

(11) Número de Publicação: **PT 1248613 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/415 (2009.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2000.10.18	(73) Titular(es): ARCION THERAPEUTICS, INC. 2400 BOSTON STREET SUITE 330 BALTIMORE, MD 21224 US
(30) Prioridade(s): 1999.10.26 US 427367	
(43) Data de publicação do pedido: 2002.10.16	
(45) Data e BPI da concessão: 2011.03.02 086/2011	(72) Inventor(es): ROBERT J. BORGMAN US
	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PREPARAÇÕES DE CLONIDINA**

(57) Resumo:

AS SÍNDROMES DE DOR NEUROPÁTICA PERIFÉRICA SIMPATETICAMENTE MANTIDA SÃO ALIVIADAS ATRAVÉS DA APLICAÇÃO TÓPICA, NA REGIÃO AFECTADA DE UM DOENTE COM ESSA DOR, DE UMA QUANTIDADE ANALGÉSICA DE UM GEL AQUOSO COMPREENDENDO CLONIDINA, UMA QUANTIDADE HIDROGELIFICANTE DE UM AGENTE GELIFICANTE FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E POSSUINDO UM VALOR DE PH FISIOLOGICAMENTE TOLERÁVEL. O ALÍVIO DA DOR FOI ALCANÇADO COM QUANTIDADES APLICADAS DE CLONIDINA NA GAMA DE CERCA DE 2 MILIGRAMAS POR DIA A CERCA DE 6 MILIGRAMAS POR DIA.

RESUMO

"Preparações de clonidina"

As síndromes de dor neuropática periférica simpateticamente mantida são aliviadas através da aplicação tópica, na região afectada de um doente com essa dor, de uma quantidade analgésica de um gel aquoso compreendendo clonidina, uma quantidade hidrogelificante de um agente gelificante farmaceuticamente aceitável e possuindo um valor de pH fisiologicamente tolerável. O alívio da dor foi alcançado com quantidades aplicadas de clonidina na gama de cerca de 2 miligramas por dia a cerca de 6 miligramas por dia.

DESCRIÇÃO

"Preparações de clonidina"

Este invento diz respeito ao alívio das síndromes de dor neuropática periférica simpateticamente mantida, e em particular, a composições em gel contendo clonidina.

Antecedentes do Invento

As síndromes de dor neuropática periférica simpateticamente mantida de origem aguda ou crónica podem abranger neuropatia diabética dolorosa (PDN), nevralgia pós-herpética (PHN), síndrome dolorosa regional complexa e outras síndromes dolorosos neuropáticos crónicos não malignos. Os pacientes com síndromes de dor neuropática periférica mediada simpateticamente tipicamente apresentam dor independente de estímulo (contínua) e dor dependente de estímulo (hiperalgesia).

Os tratamentos convencionais para estas síndromes dolorosos incluem a administração oral de antidepressivos tricíclicos, antiepilepticos e diversos outros agentes neurológicos. Foram igualmente no passado levadas a cabo algumas tentativas para tratar as síndromes de dor neuropática periférica simpateticamente mantida com compostos adrenérgicos tais como clonidina e fentolamina.

A clonidina, em particular, é um potente agonista parcial α_2 -adrenérgico utilizado principalmente no tratamento da hipertensão (Jarrott et al., "Clonidine: Understanding its disposition, sites, and mechanism of action", *Clin. Exp. Pharm. Physiol.*, 14, 471-479 (1987)). Este fármaco estimula os α_2 -adrenoreceptores nos centros vasomotores, provocando uma redução do fluxo simpático do sistema nervoso central. Tanto o débito cardíaco como a resistência periférica são reduzidos resultando numa diminuição de tensão arterial. Concentrações mais elevadas provocam uma vasoconstrição através da activação dos receptores pós-sinápticos no músculo liso vascular. Contudo, as vantagens significativas do fármaco são contra balanceadas por determinados efeitos secundários perturbadores incluindo

segura da boca e uma tontura desencorajadora. Em conformidade, a concentração sanguínea de clonidina deve de ser controlada dentro de uma estreita janela terapêutica.

Tem sido descrito que a clonidina e agonistas α_2 -adrenérgicos relacionados modificam a nocicepção em modelos animal. Ver Yaksh, T.L., "Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing", Pharmacol, Biochem. Behav., 22, 845-858 (1985); e Nakamura et al., "Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances", Eur. J. Pharmacol., 146, 223-228 (1988). Em estudos clínicos, tem sido reportado que doses únicas de clonidina epidural aliviam a dor pós-operatória (Mendez et al., "Epidural clonidine analgesia after cesarean section", Anesthesiology, 73, 848-852 (1990)), dor de cancro (Eisenach et al., "Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain:phase I", Anesthesiology, 71, 647-552 (1989)), e dor devida a aracnoidite (Glynn et al., "A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain", Pain, 34, 123-128 (1988)).

Num ensaio controlado de doses orais únicas de 0,2 miligramas (mg) de clonidina em 40 doentes com nevralgia pós-herpética, o alívio da dor observado foi superior do que o produzido por doses de placebo ou 120 mg de codeína, mas a analgesia modesta foi acompanhada por níveis preocupantes de sedação e tonturas na altura dos níveis máximos de clonidina. (Max et al., "Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: a single-dose study of clonidine, codeine, ibuprofen and placebo", Clin. Pharmacol. Ther., 43, 363-371 (1988)).

Foram levadas a cabo algumas tentativas para alívio da dor, alodinia e hiperalgesia utilizando pensos transdérmicos contendo clonidina, mas os efeitos alcançados foram limitados à pele pode debaixo do penso. A hiperalgesia é definida como um desvio à esquerda da função estímulo-resposta, de tal modo que se observa uma redução do limiar da dor ou um aumento da dor para estímulo supra-limiar ou ambos. A diminuição do limiar da dor para estímulo mecânico ou térmico pode ser de

tal modo que um afagar ligeiro da pele suscita a dor, um fenómeno algumas vezes referido como alodinia.

Por exemplo, Davis et al., em "Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain," Pain, 47, 309-318 (1991) reportou que a administração de clonidine através de penso transdérmico aliviou a hiperalgesia simpateticamente mantida na pele adjacente ao penso. Do mesmo modo, Campbell em Patente U.S. Nº 5,447,947 descreve o alívio da hiperalgesia com pensos transdérmicos que administram uma dose sistémica de 0,2 mg e 0,3 mg de clonidina/dia (ou seja, 30 microgramas/centímetro quadrado de penso/dia), mas foram assinalados que a zona de alívio estava geralmente limitada à área de pele no local do penso ou adjacente a este, conjuntamente com alguma irritação da pele à volta do penso bem como efeitos secundários.

Num ensaio de dor cruzado controlado por placebo em doentes com neuropatia diabética dolorosa utilizando pensos transdérmicos de clonidina não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos por Zeigler et al., "Transdermal clonidine versus placebo in painful diabetic neuropathy". Pain, 48, 403-408 (1992). Num estudo de acompanhamento de dor controlado por placebo em doentes similares com neuropatia diabética dolorosa, foram avaliados pensos transdérmicos de clonidina através de um plano melhorado em dois estágios de recrutamento por Byas-Smith et al., "Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage enriched enrollment' design", Pain, 60, 267-274 (1995). Somente doze dos quarenta e um doentes (29%) que completaram o procedimento inicial de tratamento foram considerados como respondendo à clonidina. Estes doze que respondem à clonidina foram posteriormente re-submetidos a um segundo estudo controlado por placebo que utilizou a dose mais elevada disponível com o sistema de penso transdérmico. A redução da dor em relação ao placebo tendeu a ser modesta apesar de estatisticamente significativa ($p<0,015$).

Com base nas tentativas anteriores afigura-se que serão necessárias concentrações relativamente elevadas de clonidina

no local da dor. Infelizmente, com as formas de dosagem utilizadas, não podem ser administradas doses mais elevadas sem serem acompanhadas de efeitos secundários sistémicos indesejados. Apesar de a clonidina ser um potente e pretendido fármaco analgésico, possui um índice terapêutico estreito.

Em conformidade, um tratamento pretendido para as síndromes de dor neuropática periférica simpateticamente mantida, seria uma composição tópica de clonidina que pudesse ser espalhada pela totalidade da área dolorosa para proporcionar altas concentrações direcionadas no local da dor mas ainda assim facultando concentrações sistémicas mínimas.

A presente composição em gel responde à necessidade de proporcionar quantidades terapeuticamente eficazes de clonidina directamente na região afectada de doentes que sofrem de síndromes de dor neuropática periférica simpateticamente mantida evitando efeitos sistémicos indesejáveis.

Sumário do Invento

Num aspecto, o presente invento proporciona um gel tópico aquoso adequado para o alívio da síndrome de dor neuropática periférica simpateticamente mantida e consistindo em clonidina, água, uma quantidade hidrogelificante de um agente gelificante farmaceuticamente aceitável e opcionalmente adjuvante humectante de pele, agente de ajuste de pH, conservante(s), e/ou anestésico tópico; possuindo o gel tópico aquoso um valor de pH fisiologicamente tolerável em que a clonidina se encontra presente numa quantidade na gama de cerca de 0,01 a cerca de 0,25 em percentagem ponderal, em relação ao peso do gel.

Num outro aspecto, o presente invento proporciona a utilização de clonidina, uma quantidade hidrogelificante de um agente gelificante farmaceuticamente aceitável para a preparação de um gel aquoso possuindo um valor de pH fisiologicamente tolerável para alívios de síndromes de dor neuropática periférica simpateticamente mantida, em que a

clonidina se encontra presente no gel aquoso numa quantidade na gama de cerca de 0,01 a cerca de 0,25 em percentagem ponderal, em relação ao peso do gel, e o gel aquoso é topicalmente aplicado numa quantidade analgésica na região afectada de um paciente que sofre daquela dor, e o gel aquoso consiste em clonidina, água, uma quantidade hidrogelificante de um agente gelificante farmaceuticamente aceitável e opcionalmente adjuvante humectante de pele, agente regulador de pH, conservante(s), e/ou um anestésico tópico.

Concretizações preferidas dos aspectos do presente invento encontram-se enunciados nas reivindicações 2 a 17 e 19 a 23.

O gel aquoso possui um valor de pH fisiologicamente tolerável. O gel contém clonidina presente numa quantidade na gama de cerca de 0,01 a cerca de 0,25 em percentagem ponderal em relação ao peso do gel. Um gel preferido contém clonidina numa quantidade na gama de cerca de 0,01 a cerca de 0,075 em percentagem ponderal, em relação ao peso do gel.

Preferencialmente, o agente gelificante é um carbómero, um poliacrilato de glicerina, ou uma mistura destes. O agente gelificante pode igualmente proporcionar vantagens como hidratante e humectante da pele. Podem igualmente estar presentes, um conservante, um anestésico tópico e um humectante da pele suplementar.

O alívio da dor foi obtido com quantidades de clonidina aplicadas topicalmente em dosagens preferencialmente na gama de cerca de 2 miligramas por dia a cerca de 6 miligramas por dia.

Vantajosamente, os géis tópicos de clonidina podem ser aplicados e espalhados sobre a totalidade da região afectada de um doente que sofre de um síndrome de dor neuropática periférica simpateticamente mantida, tal como neuropatia diabética, nevralgia pós-herpética e similares às síndromes de dor neuropática periférica. Além disso, estes géis tópicos de clonidina são capazes de proporcionar quantidades relativamente elevadas de clonidina directamente na região afectada onde é necessário, ao mesmo tempo que limitam a

quantidade total de clonidina que passa para a circulação geral em níveis que evitam ou pelo menos minimizam efeitos adversos sistémicos.

Breve Descrição das Ilustrações

Na Ilustração,

A FIGURA 1 é um gráfico ilustrando concentrações de clonidina no plasma em nanogramas/mililitro a seguir a regimes de aplicações tópica de géis aquosos contendo 0,1% de clonidina aplicado em doses unitárias as quais proporcionam quantidades totais de dosagem diária de cerca de 3 miligramas e cerca de 6 miligramas de clonidina/dia de acordo com o presente invento.

Descrição da Concretização Preferida

O termo "clonidina" tal como aqui utilizado diz respeito a N-(2,6-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina e inclui os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, o seu sal cloridrato.

O termo "farmaceuticamente aceitável" tal como aqui utilizado significa que o ingrediente não é um irritante ou sensibilizante da pele humana conhecido e o seu uso não foi proibido ou restringido em produtos de aplicação tópica na pele pelo Food and Drug Administration.

O termo "gel" tal como aqui utilizado diz respeito a composições viscosas, aquosas preferencialmente contendo pelo menos 85 por cento ponderal de água numa base total de gel e uma quantidade suficiente de agente hidrogelificante farmaceuticamente aceitável para produzir uma composição visco-elástica com viscosidade tixotrópica.

Foram preparados géis tópicos contendo clonidina que proporcionaram maior alívio da dor para mais doentes que sofrem de síndromes de dor neuropática periférica simpateticamente mantida administrando clonidina directamente na totalidade da região afectada utilizando concentrações de clonidina superiores às das tentativas do estado da arte.

Os factores que se seguem são significativos no desenvolvimento de formulações de gel tópico de clonidina para o tratamento de síndromes de dor neuropática periférica simpateticamente mantida:

1. A região de dor varia com a doença a tratar, por exemplo, a neuropatia diabética dolorosa pode envolver somente um pé ou ambos os pés, ou os pés e as mãos, ou os pés, barriga da perna e mãos. Deste modo, a dose total ministrada irá variar dependendo da região envolvida e da correspondente quantidade de gel necessária para cobrir as regiões afectadas. Se for aplicada demasiada clonidina, as concentrações sistémicas de clonidina aumentarão para níveis apropriados para terapia hipertensiva causando deste modo efeitos secundários limitantes ao tratamento. Os efeitos secundários em pessoas normotensas podem incluir, tonturas, sedação, secura de boca, bradicardia e hipotensão. Em conformidade, as presentes formulações e métodos de administração equilibram a quantidade aplicada (concentração e quantidade total) com a dimensão da região a ser tratada evitando concentrações sistémicas elevadas de clonidina no sangue.

2. Outro factor é a variabilidade da percepção de cada indivíduo à dor e resposta ao tratamento. Uma dose suficientemente elevada deverá estar disponível para aqueles doentes que possuem limiares mais elevados de tolerância à dor. Não é provável que estes doentes respondam a concentrações sistémicas admissíveis de tecnologia de administração oral ou de penso transdérmico.

3. Um veículo de gel apropriado é necessário para facilitar a administração do fármaco, solubilidade do fármaco e estabilidade, bem como a concentração do fármaco e valor de pH para proporcionar a necessária concentração de fármaco não ionizado com a necessária actividade termodinâmica para uma eficaz administração tópica e biodisponibilidade.

Uma composição aquosa tópica de clonidina em gel eficaz concretizando o presente invento compreende os seguintes constituintes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Conc. (% p/p)</u>
Clonidina HCl	0,01 a 0,25
Agente hidrogelificante	0,1 to 2
Conservante	0,1 to 2
Anestésico tópico	zero a 5
Humectante da pele	zero a 5
Agente regulador de pH para um pH final de 7,5 a 8,5	q.b.
Água Purificada USP	q.b. para 100% q.s.

A clonidina é utilizada numa quantidade terapeuticamente eficaz, preferencialmente na forma de clonidina base. A concentração real de clonidina pode variar, dependendo da natureza e grau das síndromes dolorosas a ser tratadas e se o fármaco está a ser administrado por motivos terapêuticos ou profiláticos. Preferencialmente a quantidade total diária de clonidina absorvida pelo doente com necessidade de tratamento de doses de gel aplicado topicalmente não é superior a 0,2 nanogramas/mililitro, com base nas concentrações plasmáticas no sangue para evitar efeitos sistémicos indesejáveis.

O presente gel tópico de clonidina contém clonidina numa quantidade na gama de cerca de 0,01 a cerca de 0,25 por cento ponderal, preferencialmente na gama de cerca de 0,01 a cerca de 0,075 por cento ponderal, em relação ao peso do gel.

Agentes hidrogelificante farmaceuticamente aceitáveis são preferencialmente carbómeros, poliacrilatos de glicerilo, e combinações destes. Os carbómeros são uma série de homopolímeros hidrogelificante de ácido acrílico recticulado com um éter alílico de penta-eritritol, um éster alílico de sacarose, ou um éster alílico de propileno disponíveis em vários graus de viscosidade comercializados sob a denominação comercial CARBOPOL® por B.F. Goodrich Company, Cleveland, Ohio. Particularmente preferido é o CARBOPOL® 980. Os poliacrilatos de glicerilo são ésteres de glicerina e ácido acrílico, disponíveis em vários graus de viscosidade comercializados sob a forma de uma gelatina aquosa sob a

denominação comercial, HISPAGEL, por Hispano Quimica S.A., Barcelona, Espanha. Quando é utilizada uma combinação de um carbómero e um poliacrilato de glicerilo como agente hidrogelificante, o poliacrilato de glicerilo é preferencialmente uma pequena porção da quantidade total de agente hidrogelificante utilizado. O poliacrilato de glicerilo, caso esteja presente, contribui igualmente para o efeito de hidratante da pele.

O agente hidrogelificante confere uma consistência viscosa, tixotrópica pretendida ao gel tópico quando misturado com clonidina e água. Preferencialmente o gel contém pelo menos 85 por cento de peso em água, mais preferencialmente 95 por cento de peso em água, em relação à quantidade total de gel.

É conhecido que a pele dos doentes afectados por síndromes de dor neuropática periférica simpateticamente mantida, e especialmente doentes diabéticos afectados com neuropatia diabética, tende a ser seca. Convencionalmente, esses doentes aplicam tipicamente produtos hidratantes da pele à sua pele. Nos géis tópicos do presente invento, o agente hidrogelificante pode igualmente proporcionar alguns benefícios como humectante da pele mantendo a humidade no local afectado, sem interferir com a eficácia de alívio da dor da clonidina, minimizando desse modo a necessidade de aplicação de produtos humectantes da pele adicionais.

Opcionalmente, podem igualmente ser incluídos adjuvantes humectantes de pele, solúveis em água, que possuam propriedades hidratantes da pele ou propriedades anti-irritantes, desde que não interfiram com a eficácia de alívio da dor da clonidina. Exemplos de humectantes da pele incluem mas não estão limitados a álcoois poli-hídricos com dois a seis átomos de carbono por molécula, tais como glicerina, sorbitol, propileno glicol e poligliceróis com duas a dez unidades glicerina e similares. A quantidade de humectante da pele, quando se encontra presente, pode variar na gama de cerca de 0,1 a cerca de 5 em percentagem ponderal, preferencialmente de cerca de 0,5 a cerca de 3 em percentagem ponderal, em relação ao peso total de gel.

As soluções aquosas de polímeros de carbómero formam géis quando neutralizadas com uma base. As bases solúveis em água que têm sido utilizadas para promover e gelificação de carbómeros, tais como a série de polímeros CARBOPOL® incluem, por exemplo, bases inorgânicas, tal como uma solução aquosa de NaOH, e bases orgânicas, tais como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alcanolaminas, dialcanolaminas, trialcanolaminas com um a quatro átomos de carbono na cadeia alquilo ou alanol e similares. Uma base inorgânica presentemente preferida é NaOH, e uma base orgânica preferida é monoetanolamina ou trietanolamina.

O componente farmaceuticamente eficaz da composição em gel, cloridrato de clonidina, é ele próprio acídico em solução aquosa, deste modo é necessário alguma neutralização através de base para promover a gelificação do carbómero. A um valor de pH de cerca de 8, o gel tópico de clonidina pode compreender clonidina tanto na forma de cloridrato como na forma de base livre.

Os conservantes podem ser incorporados numa quantidade eficaz para inibir o crescimento de micróbios, tais como bactérias, leveduras e fungos, no gel durante a armazenagem. Pode ser utilizado qualquer conservante convencional contra a contaminação microbiana do produto desde que seja farmaceuticamente aceitável, não seja reactivo com a clonidina, e seja não irritante ou não sensibilizante para a pele humana. Conservantes preferidos são álcoois aromáticos anti-microbianos, tais como álcool benzílico, fenoxietanol, álcool feneetílico, e similares, e ésteres de ácido para-hidroxibenzóico normalmente referidos como compostos de parabeno, tais como ésteres metílico, etílico, propílico e butílico de ácido para-hidroxibenzóico e similares e suas misturas, mas não estando limitado aos mesmos. Particularmente preferidos são o álcool benzílico e o fenoxietanol. A quantidade de conservante é preferencialmente não superior a cerca de dois por cento ponderal, em relação ao peso total do gel.

Opcionalmente, pode ser incluído um agente anestésico, tópico, preferencialmente solúvel em água, tal como a lidocaína e similares. Caso esteja presente, a quantidade de

agente anestésico pode variar na gama de cerca de 0,1 a cerca de 5 por cento ponderal.

O valor de pH do gel pode estar numa gama fisiologicamente tolerável de cerca de 4 a cerca de 9, preferencialmente de cerca de 6 a cerca de 8,5, o mais preferido de cerca de 7,5 a cerca de 8,25. O termo "fisiologicamente tolerável" tal como aqui utilizado diz respeito a um meio de gel que é não irritante para a pele humana.

Pode ser utilizado um qualquer método adequado para ajuste do valor de pH do gel aquoso. Preferencialmente, é adicionado hidróxido de sódio (NaOH) sob a forma de solução aquosa concentrada (10 a 20 por cento ponderal), ao veículo aquoso contendo o agente hidrogelificante para colocar o valor final de pH no nível pretendido. Quando é utilizado carbómero, a viscosidade do gel tipicamente aumenta à medida que o carbómero no gel é neutralizado com base, por exemplo, com NaOH ou trietanolamina, seguindo as recomendações do fabricante do carbómero para dissolução e neutralização do carbómero.

Os ingredientes acima listados podem ser combinados por qualquer ordem e modo que produza um gel aquoso de uma só fase com a consistência e valor de pH pretendidos, com clonidina nele dissolvida e substancialmente distribuída ou dispersa de modo uniforme em todo o gel.

Um método preferido de preparação daquele gel envolve a preparação de uma solução aquosa de clonidina com uma porção do conteúdo de água e dissolvendo posteriormente na mesma o agente gelificante. O conservante e quaisquer restantes ingredientes opcionais (ou seja, anestésico tópico e adjuvante humectante de pele) podem ser subsequentemente incluídos e posteriormente é ajustado o valor do pH da mistura adicionando um agente regulador de pH conforme necessário para simultaneamente formar um gel que possua a viscosidade e valor de pH pretendidos.

Outro método de preparação de tais composições em gel envolve a preparação de uma solução aquosa do agente

hidrogelificante, a qual doravante será designada como "Parte A", dissolvendo o agente gelificante numa porção do teor de água de acordo com as directivas do fabricante. Preferencialmente o agente gelificante é dissolvido em água purificada, tal como água destilada. Uma solução aquosa separada "Parte B" pode ser preparada compreendendo a clonidina, e, caso esteja presente, o conservante, agente anestésico tópico e adjuvante humectante de pele. As Partes A e B são de seguida combinadas, e o pH da mistura é ajustado através da adição do agente regulador de pH conforme necessário para simultaneamente formar um gel com a viscosidade e valor de pH pretendidos.

Em alternativa, a clonidina, conservante e restantes ingredientes opcionais (ou seja, anestésico tópico e adjuvante humectante da pele) podem ser incluídos separadamente ou em conjunto que na Parte A quer na Parte B.

O gel é preferencialmente embalado num qualquer recipiente adequado indicando o uso e do qual possa ser extrudido ou dispensado, tal como um tubo compressível, seringa, ou similar, directamente na região afectada. O volume de gel assim contido é convenientemente e preferencialmente seleccionado para constituir uma dose unitária pré-determinada, tal como uma dose unitária diária, ou duas ou mais doses diárias, ou similares, para facilitar a administração de uma dose controlada pretendida na região afectada dolorosa de um doente. A embalagem pode ser inicialmente selada e pode ser aberta na altura da utilização. Se estiver presente mais do que uma dose única, a embalagem é preferencialmente re-selada através de um meio de fecho adequado.

Uma embalagem preferida é um recipiente, tal como frasco e similares, equipado com uma bomba doseadora que facilita uma dose unitária estandardizada pré-determinada calibrada quando actuada.

Outra embalagem presentemente preferida é um pacote impermeável à humidade contendo uma dose unitária única pretendida. O pacote pode estar inicialmente selado, e ser aberto na altura de utilização através de rasgo, corte ou

similar numa localização pretendida ou planeada no pacote após a qual o pacote é manualmente espremido de modo a que o conteúdo seja directamente administrável como pretendido.

A quantidade de clonidina contida numa dose unitária varia de cerca de 0,05 miligramas (mg) a cerca de 3,5 mg, mais preferencialmente na gama de cerca de 0,15 a cerca de 0,6 mg, sendo a mais preferida na gama de cerca de 0,3 a cerca de 0,5 mg. Tal quantidade de doses unitárias pode ser administrada uma a quatro vezes diariamente, em intervalos espaçados num único dia e durante um período de dias conforme necessário. A dose diária total deste modo administrada pode variar de cerca de 0,1 a não mais de cerca de 6 mg de clonidina.

Um procedimento de administração presentemente preferido é o de utilizar uma dose unitária de gel para administrar uma dose de cerca de 0,3 mg de clonidina, administrada uma a quatro vezes diariamente na região afectada dolorosa. Os peritos na arte entenderão que os níveis de dosagem anteriores são proporcionados ilustrativamente, e que podem ser utilizados níveis de dosagem inferiores ou superiores sem nos afastarmos do presente invento.

Desejavelmente, o gel tópico de clonidina deste invento pode ser espalhado sobre a totalidade da região dolorosa afectada de um doente para proporcionar elevadas concentrações direcionadas no local com dor proporcionando ainda assim concentrações sistémicas mínimas. Isto pode ser conseguido com o gel tópico fazendo variar a concentração de clonidina no gel e fazendo variar o número de aplicações de gel por dia para proporcionar quantidades terapeuticamente eficazes ao mesmo tempo que minimiza a possibilidade de efeitos sistémicos. O gel tópico de clonidina pode ser aplicado directamente na região afectada preferencialmente através da aplicação de gel e esfregando posteriormente o gel na pele.

Foram realizados dois estudos preliminares para caracterizar a farmacocinética da aplicação de gel de clonidina. No primeiro estudo uma única dose de 2 mg de gel de clonidina foi aplicada na pele de voluntários normotensos

e as concentrações plasmáticas de clonidina foram medidas utilizando análise por Cromatografia Gasosa/Espectrometria de massa com um limite de quantificação de 0,025 nanogramas/mililitro (ng/ml). Com esta dosagem, todas as concentrações plasmáticas de clonidina estavam abaixo dos limites de quantificação. No segundo estudo foi aplicada uma dose diária de 7,5 mg de clonidina. Além de produzir concentrações plasmáticas mensuráveis, a dose de 7,5 mg de clonidina por dia produziu eventos adversos, de tal modo que os voluntários descontinuaram prematuramente a administração devido a eventos adversos intoleráveis após sete dias. Após a descontinuação do tratamento as concentrações plasmáticas de clonidina tinham uma semi-vida calculada de 39-80 horas sugerindo uma absorção prolongada desde os pontos de ligação nos tecidos até ao sangue.

Foi realizado um terceiro estudo farmacocinético descrito no Exemplo 2 adiante, que comparava doses diárias tópicas de 3 mg e 6 mg de clonidina e concluiu-se que as concentrações plasmáticas médias não eram superiores a cerca de 0,2 nanogramas/ml tal como representado na FIGURA 1 e não foram observados quaisquer efeitos secundários.

Concluiu-se que aplicações tópicas de gel de clonidina possuem uma particular eficácia analgésica em duas síndromes de dor neuropática periférica simpateticamente mantida: nevralgia pós-herpética e neuropatia diabética dolorosa. Ensaios piloto em doentes com estas síndromes dolorosas demonstraram que o eficaz alívio da dor ocorre numa gama de dose diária de cerca de 2 mg a cerca de 5 mg de clonidina. Apesar de se ter determinado que doses de clonidina superiores a cinco mg por dia são igualmente analgésicas, não se verificou aumento benéfico aparente na analgesia com doses mais elevadas mas aumentaram a frequência e severidade dos eventos adversos sistémicos relacionados com a clonidina.

Determinou-se que uma formulação de gel tópico de clonidina contendo 0,05 a 0,1 em percentagem ponderal de clonidina aplicada na pele das extremidades inferiores, tal como o pé ou região da perna de uma vez por dia até três vezes por dia proporciona concentrações plasmáticas de clonidina sistémicas abaixo ou no limite inferior das que são

necessárias para terapia anti-hipertensiva. Vantajosamente, estes géis tópicos de clonidina proporcionam a necessária quantidade de concentração local de clonidina para o alívio da dor e permitem ao doente a oportunidade de aplicar concentrações necessárias em amplas regiões dolorosas do corpo, por exemplo, ambos os pés num doente com neuropatia diabética, pés, barriga da pernas e mãos/dedos no doente diabético ou amplas áreas do peito ou costas em doentes com nevralgia pós-herpética.

Os exemplos seguintes ilustram melhor o presente invento.

Exemplo 1

Foi preparado um lote de um quilograma (kg) de gel com a seguinte fórmula:

<u>Componentes</u>	<u>Quantidade</u>	
	<u>% (p/p)</u>	<u>Gramas</u>
Cloridrato de Clonidina USP	0,05	0,5
Álcool Benzílico NF	1	10
Carbómero ¹	0,5	5
Hidróxido de Sódio NF (10% em água) para pH 8	q.b.	
Água Purificada USP para 100%	q.b.	q.b. para 1 kg

¹ Carbopol 980 NF, B.F. Goodrich Corporation

Foi preparada uma solução aquosa de clonidina em cerca de 80% do conteúdo total de água com agitação utilizando um agitador tipo hélice (misturador Lightnin) durante cerca de cinco minutos ou até ficar homogéneo. Enquanto se mantinha um vórtice de agitação, o carbómero foi peneirado para o vórtice da solução aquosa de clonidina e dissolveu aí com agitação contínua até se obter uma fina dispersão líquida homogénea turva. Foi adicionado o álcool benzílico à dispersão líquida e agitação foi mantida durante pelo menos dez minutos.

O pH da mistura foi medido e foi posteriormente ajustado e simultaneamente gelificou-se através da adição de hidróxido de sódio aquoso e foi misturou-se durante cerca de 15-30 minutos. Para este passo do processo, a dispersão foi agitada com um agitador de pás (misturador Hobart). O pH e teor de água foram ajustados conforme necessário para o produto gel final.

Durante o processamento, o valor de pH pode variar na gama de cerca de 7,8 a cerca de 8,2, e se necessário, pode ser adicionado ácido clorídrico NF aquoso (10%) para ajustar o pH a 8.

Pode ser utilizado o mesmo procedimento para preparar um gel tópico com 0,1% de clonidina.

Exemplo 2

Foi realizado um estudo farmacocinético para comparar a absorção e outras características farmacocinéticas que se seguem às aplicações tópicas de doses diárias de 3 mg e 6 mg de clonidina utilizando um gel tópico contendo 0,1 por cento ponderal de cloridrato de clonidina. O estudo mimetizou o uso realístico de gel tópico de clonidina por um doente com neuropatia diabética dolorosa dos pés e pernas. Para este estudo foram seleccionados oito voluntários adultos, contudo normais (ou seja, sem dores) sem resultados de eficácia, que cumprissem os seguintes critérios de inclusão.

Critérios de Inclusão

1. 18 anos de idade ou mais.
2. Tensão arterial sistólica entre 100 e 140 mmHg; Tensão arterial diastólica entre 60 e 90 mm Hg; Pulso superior a 50 batidas por minute (BPM).
3. Consentimento informado escrito proporcionado no rastreio.
4. Abstenção de cafeína nos dias de extensa amostragem de sangue (última dia de cada tratamento).

Foram excluídos do estudo os adultos que cumpriam os seguintes critérios de exclusão.

Critérios de Exclusão

1. Alergia ou hipersensibilidade conhecidas à clonidina.
2. Presença de integridade alterada da pele, incluindo, mas não estando limitado a, feridas na pele, escoriações na pele ou qualquer estado de doença que afecte a integridade ou estrutura cutânea em locais assinalados para aplicação.
3. Gravidez confirmada ou suspeita.
4. Resultados anormais de testes clínicos laboratoriais de rastreio (hematologia, química do sangue e análise de urina).
5. Administração de qualquer medicação através de qualquer via no período de uma semana do início do estudo (sujeitos a tomar contraceptivos orais foram autorizados a continuar a medicação), ou a administração de produtos tópicos incluindo, mas não estando limitados a, cremes, ungüentos, loções e géis no local assinalado para aplicação que foi ainda restringida a um período de dois dias antes de entrar no estudo.
6. Histórico ou presença de condições médicas graves.
7. Participação num outro estudo investigacional de fármacos ou utilização de qualquer produto contendo clonidina no último mês.
8. Histórico de tabagismo ou drogas ilícitas.
9. Anemia ou qualquer outra etiologia.

O estudo foi concebido como um regime de não ocultação, aleatório, cruzado no qual dois níveis de dosagem de clonidina (3 mg e 6 mg por dia) foram comparados para avaliação se a saturação dos tecidos está relacionada com a dose no pressuposto de que a clonidina tópica forma um reservatório em locais não específicos de ligação no interior da pele. O regime compreendeu os seis períodos de estudo clínico seguintes:

(1) Período de rastreio. Foram medidos os sinais vitais iniciais (tensão arterial, pulso, temperatura) durante a manhã.

(2) Primeiro Período de Catorze Dias de Aplicação de Clonidina Tópica (Dias de Estudo 1-14). No Dia 1 do estudo da aplicação do gel tópico de clonidina, os sinais vitais foram medidos na manhã e as amostras de sangue foram retiradas de manhã e à tarde para determinar a concentração plasmática de clonidina através de análise por Cromatografia Gasosa/Espectrometria de Massa, com uma sensibilidade à clonidina de 0,025 ng/ml. Nos Dias 2-13 da aplicação do gel tópico de clonidina, os sinais vitais e as amostras de sangue foram recolhidos somente de manhã. No Dia 14, foi somente aplicada da dose matinal de gel tópico de clonidina e os sinais vitais e amostras de sangue foram recolhidos de manhã. Foram igualmente recolhidas amostras de sangue após 2, 4, 6, 8 e 12 horas a seguir à aplicação desta última dose.

(3) Primeiro Período de Sete Dias de Amostragem de Sangue (Dias de Estudo 15-21). Os sinais vitais e amostras de sangue foram recolhidos de manhã.

(4) Uma semana, Sem tratamento Período de Lavagem (Dias de Estudo 22-28). Não foi realizado qualquer tratamento ou trabalho clínico.

(5) Segunda Aplicação Tópica de Clonidina de Catorze dias com Período de Amostragem de Sangue (Dias de Estudo 29-42). O procedimento clínico do período de estudo (2) foi repetido.

(6) Segundo Período de Sete Dias Amostragem de Sangue (Dias de Estudo 43-49). O procedimento clínico do período de estudo (3) foi repetido.

Metade da população aleatória iniciou a sequência de tratamento com uma dose de 3 mg/dia durante o Período de Estudo (2) e que foi seguida por uma sequência cruzada de uma dose de 6 mg/dia durante o Período de Estudo (5). A outra metade da população iniciou o primeiro tratamento com a dose de 6 mg/dia durante o Período de Estudo (2) e que foi seguida por uma sequência cruzada de uma dose de 3 mg/dia durante o Período de Estudo (5). Foi utilizado o seguinte protocolo para a aplicação tópica de clonidina.

Dose de clonidina de três mg/dia. Uma dose de gel com uma mg de clonidina foi aplicada topicalmente numa área seleccionada da parte inferior da perna direita três vezes ao dia para uma aplicação total de três mg de clonidina/dia na mesma área de pele designada durante um período de 14 dias consecutivos, durante o Período de Estudo (2) ou Período de Estudo (5).

Dose de clonidina de seis mg/dia. Uma dose de gel com uma mg de clonidina foi aplicada topicalmente numa área seleccionada da parte inferior da perna direita três vezes ao dia e uma mg de clonidina em gel foi aplicada na mesma área seleccionada correspondente na perna esquerda três vezes ao dia para uma administração total de 6 mg de clonidina/dia durante 14 dias consecutivos, durante o Período de Estudo (2) ou Período de Estudo (5).

O gel foi aplicado e esfregado na pele. Deixou-se que o local de aplicação secasse ao toque a seguir à aplicação do gel antes de se permitir que o vestuário contactasse a pele tratada.

Os tubos individuais de gel tópico contendo 0,1 por cento ponderal de clonidina foram fornecidos a cada voluntário. A partir desses tubos, o dose diária total foi dividida em três porções e aplicada três vezes ao dia aproximadamente em cada oito horas. A equipa do investigador clínico mediu, administrou e observou a aplicação das doses matinais e da tarde e os voluntários mediram e aplicaram uma dose na hora de dormir.

Determinou-se que a quantidade real de gel aplicado para uma dose total de 3 mg de clonidina/dia era um valor médio de cerca de 3,1 mg/dia e para um total de 6 mg de clonidina/dia determinou-se que era um valor médio de cerca de 6,2 mg/dia.

As concentrações sistémicas no plasma observadas com aplicações tópicas de 3 mg e 6 mg de clonidina por dia são apresentadas na FIGURA 1. Os dados resumidos na FIGURA 1 mostram uma concentração plasmática média máxima de cerca de 0,2 nanogramas/ml na dose de 6 mg/dia e cerca de 0,05

nanogramas/ml na dose de 3 mg/dia. Estas concentrações plasmáticas estão na parte inferior ou abaixo da gama considerada como o limiar da terapêutica anti-hipertensiva de 0,2 ou 0,3 nanogramas/ml. Não foram observados efeitos secundários nos oito voluntários que aplicaram a formulação a 0,1% em doses de 3 mg ou de 6 mg por dia durante 14 dias consecutivos.

Exemplo 3

Foram realizados vários ensaios clínicos para determinar a concentração sanguínea a partir da administração tópica bem como da eficácia terapêutica em doentes com síndromes de dor neuropática periférica simpateticamente mantida.

Foram seleccionados doentes que sofriam de dor neuropática periférica simpateticamente mantida para dos ensaios clínicos, Estudo A e Estudo B, realizados para determinar a eficácia terapêutica de um gel de clonidina contendo 0,1 por cento ponderal de cloridrato de clonidina. No Estudo A, foi igualmente determinada a concentração sanguínea sistémica de clonidina a partir da administração tópica.

No Estudo A, foram seleccionados nove doentes que se encontravam afectados com neuropatia diabética dolorosa, bilateral, nas extremidades inferiores. No Estudo B, foram seleccionados nove doentes que se encontravam afectados com nevralgia pós-herpética em áreas corporais do tronco geralmente irregulares.

A intensidade da dor neuropática em curso foi avaliada subjectivamente numa Escala de Dor Numérica Gráfica (NGPS) que varia desde zero (0)= "Sem dor" a 10 " Dor tão forte quanto poderia ser". O alívio da dor foi igualmente subjectivamente classificado numa escala análoga de alívio de dor que varia desde -1=Mais dor; zero (0)=Sem mudança; Algum alívio; 2= Alívio moderado; e 3=Alívio completo. Foi avaliado um valor de base de NGPS antes do início do ensaio, e as classificações NGPS e de alívio de dor foram avaliadas em cada semana do ensaio a seguir à aplicação tópica do gel tópico de clonidina.

Cada tratamento por dose foi um período de sete dias. O gel de clonidina foi aplicado pelo doente na região dolorosa afectada do corpo do doente e espalhada na pele. Foi aplicado suficiente gel tópico para proporcionar uma quantidade pré-determinada de dosagem unitária de clonidina e uma quantidade total em miligramas (mg) de dose/dia de clonidina. A quantidade de dose/dia de clonidina foi aumentada em cada semana aumentando o número de aplicações por dia tal como descrito no seguinte protocolo.

Estudo A.

Semana 1: Gel suficiente para proporcionar uma quantidade de dosagem unitária de cerca de 0,625 mg de clonidina por pé foi aplicada duas vezes ao dia para uma dose total diária de 2,5 mg de clonidina.

Semana 2: Gel suficiente para proporcionar uma quantidade de dosagem unitária de cerca de 0,625 mg de clonidina por pé foi aplicada três vezes ao dia, em intervalos espaçados de cerca de 8 horas, para proporcionar uma dose total diária de 2,5 mg de clonidina.

Semana 2: Gel suficiente para proporcionar uma quantidade de dosagem unitária de cerca de 0,625 mg de clonidina por pé foi aplicada quatro vezes ao dia, em intervalos espaçados de cerca de 6 horas, para proporcionar uma dose total diária de 5 mg de clonidina.

Para o Estudo B, o protocolo do Estudo A foi repetido, excepto em que cada quantidade de dosagem unitária aplicada foi de 0,5 mg de clonidina para uma dose diária total de clonidina durante a semana 1 de 1 mg; durante a semana 2 de 1,5 mg; e durante a semana 3 de 2 mg.

Os dados resultantes de NGPS individual e médio e alívio de dor para o Estudo A e Estudo B, são apresentados, respectivamente, nas Tabelas 1 e 2 adiante.

Tabela 1. ESTUDO A

Dados Resultantes de Neuropatia Diabética Dolorosa (dosagem administrada em mg de clonidina/dia) Gel de Clonidina a 0,1%

Doente #	Linha de Base NGPS	NGPS 2,5 mg	NGPC 3,75 mg	NGPS 5 mg	Alívio de dor 2,5 mg	Alívio de dor 3,75 mg	Alívio de dor 5 mg
1	10	6	3	2	2	1	2
2	10	5	5	8	1	0	2
3	8	1	0	0	2	2	2
4	5	3	7	5	1	-1	1
5	10	5	8	5	0	0	0
6	8	5	4	4	1	1	1
7	8	6	5	0	2	1	2
8	7	8	7	DC	0	1	DC
9	4	6	1	1	1	2	2
Média	7,8	4,1	4,4	3,1	1,1	0,8	1,5

NGPS (Classificação de Dor Numérica Gráfica) Classificações variam de 0, "Sem Dor" a 10, "Dor tão forte quanto poderia ser "

Classificações de Alívio de Dor variam de -1, Sem dor: 0, Sem mudança; 1

Algum alívio;

2 Alívio moderado; e 3 Alívio completo

DC-descontinuado

Oito dos nove doentes com neuropatia diabética dolorosa, bi-lateral, nas extremidades inferiores, reportaram diminuição nas classificações de dor ou aumento nas classificações de alívio. A concentração sanguínea sistémica de clonidina encontrava-se abaixo do limite de detecção (0,025 ng/ml) em todas as 38 amostras de sangue com exceção de duas.

Tabela 2. ESTUDO B

Dados Resultantes de Nevralgia Pós-Herpética (dosagem administrada em mg de clonidina/dia) Gel de Clonidina a 0,1%

Doente #	Linha de Base NGPS	NGPS 1 mg	NGPC 1,5mg	NGPS 2 mg	Alívio de dor 1 mg	Alívio de dor 1,5 mg	Alívio de dor 2 mg
1	4	2	1	1	2	2	2
2	7	7	7	6	0	1	1
3	8	5	3	3	0	1	1
4	3	2	2	2	1	1	1
5	3	3	3	4	0	0	1
6	7	7	5	4	0	1	2
7	3	2	2	2	1	1	2
8	7	4	5	10	1	1	1
9	6	6	4	3	1	1	1
Média	5,3	4,2	3,5	3,9	0,7	1,0	1,3

NGPS (Classificação de Dor Numérica Gráfica) Classificações variam de 0, "Sem Dor" a 10, "Dor tão forte quanto poderia ser "

Classificações de Alívio de Dor variam de -1, Sem dor: 0, Sem mudança; 1 Algum alívio;

2 Alívio moderado; e 3 Alívio completo

Sete dos nove doentes reportaram diminuição nas classificações de dor. Todos os doentes reportaram pelo menos "algum alívio" na dose de 2 mg/dia.

Os dados demonstram que 15 dos 18 doentes (83%) foram considerados como respondendo à clonidina. Mais significativo foi que a dor neuropática que estes doentes apresentavam era refractária em relação a intervenções prévias.

Exemplo 4

O procedimento do ensaio clínico do Exemplo 3 (Estudo A) foi repetido, excepto em que foram seleccionados dez doentes que se encontravam afectados com neuropatia diabética dolorosa, bi-lateral, nas extremidades inferiores e o período de tratamento foi aumentado para duas semanas. O ensaio de seis semanas (Estudo C) foi realizado utilizando o gel de clonidina do Exemplo 1 contendo 0,05 em percentagem ponderal de cloridrato de clonidina. Os doentes aplicaram suficiente

gel tópico na região afectada para proporcionar uma quantidade pré-determinada de dosagem unitária de clonidina e a quantidade total em mg de clonidina dose/dia foi aumentada em cada duas semanas mudando o número de aplicações por dia tal como descrito no seguinte protocolo.

Estudo A.

Semanas 1 & 2: Gel suficiente para proporcionar uma dosagem unitária de cerca de 0,31 mg de clonidina por pé foi aplicada duas vezes ao dia para uma dose total diária de 1,5 mg de clonidina.

Semana 3 & 4: Gel suficiente para proporcionar uma dosagem unitária de cerca de 0,31 mg de clonidina por pé foi aplicada três vezes ao dia, em intervalos espaçados de cerca de oito horas, para proporcionar uma dose total diária de 1,875 mg de clonidina.

Semana 5 & 6: Gel suficiente para proporcionar uma quantidade de dosagem unitária de cerca de 0,31 mg de clonidina por pé foi aplicada quatro vezes ao dia, em intervalos espaçados de cerca de seis horas, para proporcionar uma dose total diária de 2,5 mg de clonidina.

Os dados resultantes de NGPS individual e médio e alívio de dor são apresentados na Tabelas 3 adiante.

Tabela 3. ESTUDO C

Resultados de Neuropatia Diabética Dolorosa (dosagem administrada em mg de clonidina/dia) Gel de Clonidina a 0,05%

Doente #	Linha de Base	NGPS NGPS	NGPC mg	NGPS mg	Alívio de dor 1,25 mg	Alívio de dor 1,875 mg	Alívio de dor 2,5 mg
1	5	5	3	3	1	2	2
2	6	4	2	4	1	2	2
3	6,5	7	6	6	2	2	2
4	5	5	3	2	1	2	2
5	4	3,5	2	1	2	2	2
6	6	5	5,5	4,5	1	1	2
7	4	1,5	1	2	2	2	2
8	8	5	5	0	2	2	3
9	8	7	7	0	2	2	3
10	3	1	3	0	2	2	3
Média	5,5	4,4	3,75	2,2	1,6	1,9	2,3

NGPS (Classificação de Dor Numérica Gráfica) Classificações variam de 0, "Sem Dor" a 10, "Dor tão forte quanto poderia ser" Classificações de Alívio de Dor variam de -1, Sem dor: 0, Sem mudança; 1 Algum alívio; 2 Alívio moderado; e 3 Alívio completo

Todos os dez doentes com neuropatia diabética dolorosa, bi-lateral, nas extremidades inferiores, reportaram diminuição nas classificações de dor e aumento nas classificações de alívio.

Lisboa, 2011-04-29

REIVINDICAÇÕES

1. Gel aquoso tópico adequado para aliviar síndrome de dor neuropática periférica simpateticamente mantida e consistindo em clonidina, água, uma quantidade hidrogelificante de um agente gelificante farmaceuticamente aceitável, e opcionalmente adjuvante humectante da pele, agente regulador de pH, conservante(s), e/ou anestésico tópico, possuindo o gel aquoso tópico um pH fisiologicamente tolerável em que a clonidina se encontra presente numa quantidade na gama de 0,01 a 0,25 em percentagem ponderal, em relação ao peso de gel.

2. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 1 em que a clonidina se encontra presente numa quantidade na gama de 0,01 a 0,075 em percentagem ponderal, em relação ao peso de gel.

3. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 1 em que o valor de pH do gel se encontra na gama de 4 a 9.

4. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 1 em que o valor de pH do gel se encontra na gama de 6 a 8,5.

5. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 1 em que o valor de pH do gel é cerca de 8.

6. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 1 incluindo ainda um conservante.

7. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 6 em que o conservante é álcool benzílico.

8. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 6 em que o conservante é um composto de parabeno.

9. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 6 em que o conservante é fenoxietanol.

10. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 1 incluindo ainda um anestésico tópico.

11. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 10 em que o anestésico tópico é lidocaína.

12. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 1 em que o agente gelificante é um carbómero.

13. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 12 incluindo ainda poliacrilato de glicerina como uma porção menor do agente gelificante.

14. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 1 em que o agente gelificante é poliacrilato de glicerina.

15. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 1 incluindo ainda um adjuvante humectante da pele seleccionado a partir do grupo que consiste em álcoois poli-hídricos e poligliceróis.

16. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 1 em que pelo menos alguma da clonidina se encontra presente sob a forma de cloridrato de clonidina.

17. Gel aquoso tópico de acordo com a reivindicação 1 em que a clonidina se encontra presente tanto sob a forma de cloridrato de clonidina como sob a forma de clonidina base livre.

18. Utilização de clonidina e uma quantidade hidrogelificante de um agente gelificante farmaceuticamente aceitável, na preparação de um gel aquoso com um valor de pH fisiologicamente tolerável para o alívio das síndromes de dor neuropática periférica simpateticamente mantida, em que a clonidina se encontra presente numa quantidade na gama de 0,01 a 0,25 em percentagem ponderal, em relação ao peso de gel, e o gel aquoso é topicamente aplicado numa quantidade analgésica na região afectada de um doente que sofre daquela dor, e o gel aquoso consiste em clonidina, água, uma quantidade hidrogelificante de um agente gelificante farmaceuticamente aceitável e opcionalmente adjuvante humectante da pele, agente regulador de pH, conservante(s), e/ou anestésico tópico.

19. Utilização de acordo com a reivindicação 18 em que o gel aquoso é aplicado pelo menos uma vez diariamente.

20. Utilização de acordo com a reivindicação 18 em que o gel aquoso é aplicado duas a quatro vezes ao dia.

21. Utilização de acordo com a reivindicação 18 em que a quantidade aplicada de clonidina se encontra na gama de 0,1 miligramas por dia a 6 miligramas por dia.

22. Utilização de acordo com a reivindicação 18 em que após aplicação na região afectada o gel aquoso é aí espalhado.

23. Utilização de acordo com a reivindicação 18 em que a quantidade de gel aquoso aplicada é suficiente para produzir uma concentração plasmática de clonidina não superior a cerca de 0,2 nanogramas por mililitro.

Lisboa, 2011-04-29

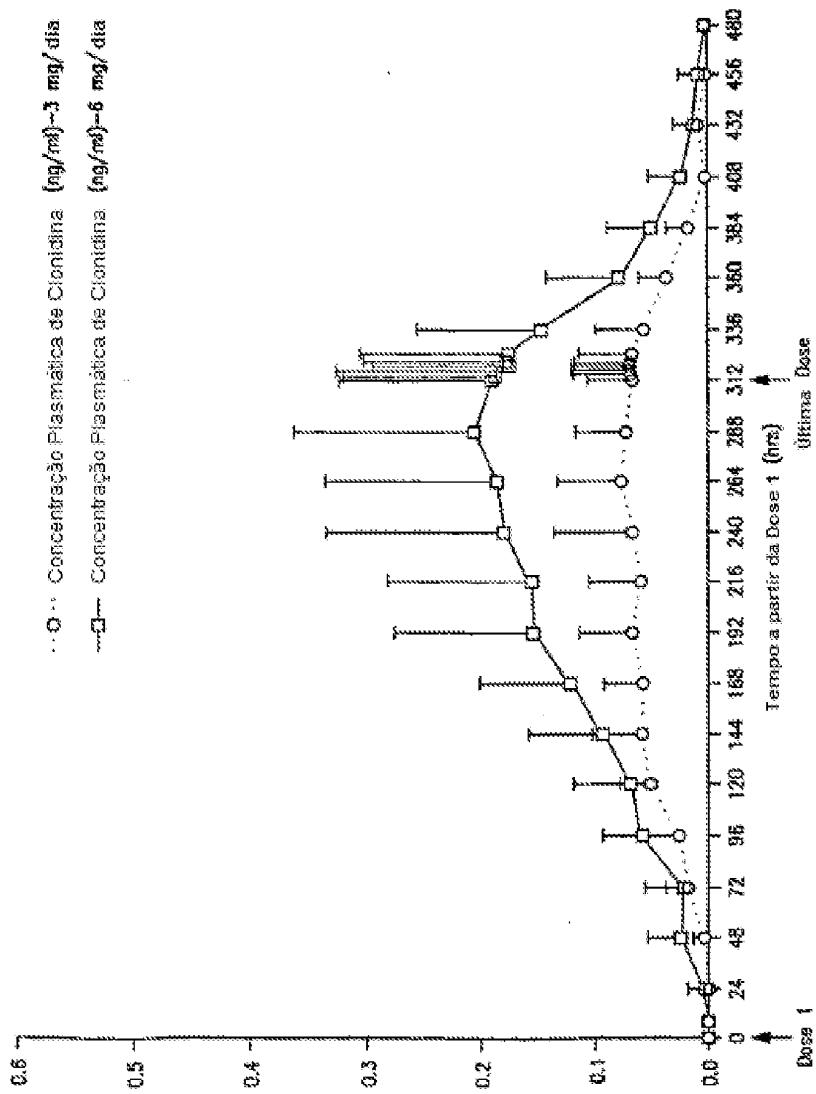


FIG. 1