fenitoína al 10 % y baclofeno al 5 % tuvo un efecto analgésico sinérgico con una reducción completa del dolor a 0 en la NRS.

La composición farmacéutica de la invención que contiene 10 % de fenitoína sódica y 5 % de baclofeno en peso de la crema en una crema tópica, consistía además en el potenciador de la penetración en la piel decylis oleas (17 % en peso de la crema). El paciente aplicó 0.2 FTU en la mejilla derecha durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.1 gramos de crema, por lo que contiene entre aproximadamente 10 miligramos de fenitoína sódica y aproximadamente 5 miligramos de baclofeno. El paciente aplicó la crema de la invención 6 veces al día. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 3 meses. Se pretende que el paciente continúe utilizando la crema de la invención, de forma crónica, durante toda su vida, es decir, por el resto de su vida. La fenitoína sódica y el baclofeno se tamizaron utilizando un tamiz de malla 40, en el método para preparar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención.

Caso 6. Polineuropatía inducida por quimioterapia (CIPN) (crema de baclofeno al 5 % y fenitoína al 10 %)

Un hombre de 67 años, sufre desde 2015 de CIPN, durante el tratamiento con oxaliplatino a causa de un carcinoma rectal metastásico. Experimentó hormigueo, sensación de hormigueo y entumecimiento en ambos pies. También se quejaba de frío en los pies. Calificó sus quejas con un 5 en el NRS. La crema combinada de lidocaína al 3 % junto con crema de dinitrato de isosorbida al 0.4 % redujo su dolor a 4 en la escala NRS. Para analizar primero si una crema que comprendía 10 % de fenitoína sódica en peso de crema tenía algunos efectos reductores del dolor, en comparación con la composición farmacéutica de la invención que consistía en 10 % de fenitoína y 5 % de baclofeno en peso de crema como los ingredientes farmacéuticos activos, se aplicó crema con 10 % de fenitoína en peso de crema en el pie izquierdo, y dicha composición farmacéutica de la invención se aplicó en el pie derecho. Experimentó una reducción del dolor en el pie izquierdo de 4 a 3 en la NRS y una reducción del dolor sorprendentemente grande en el pie izquierdo de 4 a 1 en la NRS. La crema de refuerzo de fenitoína al 10 % aplicada sola en el pie izquierdo tuvo sólo un ligero efecto reductor de los síntomas, mientras que, al administrar dicha composición farmacéutica de la invención, se experimentó una clara reducción de los síntomas.

La composición farmacéutica de la invención que contiene 10 % de fenitoína sódica y 5 % de baclofeno en peso de la crema en una crema tópica, consistía además en el potenciador de la penetración en la piel decylis oleas (17 % en peso de la crema). El paciente aplicó 0.8 FTU en cada pie durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.8 gramos a 1 gramo de crema, conteniendo así entre aproximadamente 0.08 gramos a 0.1 gramos de fenitoína sódica y aproximadamente 0.04 gramos a 0.05 gramos de baclofeno. El paciente aplicó la crema de la invención 3 veces al día. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 2 meses. Se pretende que el paciente continúe utilizando la crema de la invención, de forma crónica, durante toda su vida, es decir, por el resto de su vida. La fenitoína sódica y el baclofeno se tamizaron

utilizando un tamiz de malla 40, en el método para preparar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención.

Caso 7. Dolor neuropático después del síndrome de Guillain-Barré (crema de baclofeno al 5 % y fenitoína al 5 %)

- 5 Un hombre de 63 años sufrió el síndrome de Guillain-Barré en 1980. Se recuperó con secuelas menores: entumecimiento de los pies, reducción de las expresiones faciales y disminución de la función motora de la mano izquierda. En 2011 experimentó un dolor punzante en el dedo gordo del pie izquierdo (puntuación media de dolor de 8.5 en la NRS), especialmente durante la noche después de quitarse los zapatos, lo que le impedía dormir. La pregabalina oral tuvo un efecto reductor del dolor, aunque experimentó efectos secundarios molestos: ansiedad y depresión. La crema de baclofeno al 5 % claramente tuvo algún efecto sobre su dolor. Los primeros 10 minutos después de la aplicación el dolor se agravó para luego desaparecer por completo. Tuvo que aplicar crema de baclofeno al 5 % de 2 a 4 veces durante la noche. La administración de la composición farmacéutica de la invención que comprende como ingredientes farmacéuticos activos el co-analgésico fenitoína al 5 % en peso de la crema y el analgésico baclofeno al 5 % en peso de la crema resultó en la ausencia de agravamiento del dolor y una reducción directa del dolor tras la administración de la crema de la invención. La mayoría de las noches el paciente podría reducir los tiempos de aplicación de la composición farmacéutica tópica de la invención a sólo una. Su calidad de sueño mejoró considerablemente.

- La composición farmacéutica de la invención que contiene 5 % de fenitoína y 5 % de baclofeno en peso de la crema en una crema tópica, consistía además en el potenciador de la penetración en la piel alcohol cetosteárilico (6.3 % en peso de la crema). El paciente se aplicó 0.2 FTU en el dedo gordo del pie izquierdo durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.1 gramos de crema, por lo que contiene entre aproximadamente 5 mg miligramos de fenitoína y aproximadamente 5 miligramos de baclofeno. El paciente aplicó la crema de la invención principalmente una vez por noche. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 5 meses. Se pretende que el paciente continúe utilizando la crema de la invención, de forma crónica, durante toda su vida, es decir, por el resto de su vida. La fenitoína y/o el baclofeno se tamizaron utilizando un tamiz de malla 40, en el método para preparar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención.

Caso 8. Dolor neuropático debido a lesión parcial de la médula espinal (crema de baclofeno al 5 %/amitriptilina al 10 % y fenitoína al 5 %)

- 30 Un hombre de 61 años tiene una lesión parcial de la médula espinal a nivel de C5/C6 debido a un accidente de motocicleta en 2002. Desde su accidente sufre dolores crónicos en varias zonas: dolor ardiente y sordo en el lado izquierdo de la espalda, dolor punzante en la zona de distribución C7 del brazo izquierdo y hormigueo en los pies. Califica su dolor promedio con un 9 en el NRS. Debido a los medicamentos orales, tal como pregabalina y gabapentina, experimentó demasiados efectos secundarios. El dolor ardiente y sordo en la espalda y el hormigueo en los pies podrían disminuirse con crema de baclofeno al 5 % de 9 a 6 en el NRS. El dolor punzante en el área de distribución C7 del brazo reaccionó a la crema de amitriptilina al 10 % con una reducción equivalente de 9 a 6 en la escala NRS. El inicio del efecto de ambos analgésicos tópicos se produjo a los 15 minutos y el efecto duró 2.5 horas. La adición de fenitoína al 5 % a ambas cremas analgésicas tópicas resultó en una reducción más pronunciada del dolor. La crema de fenitoína al 5 % y baclofeno al 5 % redujeron el ardor y el dolor sordo de 9 a 4 en la escala NRS, y el hormigueo de 9 a 2 en la escala NRS. La crema de fenitoína al 5 % y amitriptilina al 10 % redujeron el dolor punzante de 9 a 3 en la escala NRS. Además, el inicio del efecto fue más rápido: 5 minutos. Finalmente, la duración del efecto se duplicó: 5 horas.

- La composición farmacéutica de la invención que contiene 5 % de fenitoína sódica y 5 % de baclofeno en peso de la crema en una crema tópica, consistía además en el potenciador de la penetración en la piel decylis oleas (18 % en peso de la crema). El paciente aplicó 0.8 FTU en cada pie y aproximadamente 0.5 FTU en el lado izquierdo de la espalda durante cada administración, es decir en total aproximadamente 1.1 gramos a 1.3 gramos de crema, conteniendo así entre 55 miligramos a 65 miligramos de fenitoína sódica y aproximadamente 55 miligramos a 65 miligramos de baclofeno.

- La composición farmacéutica de la invención que contiene 5 % de fenitoína sódica y 10 % de amitriptilina en peso de la crema en una crema tópica, consistía además en el potenciador de la penetración en la piel decylis oleas (17 % en peso de la crema). El paciente aplicó 0.5 FTU en el área de distribución C7 de su brazo izquierdo durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.3 gramos de crema, por lo que contiene entre aproximadamente 15 miligramos de fenitoína sódica y aproximadamente 30 miligramos de amitriptilina.

- El paciente se aplicó ambas cremas analgésicas de la invención 4 veces al día. El paciente aplicó ambas cremas analgésicas de la invención durante un periodo de 5 meses. Se pretende que el paciente continúe utilizando la crema de la invención, de forma crónica, durante toda su vida, es decir, por el resto de su vida. La fenitoína y/o el baclofeno se tamizaron utilizando un tamiz de malla 40, en el método para preparar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención.

Caso 9. Polineuropatía inducida por quimioterapia (crema de amitriptilina al 10 % y fenitoína al 5 %)

Un hombre de 48 años con leucemia aguda fue tratado con Mitroxantrona y Etopósido en julio de 2014. La quimioterapia provocó síndrome mano-pie (enrojecimiento y edema), con dolor neuropático en los pies. Describió su dolor como ardor, hormigueo y sensaciones como alfileres y agujas, y calificó su dolor con un 8.5 en el NRS en noviembre de 2015. El examen físico reveló hipoestesia al pinchazo y al tacto y alodinia. El dolor fue diagnosticado como dolor neuropático debido a la quimioterapia. La crema de amitriptilina al 10 % redujo considerablemente el dolor, de 8.5 a 0, con un inicio de efecto de 8 minutos después de la aplicación. Una desventaja de la crema de amitriptilina al 10 % fue que el dolor neuropático reapareció después de 1 a 1.5 horas. En octubre de 2016 calificó su dolor neuropático con un 6 en la NRS y recibió crema de fenitoína al 5 %, lo que también resultó en la desaparición completa del dolor neuropático, aunque durante un período de tiempo más largo: 3.5 horas, con un inicio de efecto a los 15 minutos de la aplicación. La combinación de fenitoína al 5 % y amitriptilina al 10 % produjo una desaparición completa del dolor, con un efecto sorprendentemente prolongado de 8 horas en total y un periodo de tiempo sorprendentemente corto para el inicio del efecto, ya después de 3 minutos. La adición de fenitoína al 10 % a amitriptilina al 10 % prolongó aún más la duración del alivio del dolor: un período de tiempo sorprendentemente largo de 10 horas. Pudo volver a dormir toda la noche sin ser molestado.

La composición farmacéutica de la invención que contiene 5 % de fenitoína y 10 % de amitriptilina HCl en peso de la crema en una crema tópica, consistía además en el potenciador de la penetración en la piel decylis oleas (17 % en peso de la crema). El paciente aplicó 0.8 FTU en cada pie durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.8 gramos a 1 gramo de crema, conteniendo así entre aproximadamente 0.04 gramos a 0.05 gramos de fenitoína y aproximadamente 0.08 gramos a 0.1 gramos de amitriptilina HCl. El paciente aplicó la crema de la invención 2 veces al día. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 2 meses.

La composición farmacéutica de la invención que contiene 10 % de fenitoína y 10 % de amitriptilina HCl en peso de la crema en una crema tópica, consistía además en el potenciador de la penetración en la piel decylis oleas (16 % en peso de la crema). El paciente aplicó 0.8 FTU en cada pie durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.8 gramos a 1.0 gramos de crema, conteniendo así entre aproximadamente 0.08 gramos a 0.1 gramos de fenitoína y aproximadamente 0.08 gramos a 0.1 gramos de amitriptilina HCl. El paciente aplicó la crema de la invención 1 a 2 veces al día. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 1 mes.

Se pretende que el paciente continúe utilizando la crema de la invención, de forma crónica, durante toda su vida, es decir por el resto de su vida. La fenitoína y la de amitriptilina HCl se tamizaron utilizando un tamiz de malla 40, en el método para preparar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención.

Caso 10 Polineuropatía axonal idiopática crónica (loperamida al 5 % y fenitoína al 10 %)

Un hombre de 63 años sufre desde 2013 dolor neuropático debido a una polineuropatía axonal idiopática crónica. Se quejó de dolor en ambos pies caracterizado por ardor, hormigueo, alfileres y agujas y entumecimiento. Calificó su dolor con un 7 en la NRS, a pesar de su medicación para el dolor: amitriptilina 25 mg una vez al día y oxicodona 10 mg dos veces al día. La pregabalina no tuvo ningún efecto. El examen físico reveló pérdida del sentido vibratorio hasta las rodillas, ausencia de reflejos aquileas, pérdida de la sensibilidad térmica hasta 20 cm por debajo de las rodillas, hipoestesia al pinchazo y al tacto y alodinia. La crema de baclofeno al 5 % y la crema de amitriptilina al 10 % podrían reducir su dolor de 7 a 5 en la escala NRS. La loperamida al 5 % pudo reducir su dolor por completo, aunque el efecto analgésico duró sólo aproximadamente 2.5 horas. El inicio del efecto se produjo a los 30 minutos. La adición de fenitoína al 10 % a la crema de loperamida al 5 % podría prolongar el efecto analgésico a 4.5 horas. Podría reducir su oxicodona a 10 mg una vez al día.

La composición farmacéutica de la invención que contiene 10 % de fenitoína y 5 % de loperamida HCl en peso de la crema en una crema tópica, consistía además en el potenciador de la penetración en la piel decylis oleas (17 % en peso de la crema). El paciente aplicó 0.8 FTU en cada pie durante cada administración, es decir en total aproximadamente 0.8 gramos a 1.0 gramos de crema, conteniendo así entre aproximadamente 0.08 gramos a 0.1 gramos de fenitoína y aproximadamente 0.04 gramos a 0.05 gramos de loperamida HCl. El paciente aplicó la crema de la invención 1 a 2 veces al día. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 1 mes. Se pretende que el paciente continúe utilizando la crema de la invención, de forma crónica, durante toda su vida, es decir, por el resto de su vida. La fenitoína y la loperamida HCl se tamizaron utilizando un tamiz de malla 40, en el método para preparar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la invención.

Ninguno de los pacientes descritos anteriormente de los casos 1 a 10 reportaron efectos secundarios locales o sistémicos al administrar las composiciones farmacéuticas de la invención.

Caso 11. Comparación de las combinaciones de ketamina al 10 % con fenitoína al 5 % y amitriptilina al 10 % con fenitoína al 5 %

Un hombre de 65 años sufría desde 1997 hormigueo, alfileres y agujas y ardor debido a una polineuropatía axonal idiopática crónica (CIAP) (diagnosticada en 2014). Calificó el dolor con un 7 a 8 en el NRS. El examen físico reveló ausencia de reflejos rotuliano y aquileo y discriminación calor-frío interrumpida hasta las rodillas. Al momento de probar las cremas analgésicas, su dolor fue puntuado con un 6 en la escala NRS. En el pie izquierdo y a simple ciego se aplicó la combinación de fenitoína al 5 % con ketamina al 10 % crema, en el pie derecho se aplicó la combinación de fenitoína al 5 % con amitriptilina al 10 %. Después de 4 minutos el paciente notó el inicio del efecto de ambas cremas. La combinación de fenitoína al 5 % con ketamina al 10 % empeoró el dolor y le dio un puntaje de 7 en la NRS. Sin embargo, la combinación de fenitoína al 5 % con amitriptilina al 10 % redujo el dolor a una puntuación de 4 en la NRS. Así, este ensayo simple ciego demostró la superioridad de la combinación de fenitoína al 5 % con amitriptilina al 10 % sobre la crema de fenitoína al 5 % con ketamina al 10 %. Por ello, posteriormente se le prescribió al paciente la combinación superior de fenitoína al 5 % con amitriptilina al 10 %.

Caso 12. Comparación de varias combinaciones que muestran superioridad de fenitoína al 5 % con amitriptilina al 10 %

Una mujer de 70 años sufría desde 2012 dolores en las partes delanteras de los pies, debido a CIAP. La paciente calificó el dolor con un 6 en la NRS y caracterizó el dolor como hormigueo y entumecimiento en la misma zona. El examen físico reveló ausencia de reflejos aquileas, hipoestesia al tacto hasta 10 cm por encima de los tobillos, presencia de alodinia y discriminación calor-frío alterada hasta 10 cm por encima de los tobillos. En el pie izquierdo y a simple ciego se aplicó lidocaína al 3 % y en el pie derecho la combinación de fenitoína al 5 % con lidocaína al 3 %. Después de 30 minutos no se notó ningún efecto. El paciente retiró las cremas de ambos pies con agua tibia y jabón. Luego se realizó una segunda prueba de respuesta simple ciego. En el pie izquierdo se aplicó la combinación de fenitoína al 5 % con amitriptilina al 10 % y en el pie derecho se aplicó la combinación de fenitoína al 5 % con ketamina al 10 % crema. A los 20 minutos el paciente sintió una reducción del dolor en el pie izquierdo en donde se aplicó fenitoína al 5 % con amitriptilina al 10 % (de 6 a 5 en la NRS), aunque no se notó ninguna reducción del dolor en el pie derecho. Este caso demuestra la superioridad de la combinación de fenitoína al 5 % con crema de amitriptilina al 10 % sobre la combinación de fenitoína al 5 % con crema de ketamina al 10 % y la superioridad de la combinación de fenitoína al 5 % con crema de amitriptilina al 10 % sobre la crema de lidocaína al 3 % con o sin fenitoína al 5 %.

Composición ejemplar 1: crema de amitriptilina al 10 %/fenitoína sódica al 5 % (100 gramos) (véase la Tabla 1)

Tabla 1	
amitriptilina HCl	10 g
Fenitoína sódica	5 g
Cera cetomacrogolis emulsificans	13 g
Decylis oleas	17 g
Sorbitol 70 % cristalizable	3.33 g
Ácido ascórbico	0.17 g
Ácido cítrico monohidrato	0.13 g
Agua purificada	51.3 g
	añadir hasta 100 g

Preparación de una composición farmacéutica de la invención que contiene como ingredientes farmacéuticos activos el primer co-analgésico fenitoína sódica y el al menos un (co-)analgésico adicional amitriptilina.

Todos los compuestos se pesan con precisión utilizando cualquier balanza aprobada. La cantidad de agua necesaria para una crema tópica de la invención se mide utilizando cualquier cilindro graduado aprobado o cualquier balanza aprobada. Los ingredientes farmacéuticos activos (amitriptilina HCl y fenitoína sódica) se filtran primero a través de un tamiz de malla fina de 40 mallas en un mortero de vidrio. Los compuestos solubles en aceite se mezclan primero en un recipiente de acero inoxidable de un dispositivo de dirección (fase A); cera cetomacrogolis emulsificans y decylis oleas. La fase A se calienta hasta el punto de fusión de las sustancias,

normalmente 70 °C hasta 95 °C. Los compuestos solubles en agua de la crema base (ácido ascórbico y sorbitol 70 % cristalizables) se mezclan en otro recipiente y se añade agua hirviendo (fase B). Cuando ambas fases se han enfriado a unos 70 °C, se vierte lentamente la fase B en la fase A y se enfría mientras se agita hasta que alcanza la temperatura ambiente. Luego se agregan los compuestos activos amitriptilina HCl y fenitoína sódica a la mezcla mientras se agita durante 10 minutos con un homogeneizador de alto cizallamiento. El pH se puede ajustar, por ejemplo, con ácido cítrico monohidrato a un pH entre 4 y 7, o se puede utilizar cualquier otro ácido adecuado para ajustar el pH. Las composiciones se envasan luego en tubos de aluminio de 30 gramos, por ejemplo, y se almacenan de acuerdo con métodos bien conocidos.

Composición ejemplar 2: crema de baclofeno al 5 %/fenitoína sódica al 5 % (100 gramos) (véase la tabla 2)

Tabla 2	
Baclofeno	5 g
Fenitoína sódica	5 g
Parafina líquida	5.3 g
Ceteareth-20	1.5 g
Vaselina blanca	13.4 g
alcohol cetoestearílico	6.3 g
Fosfato dihidrógeno de sodio deshidratado	0.3 g
Ácido ascórbico 1.5 %	0.15 g
Hidróxido de sodio	0.05 g
Ácido cítrico monohidrato	0.13 g
Agua purificada	62.87 gramos: añadir hasta 100 gramos

Composición ejemplar 3: crema de amitriptilina al 10 %/fenitoína al 10 % (100 gramos) (Ver Tabla 3)

Tabla 3	
Amitriptilina HCl	10 g
Fenitoína	10 g
Cera cetomacrogolis emulsificans	12 g
Decylis oleas	16 g
Sorbitol 70 % cristalizables	3.2 g
Ácido ascórbico	0.2 g
Agua purificada	58.6 g / añadir a 100 g

Composición ejemplar 4: crema de baclofeno al 5 % / fenitoína al 5 % (100 gramos) (véase la tabla 4)

Tabla 4	
Baclofeno	5 g
Fenitoína	5 g
Cera cetomacrogolis emulsificans	13.5 g

ES 3 021 876 T3

Decylis oleas	18 g
Sorbitol 70 % cristalizable	3.6 g
Ácido ascórbico	0.2 g
Agua purificada	54.7 g / añadir a 100 g

Composición ejemplar 5: crema de clonidina al 0.2 %/fenitoína sódica al 5 % (100 gramos) (véase la Tabla 5)

Tabla 5	
Clonidina	0.2 g
Fenitoína sódica	5 g
Parafina líquida	5.7 g
Ceteareth-20	1.7 g
Vaselina blanca	14.2 g
alcohol cetoestearílico	6.8 g
Fosfato dihidrógeno de sodio deshidratado	0.3 g
Ácido ascórbico	0.15 g
Hidróxido de sodio	0.05 g
Ácido cítrico monohidrato	0.13 g
Agua purificada	65.77 gramos: añadir hasta 100 gramos

5 **Composición ejemplar 6: crema de ketamina al 10 % / fenitoína sódica al 10 % (100 gramos)** (Ver Tabla 6)

Tabla 6	
Ketamina	10 g
Fenitoína sódica	10 g
Cera cetomacrogolis emulsificans	12 g
Decylis oleas	16 g
Sorbitol 70 % cristalizable	3.2 g
Ácido ascórbico	0.2 g
Ácido cítrico monohidrato	0.13 g
Agua purificada	48.47 g / añadir a 100 g

Composición ejemplar 7: crema de loperamida HCl al 5 % / fenitoína al 5 % (100 gramos) (véase la tabla 7)

Tabla 7	
loperamida HCl	5 g
Fenitoína	5 g
Cera cetomacrogolis emulsificans	13.5 g
Decylis oleas	18 g
Sorbitol 70 % cristalizable	3.6 g
Ácido ascórbico	0.2 g
Agua purificada	54.7 g / añadir a 100 g

Composición ejemplar 8: crema de loperamida HCl al 5 % / fenitoína al 10 % (100 gramos) (véase la tabla 8)

Tabla 8	
loperamida HCl	5 g
Fenitoína	10 g
Cera cetomacrogolis emulsificans	12.8 g
Decylis oleas	17 g
Sorbitol 70 % cristalizable	3.4 g
Ácido ascórbico	0.2 g
Agua purificada	51.6 g / añadir a 100 g

- 5 **Composición ejemplar 9: gel de baclofeno al 5 %/fenitoína al 5 % (100 gramos) sin potenciador de la penetración cutánea** (véase la tabla 9)

Tabla 9. Fenitoína al 5 % con baclofeno al 5 % en peso en gel (100 gramos)	
Fenitoína	5 g
Baclofeno	5 g
Carbómero 974P	0.9 g
edetato disódico	0.09 g
Propilenglicol	9 g
Trometamol	0.9 g
Agua purificada	79.11 g

Composición ejemplar 10: amitriptilina 10 % / fenitoína 5 % petrolato (100 gramos) sin potenciador de la penetración cutánea (véase la tabla 10)

Tabla 10. Fenitoína al 5 % con amitriptilina en petrolato al 10 % en peso (100 gramos)	
Fenitoína	5 g
Amitriptilina HCL	10 g
Petrolato	85 g

Ejemplo

5 Estudio comparativo con respecto a una composición farmacéutica que comprende un primer co-analgésico y al menos un (co-)analgésico adicional como ingrediente farmacéutico activo, en donde el primer co-analgésico es fenitoína, o fenitoína sódica, de acuerdo con la invención.

Se prepararon dos cremas de acuerdo con el método de la invención. Ver para las cremas, Caso 1-12, más arriba.

10 En la crema-1, la composición farmacéutica comprende fenitoína y al menos un (co-)analgésico adicional como ingrediente farmacéutico activo y el pH de la composición es de aproximadamente 5, de acuerdo con la invención.

En la crema-2, la composición farmacéutica comprende fenitoína sódica y al menos un (co-)analgésico adicional como ingrediente farmacéutico activo y el pH de la composición es de aproximadamente 11, de acuerdo con la invención.

15 Los pacientes que recibieron la crema-1 o la crema-2 informaron resultados beneficiosos similares o iguales con respecto a la reducción del dolor neuropático periférico. Además, el inicio del efecto beneficioso y la duración del mismo fueron los mismos o similares para ambas cremas.

Los pacientes no informaron ningún efecto secundario con respecto a la piel en contacto con la crema-1 o la crema-2 tras la aplicación de las cremas de la invención.

Aspectos de los compuestos de moléculas pequeñas

20 En la Tabla 11 se enumeran algunos compuestos que penetran la piel.

Tabla 11: Compuestos de moléculas pequeñas capaces de penetrar la piel.

Compuesto activo	Dalton	Registro P
Fenitoína	252	2.5
Amitriptilina	277	4.9
Ketamina	238	2.9
Baclofeno	214	1.3
Clonidina	230	1.6
Loperamida	477	5.5
Lidocaína	234	2.6
Dinitrato de isosorbida	236	1.3

Ejemplo: Composiciones farmacéuticas que comprenden fenitoína y que comprenden un potenciador de la penetración cutánea.

25 Caso aa. Dolor neuropático diabético

Un hombre de 69 años de edad, sufría desde 2007 de dolor neuropático periférico en ambos pies anteriores debido a diabetes mellitus tipo 2. Calificó su dolor promedio como 9 en la escala de calificación numérica de 11 puntos (NRS). Su dolor se caracterizaba por ardor, descargas eléctricas, hormigueo, alfileres y agujas, alodinia a caricias suaves y en la mano había adormecimiento (anestesia dolorosa). La alodinia en el pie izquierdo le molestaba especialmente durante la noche y puntuó este síntoma con un 10 en la escala NRS. La pregabalina 75 mg dos veces al día no tuvo ningún efecto. Se le administró al paciente una crema compuesta de ketamina al 10 % en peso. El resultado fue una reducción de la alodinia a 3 en el NRS. La reducción del dolor duró 6 horas, después de las cuales se despertó y tuvo que aplicarse nuevamente la crema de ketamina. Después de la aplicación de crema de fenitoína al 5 % en peso, el paciente ya no experimentó alodinia durante la noche (0 en la escala NRS). El dolor se redujo dentro de los 30 minutos posteriores a la aplicación y duró al menos 12 horas.

La composición farmacéutica que contiene 5 % en peso de fenitoína sódica en una crema tópica consistía además en el potenciador de la penetración en la piel alcohol cetosteárilico (6.9 % en peso de la crema). El pH de la composición farmacéutica fue de 11.3. El paciente aplicó 0.5 FTU en cada antepié durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.5 gramos a 0.6 gramos de crema, por lo que contiene entre aproximadamente 0.025 gramos y 0.03 gramos de fenitoína sódica. El paciente aplicó la crema 2 veces al día. El paciente aplicó la crema durante un período de 3 meses.

Caso bb. Dolor neuropático diabético

Un hombre de 61 años, que desde 2007 padecía diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo, fue tratado con metformina 500 mg tres veces al día y Thyrax, así como con 1000 UI de vitamina D. El paciente tenía dolor en ambos pies y obtuvo una puntuación de 8 en la NRS. Su calidad de sueño se vio muy alterada debido al dolor neuropático. Las características del dolor neuropático eran sensación de ardor, electricidad, hormigueo y pinchazo.

El tratamiento se inició con crema de fenitoína al 5 % en peso, consiguiendo por primera vez en años ausencia de dolor durante la noche. El paciente necesitó aplicar la crema 3 veces en 24 horas para obtener analgesia suficiente y los efectos analgésicos comenzaron 1 hora después de la aplicación. La crema redujo el dolor en 50 % hasta un valor medio de 4 en la escala NRS. El dolor se estabilizó durante semanas y su calidad de vida mejoró mucho.

La composición farmacéutica que contiene 5 % en peso de fenitoína sódica en una crema tópica consistía además en el potenciador de la penetración en la piel alcohol cetosteárilico (6.9 % en peso de la crema). El pH de la composición farmacéutica fue de 11.3. El paciente aplicó 0.8 FTU en cada pie durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.8 gramos a 1.0 gramos de crema, por lo que contiene entre aproximadamente 0.04 gramos y 0.05 gramos de fenitoína sódica. El paciente aplicó la crema 3 veces al día. El paciente aplicó la crema durante un período de 4 meses.

Ejemplo: Composiciones farmacéuticas que comprenden fenitoína y sin comprender un potenciador de la penetración cutánea

Se demuestra la eficacia y eficiencia con respecto al tratamiento del dolor neuropático periférico para dos composiciones farmacéuticas que comprenden fenitoína, en donde dichas dos composiciones no comprenden ningún potenciador de la penetración cutánea. Composición y efectos clínicos de dos formulaciones: 10 % de fenitoína en peso de la composición farmacéutica, en petrolato, y 10 % de fenitoína en peso de la composición farmacéutica, en gel de carbómero.

Para preparar 100 gramos de una formulación de petrolato con fenitoína al 10 % (Tabla 12): agregue 10 g de polvo de fenitoína a 30 g de petrolato y mezcle. Calentar la mezcla hasta el punto de fusión del petrolato (alrededor de 50 °C) para facilitar la mezcla. Mezclar hasta que no queden granos. La concentración de fenitoína en la pasta homogénea después de la primera ronda de mezcla es del 40 % de fenitoína en peso de la composición. A continuación, se añaden otros 70 g de petrolato, se calienta hasta el punto de fusión y se vuelve a mezclar hasta conseguir una sustancia homogénea. Deje que la sustancia se enfríe mientras agita. El resultado fue una formulación blanca homogénea, con buenas propiedades de untabilidad y que indujo los efectos clínicos deseados, como se describe a continuación para el Caso cc.

Para elaborar el gel de fenitoína al 10 % (Tabla 13), los inventores aplicaron el siguiente protocolo para preparar una composición farmacéutica sin potenciador de la penetración en la piel: mezclar en un recipiente carbómero 974P, edetato disódico y trometamol (mezcla en polvo). Mezclar en otro recipiente agua purificada con propilenglicol. Dispersar la mezcla en polvo en la mezcla líquida de agua purificada/propilenglicol. Dejar reposar el tiempo de hinchamiento durante 15 minutos. Añadir polvo de fenitoína. Mezclar todos los ingredientes.

Caso cc. CIAP

Un hombre de 73 años sufría de CIAP con quejas de dolor ardiente en la parte inferior de las piernas, especialmente en los pies. La puntuación media del dolor, caracterizado por ardor y hormigueo, fue de 7 a 8 en la NRS. El dolor se agravó al sentarse y acostarse en la cama.

Durante la consulta, experimentó ardor en los pies y calificó su dolor como 3 en la NRS. Se realizó una prueba de respuesta placebo simple ciego. En el pie derecho se aplicó crema placebo (1 FTU) y en el pie izquierdo se aplicó petrolato de fenitoína al 10 % (1 FTU) como se describe anteriormente (Tabla 12). La información proporcionada por el médico fue: "Una formulación tópica puede ayudar a aliviar su sufrimiento sin saber exactamente cómo funciona. La otra formulación tópica que me gustaría ofrecerle para probar en el otro pie, el mecanismo de acción es más claro. Después de 30 minutos regresaré para evaluar el efecto de ambas formulaciones tópicas".

Después de 2 minutos se observó el efecto analgésico de petrolato de fenitoína al 10 %. Calificó el dolor en su pie izquierdo como 0.5 en el NRS y el pie derecho (placebo) como 2.5 en el NRS. Claramente, el petrolato de

- fenitoína al 10 % tuvo una reducción del dolor más pronunciada de 2.5 puntos en la NRS en comparación con el placebo, que solo condujo a una reducción del dolor de 0.5 puntos en la NRS. Posteriormente se aplicó crema de fenitoína al 10 % que comprende un potenciador de la penetración en la piel en el pie derecho (en donde previamente se había aplicado placebo) en la prueba de respuesta previa. A los 2 minutos se hizo evidente el inicio de la reducción del dolor y cuando el médico regresó después de 20 minutos el paciente informó una reducción del dolor de 2.5 puntos en el NRS. Claramente, el petrolato de fenitoína al 10 % y la crema de fenitoína al 10 % con un potenciador de la penetración tuvieron efectos comparables en cuanto al inicio de acción y el mismo efecto analgésico. La duración del efecto analgésico también fue comparable para ambas composiciones: 5 a 6 horas.
- La composición farmacéutica que contenía 10 % en peso de fenitoína en petrolato estaba libre de cualquier potenciador de la penetración en la piel. El paciente aplicó 2 FTU en ambos pies durante cada administración, es decir, aproximadamente 1 gramo a 1.2 gramos de analgésico tópico, que contenía entre aproximadamente 0.1 gramos a 0.12 gramos de fenitoína. Se pretende que el paciente continúe utilizando la formulación analgésica, con la instrucción de aplicar el analgésico tópico hasta 4 veces al día.
- Estos resultados muestran que la presencia de cualquier potenciador de la penetración cutánea en la composición farmacéutica que comprende fenitoína no es un requisito para que dicha composición farmacéutica induzca un efecto beneficioso en el paciente con respecto a la reducción del dolor neuropático periférico.
- Caso dd. CIPN
- Un hombre de 72 años sufría desde junio de 2017 de CIPN, con dolor neuropático en ambos pies debido al tratamiento con oxaliplatino de un carcinoma de colon. Calificó su dolor como 8 en la NRS, y el dolor se caracterizó como: descargas eléctricas, hormigueo, agujas y entumecimiento en la misma zona. Al examen físico se observó ausencia de sensibilidad vibratoria hasta las rodillas, ausencia de reflejos rotuliano y aquileo, hipoestesia al pinchazo y alodinia en ambos pies. También se vio alterada la discriminación entre calor y frío en ambos pies.
- Se realizó una prueba de respuesta placebo simple ciego. En el pie izquierdo se aplicó crema placebo (1 FTU) y en el pie derecho gel de fenitoína al 10 % (1 FTU). El gel de fenitoína al 10 % fue el gel descrito anteriormente (Tabla 13). La instrucción dada por el médico fue: "Una formulación tópica puede ayudar a aliviar su sufrimiento sin saber exactamente cómo funciona. La otra formulación tópica que me gustaría ofrecerle para probar en el otro pie, el mecanismo de acción es más claro. Después de 30 minutos regresaré para evaluar el efecto de ambas formulaciones tópicas".
- Después de 15 minutos se observó el efecto analgésico del gel de fenitoína al 10 % sin potenciador de la penetración cutánea. El dolor en el área en donde se aplicó el gel de fenitoína al 10 % se redujo de 8 a 5.5 en la NRS, y el dolor en el área en donde se aplicó la crema placebo se redujo de 8 a 7 en la NRS. Así, el gel de fenitoína al 10 % produjo claramente una reducción del dolor en el dolor neuropático.
- Estos resultados muestran que la presencia de cualquier potenciador de la penetración cutánea en la composición farmacéutica de la invención no es un requisito para que dicha composición farmacéutica induzca un efecto beneficioso en el paciente respecto a la reducción del dolor neuropático periférico.
- La composición farmacéutica que contiene 10 % en peso de fenitoína en el gel tópico sin ningún potenciador de la penetración en la piel fue aplicada por el paciente como 2 FTU en ambos pies durante cada administración, es decir, aproximadamente 1 gramo a 1.2 gramos del gel, conteniendo así entre aproximadamente 0.1 gramos a 0.12 gramos de fenitoína. Se pretende que el paciente continúe utilizando el gel durante toda su vida, es decir por el resto de su vida con la instrucción de aplicar el analgésico tópico hasta 6 veces al día.
- Constituyentes y sus cantidades en dos composiciones farmacéuticas ejemplares que comprenden fenitoína en las que no se incluyen potenciadores de la penetración cutánea en la composición, composiciones que son eficientes y eficaces para reducir el dolor neuropático periférico cuando se administran tópicamente en la piel de los pacientes.
- Las composiciones farmacéuticas de la Tabla 12 y la Tabla 13 se relacionan con el Caso cc y el Caso dd, respectivamente, descritos en detalle aquí arriba.

Tabla 12. fenitoína al 10 % en peso de petrolato (100 gramos)	
Fenitoína	10 g
Petrolato	90 g

Tabla 13. gel de fenitoína al 10 % en peso (100 gramos)	
Fenitoína	10 g
Carbómero 974P	0.9 g
edetato disódico	0.09 g
Propilenglicol	9 g
Trometamol	0.9 g
Agua purificada	79.11 g

Resumen de resultados del Caso aa, bb, cc, dd

En la Tabla 14 a continuación, se proporciona un resumen de la eficacia de las composiciones farmacéuticas que comprenden fenitoína y que comprenden o no además uno o más potenciadores de la penetración en la piel, dichas composiciones administradas tópicamente sobre la piel de pacientes humanos que padecen dolor neuropático periférico.

5

Tabla 14: Resultados del tratamiento de pacientes con dolor neuropático periférico con composiciones farmacéuticas que comprenden fenitoína - Caso aa, bb, cc, dd				
Caso	Composición farmacéutica	Inicio de la reducción del dolor después de la administración.	Grado de reducción del dolor en la escala NRS	Duración de la reducción del dolor
aa	Crema de fenitoína al 5% en peso/potenciador de la penetración cutánea	30 minutos	De 3 a 0	Al menos 12 horas
bb	Crema de fenitoína al 5% en peso/potenciador de la penetración cutánea	1 hora	De 8 a 4	Aproximadamente 8 horas
cc	Composición de fenitoína al 10 % en peso sin potenciador de la penetración cutánea	2 minutos	De 3 a 0.5	5 a 6 horas
dd	Gel de fenitoína al 10 % en peso sin potenciador de la penetración cutánea	15 minutos	De 8 a 5.5	Aproximadamente 4 horas

Referencias

- 10 Babaei S, Ghanbarzadeh S, Adib ZM, Kouhsoltani M, Davaran S, Hamishehkar H. Enhanced skin penetration of lidocaine through encapsulation into nanoethosomes and nanostructured lipid carriers: a comparative study. *Pharmazie*. 2016; 71(5):247-51.
- Bailey DN. Percutaneous absorption of tricyclic antidepressants: amitriptyline, nortriptyline, imipramine, and desipramine. *J Anal Toxicol*. 1990;14(4):217-218.
- 15 Baron, R., G. Hans & A. H. Dickenson (2013) Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol*, 74, 630-6.
- Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol*. 2000;9(3):165-9.

- Derry, S., P. J. Wiffen, R. A. Moore & J. Quinlan (2014) Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, Cd010958.
- 5 Finnerup, N. B., N. Attal, S. Haroutounian, E. McNicol, R. Baron, R. H. Dworkin, I. Gilron, M. Haanpaa, P. Hansson, T. S. Jensen, P. R. Kamerman, K. Lund, A. Moore, S. N. Raja, A. S. Rice, M. Rowbotham, E. Sena, P. Siddall, B. H. Smith & M. Wallace (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 14, 162-73.
- Gharibian, D., J. K. Polzin & J. P. Rho (2013) Compliance and persistence of antidepressants versus anticonvulsants in patients with neuropathic pain during the first year of therapy. *Clin J Pain*, 29, 377-81.
- 10 Glinn, M.A., A. J. Lickteig, L. Weber, S. Recer, M. Salske, A. Harvey, B. Rappold, J. Stensland & P. Bell (2017) Urinary Concentrations of Topically Administered Pain Medications. *J Anal Toxicol*. 41, 127-133.
- Hearn, L., R. A. Moore, S. Derry, P. J. Wiffen & T. Phillips (2014) Desipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, Cd011003.
- Jay, G. W. & R. L. Barkin (2014) Neuropathic pain: etiology, pathophysiology, mechanisms, and evaluations. *Dis Mon*, 60, 6-47.
- 15 Jensen, T. S. (2002) Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain*, 6 Suppl A, 61-8.
- Keppel Hesselink, J. M. & D. J. Kopsky (2013) Treatment of chronic regional pain syndrome type 1 with palmitoylethanolamide and topical ketamine cream: modulation of nonneuronal cells. *J Pain Res*, 6, 239-45.
- 20 Keskin G. et al. Doxepin incorporated into a dermatologic cream: an assessment of both doxepin antipruritic action and doxepin action as an inhibitor of papules, in allergen and histamine-caused pruritus. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999;27(5):265-70.
- Korinth G, Wellner T, Schaller KH, Drexler H. Potential of the octanol-water partition coefficient (logP) to predict the dermal penetration behaviour of amphiphilic compounds in aqueous solutions. *Toxicol Lett*. 2012;215(1):49-53.
- 25 L. Lund G. Alvan A. Berlin B. Alexanderson. Pharmacokinetics of single and multiple doses of phenytoin in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* March 1974, Volume 7, Issue 2, pp 81-86
- McQuay, H., D. Carroll, A. R. Jadad, P. Wiffen & A. Moore (1995) Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *Bmj*, 311, 1047-52.
- 30 Moore, R. A., P. J. Wiffen, S. Derry, T. Toelle & A. S. Rice (2014) Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, Cd007938.
- Petersen B1, Rovati S. Diclofenac epolamine (Flector) patch: evidence for topical activity. *Clin Drug Investig*. 2009;29(1):1-9.
- Tse S. et al. Skin permeability and pharmacokinetics of diclofenac epolamine administered by dermal patch in Yorkshire-Landrace pigs. *J Pain Res*. 2012;5:401-8.
- 35 Yang, M., C. Qian & Y. Liu (2015) Suboptimal Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain in the United States. *Pain Med*, 16, 2075-83.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica en donde los ingredientes farmacéuticos activos consisten en:
 - a) un primer co-analgésico seleccionado de fenitoína o un estereoisómero, y/o una sal del mismo, o cualquier combinación de los mismos;
 - 5 b) al menos un (co-)analgésico adicional; y
 - c) un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico,en donde el al menos un (co-)analgésico adicional de b) es la combinación de baclofeno y amitriptilina, o loperamida y amitriptilina, o baclofeno y loperamida, y/o una sal de los mismos, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional de b) se selecciona de amitriptilina, baclofeno, loperamida y/o una sal de los mismos.
- 10 2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los ingredientes farmacéuticos activos consisten en:
 - a) un primer co-analgésico seleccionado de fenitoína y/o una sal de la misma, o cualquier combinación de las mismas;
 - b) un (co-)analgésico adicional; y
 - 15 c) un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico,en donde el otro (co-)analgésico de b) se selecciona de amitriptilina, baclofeno y loperamida, o una sal de los mismos.
- 20 3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico es una crema, un gel, una dispersión, una emulsión, una espuma, una niebla, un enjuague bucal, una loción, un ungüento, una pomada, un aceite, un espray, un aerosol, un supositorio, una suspensión, un emplasto, un dispositivo tópico pasivo o activo para la absorción a través de la piel y las membranas mucosas.
4. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico es una crema.
- 25 5. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable para uso tópico comprende al menos un potenciador de la penetración cutánea, preferiblemente seleccionado de macrogol cetostearyl éter, alcohol cetosteárfico, decylis oleas o cualquier combinación de los mismos.
- 30 6. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento del dolor crónico.
- 35 7. Composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el dolor crónico es dolor neuropático, dolor neuropático periférico, dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor debido a espasmos musculares, dolor debido al aumento del tono muscular, dolor osteoartrítico, cefalea muscular, cefalea tensional, migraña, cefalea en racimos, dolor facial atípico, dolor referido, vulvodinia, proctodinia o combinaciones de los mismos.
8. Composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el dolor crónico es dolor neuropático periférico.
9. Composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde el dolor crónico es dolor neuropático seleccionado de neuropatía periférica causada por diabetes tipo 1 o 2, o inducida por una sustancia nociva tal como el alcohol, debido a deficiencia de vitaminas B1, B6 y/o B12, hipervitaminosis B6, hipotiroidismo, compuesto quimioterapéutico tal como paclitaxel o un derivado de taxano, vincristina o un alcaloide de la vinca, cisplatino o un derivado del platino, neuropatía inducida por fármacos, un compuesto para el tratamiento de enfermedades infecciosas tales como estreptomicina, didanosina o zalcitabina, un compuesto químicamente tóxico, neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, neuralgia intercostal, neuropatía por atrapamiento tal como el síndrome del túnel carpiano, síndrome del túnel tarsiano, síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo abdominal, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatías motoras y sensoriales hereditarias, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, dolor ciático, neuropatía sensorial idiopática crónica, condiciones de enfermedades infecciosas tales como el síndrome pospolio, AIDS o asociado al HIV, asociado a la enfermedad de Lyme, asociado al síndrome de Sjögren, neuropatía linfomatosa, neuropatía mielomatosa, neuropatía carcinomatosa, neuropatía vasculítica/isquémica y una mono y polineuropatía, síndrome de dolor regional complejo tipo I y II (distrofia simpática refleja), dolor neuropático central como neuropatía talámica, neuropatía por lesión de la médula espinal, dolor posterior a un accidente

cerebrovascular, neuropatía por esclerosis múltiple,iringomielia, un tumor de la médula espinal, dolor del miembro fantasma, síndrome genital inquieto con dolor, dolor de cicatriz posquirúrgica que incluye cirugía cardíaca y mastectomía.

- 5 10. Composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en donde la frecuencia de dosificación de la composición farmacéutica es de entre una vez cada dos días y ocho veces al día, preferiblemente seis, cinco, cuatro, tres, dos o una vez al día.
- 10 11. Composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-10, en donde la composición farmacéutica se administra durante un periodo de al menos un día, preferiblemente al menos una semana, más preferiblemente al menos un mes, lo más preferiblemente al menos un año, preferiblemente la composición farmacéutica se administra durante uno a diez años, más preferiblemente la composición farmacéutica se administra de forma crónica.
- 15 12. Composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-11, en donde el primer co-analgésico es entre 0.5 % y 20 % de fenitoína y/o fenitoína sódica, preferiblemente entre 5 % y 10 %, y en donde el al menos un (co-)analgésico adicional se selecciona de aproximadamente 5 % de baclofeno y aproximadamente 5 % de loperamida, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es la combinación de aproximadamente 5 % de baclofeno y aproximadamente 5 % de amitriptilina, o loperamida 5 % y baclofeno 5 % en peso de la composición farmacéutica.
- 20 13. Composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-12, en donde el primer co-analgésico es entre 5 % y 10 % de fenitoína y/o fenitoína sódica en peso de la composición farmacéutica, y en donde el al menos un (co-)analgésico adicional se selecciona de aproximadamente 5 % de baclofeno en peso de la composición farmacéutica y aproximadamente 5 % de loperamida en peso de la composición farmacéutica, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es la combinación de aproximadamente 5 % de baclofeno y aproximadamente 5 % de amitriptilina en peso de la composición farmacéutica, o loperamida al 5 % y baclofeno al 5 % en peso de la composición farmacéutica.
- 25 14. Composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor crónico de acuerdo con las reivindicaciones 6-12, en donde el primer co-analgésico está entre 0.5 % a 20 % de fenitoína y/o fenitoína sódica en peso de la composición farmacéutica, preferiblemente entre 5 % y 20 % en peso de la composición farmacéutica, más preferiblemente una cantidad seleccionada de 5 %, 10 % y 20 % en peso de la composición farmacéutica, y en donde el al menos un (co-)analgésico adicional se selecciona de aproximadamente 5 % de baclofeno en peso de la composición farmacéutica y aproximadamente 5 % de loperamida en peso de la composición farmacéutica, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es la combinación de aproximadamente 5 % de baclofeno y aproximadamente 5 % de amitriptilina en peso de la composición farmacéutica, preferiblemente en donde el primer co-analgésico es entre 0.5 % a 20 % de fenitoína y/o fenitoína sódica en peso de la composición farmacéutica, preferiblemente entre 5 % y 20 % en peso de la composición farmacéutica, más preferiblemente una cantidad seleccionada de 5 %, 10 % y 20 % en peso de la composición farmacéutica, y en donde el al menos un (co-)analgésico adicional se selecciona de aproximadamente 5 % de baclofeno en peso de la composición farmacéutica y aproximadamente 5 % de loperamida en peso de la composición farmacéutica, o en donde el al menos un (co-)analgésico adicional es la combinación de aproximadamente 5 % de baclofeno y aproximadamente 5 % de amitriptilina en peso de la composición farmacéutica, o loperamida 5 % y baclofeno 5 % en peso de la composición farmacéutica.
- 30
- 35
- 40

FIGURA 1

