

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 963 708**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2018** **PCT/EP2018/065646**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2018** **WO18229119**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2018** **E 18729456 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2023** **EP 3638223**

54 Título: **Bromhexina para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

16.06.2017 EP 17176379

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.04.2024

73 Titular/es:

KERN, KAI-UWE (100.0%)
Welschstr. 40
65189 Wiesbaden, DE

72 Inventor/es:

KERN, KAI-UWE

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 963 708 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

Bromhexina para el tratamiento del dolor

5 Campo de la invención

La invención se refiere a bromhexina o una sal de esta para el tratamiento tópico dérmico del dolor agudo o crónico en un paciente. En particular, la invención se refiere a bromhexina o una sal de esta para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo, dolor neuropático o dolor disfuncional. La invención se refiere además a una composición farmacéutica tópica que comprende bromhexina o una sal de esta para uso dérmico y a dicha composición farmacéutica tópica que comprende bromhexina o una sal de esta para uso en el tratamiento del dolor agudo o crónico.

15 Antecedentes de la invención

El dolor puede asociarse con un número de afecciones diferentes y, típicamente, es de origen neuropático o nociceptivo. El dolor también puede ser una afección mixta, es decir, tener ambos, un componente neuropático o nociceptivo, o puede ser disfuncional, es decir, no tener ningún estímulo nocivo identificable ni ninguna inflamación o daño detectable en el sistema nervioso.

El dolor disfuncional es provocado por un mal funcionamiento del propio aparato somatosensorial que ni protege ni apoya la curación y reparación y puede considerarse una enfermedad en sí misma. Los síndromes de dolor disfuncional comparten algunas características del dolor neuropático: suma temporal con una acumulación progresiva del dolor en respuesta a estímulos repetidos (hiperexcitación), difusión espacial y umbrales de dolor reducidos. Las principales características del dolor disfuncional son síntomas crónicos, ya sea generalizados o confinados a una parte específica del cuerpo; y amplificación del dolor o una sensibilidad anormal al dolor. Las causas del dolor disfuncional son en gran medida desconocidas. Incluye un amplio rango de trastornos, que incluye la fibromialgia, la cistitis intersticial o el síndrome del intestino irritable.

El dolor nociceptivo se refiere a la incomodidad que se produce cuando un estímulo causa daño tisular, por ejemplo, a los músculos, huesos, piel u órganos internos. El dolor nociceptivo es, típicamente, provocado por la estimulación de fibras nerviosas periféricas que responden solo a estímulos que se aproximan o superan la intensidad dañina (nociceptores) y puede clasificarse de acuerdo con el modo de estimulación nociceptiva; las categorías más comunes son "térmicas" (calor o frío), "mecánicas" (aplastamiento, desgarrar, etcétera) y "químicas" (yodo en un corte, chile en polvo en los ojos). El dolor nociceptivo también puede dividirse en dolor visceral (órganos internos) o somático (lesión del cuerpo), tal como dolor somático profundo y dolor somático superficial. Los pacientes que sufren dolor visceral tienden a sentirse generalmente adoloridos, ya que este dolor tiende a no localizarse en un área específica. El cáncer es una fuente común de dolor visceral. El dolor somático profundo se inicia mediante la estimulación de los nociceptores en ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos, fascias y músculos, y es un dolor sordo, persistente y mal localizado. El dolor superficial se inicia mediante la activación de nociceptores en la piel o en los tejidos superficiales y es agudo, bien definido y claramente localizado.

El dolor neuropático es un dolor que se origina por daño o mal funcionamiento de los nervios y puede ser agudo o crónico. El dolor neuropático puede causarse por un daño o una enfermedad que afecta las porciones centrales o periféricas del sistema nervioso involucradas en las sensaciones del cuerpo (el sistema somatosensorial). Un dolor neuropático periférico resulta de lesiones en el sistema nervioso periférico (PNS) causadas, por ejemplo, por traumatismo mecánico, enfermedades metabólicas, sustancias químicas neurotóxicas, infección o invasión tumoral e implica múltiples cambios fisiopatológicos tanto dentro del PNS como en el CNS. El dolor neuropático central generalmente resulta de una lesión en la médula espinal, un ictus o esclerosis múltiple. Aparte de la neuropatía diabética y otras afecciones metabólicas, las causas comunes de neuropatías periféricas dolorosas son la infección por herpes zóster, las neuropatías relacionadas con el HIV, las deficiencias nutricionales, las toxinas, las manifestaciones remotas de neoplasias malignas, los trastornos genéticos y mediados por el sistema inmune o los traumatismos físicos en un tronco nervioso. El dolor neuropático es común en el cáncer como resultado directo del cáncer en los nervios periféricos (por ejemplo, la compresión por un tumor) o como un efecto secundario de la quimioterapia, lesiones por radiación o cirugía. Sin embargo, el dolor inducido por la quimioterapia puede diferir en su mecanismo de aquellos de otros tipos de dolor neuropático. Algunos de los síntomas devastadores que pueden experimentar los pacientes con dolor neuropático son un dolor atroz cada vez que la ropa toca la piel, ardor espontáneo que se siente como agua hirviendo, estallidos de sensación de "alfileres y agujas" en los pies al caminar, un dolor opresivo continuo después de una amputación como si estuvieran apretando el pie fantasma o una banda de dolor agudo alrededor del cuerpo en el nivel que se ha perdido toda sensación después de una lesión de la médula espinal. El enfoque convencional del dolor neuropático ha sido clasificarlo y tratarlo en función de la enfermedad subyacente; sin embargo, tal enfoque etiológico no captura las características esenciales del dolor neuropático, que es la manifestación de la plasticidad mal adaptativa en el sistema nervioso.

El tratamiento suficiente del dolor agudo y crónico todavía está limitado por un número relativamente bajo de analgésicos eficaces disponibles que carecen de efectos secundarios graves. La inhibición farmacológica de la

excitabilidad de las neuronas sensoriales nociceptivas periféricas ha sido una estrategia favorecida en el desarrollo de nuevos analgésicos. Las neuronas sensoriales nociceptivas expresan un conjunto único de subunidades α de canales de sodio dependientes de voltaje. Los canales de sodio dependientes de voltaje contribuyen en gran medida a la generación de actividad ectópica, como lo indican los potentes efectos inhibitorios de los anestésicos locales, que son bloqueadores no selectivos de los canales de sodio. Las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) expresan varios canales de sodio que son sensibles o resistentes a la tetrodotoxina (TTX); sin embargo, no está del todo claro cuál de estos canales es responsable de la generación anormal de potenciales de acción. Los estudios que utilizan la desactivación de genes con oligonucleótidos antisentido respaldan una función específica del canal Nav1.3, que se regula al alza en las neuronas DRG después de una lesión nerviosa, pero la desactivación del canal no logra alterar el comportamiento similar al dolor neuropático o la actividad ectópica. El canal Nav1.8 resistente a TTX, que se expresa predominantemente por nociceptores, no favorece la propagación de potenciales de acción de amplitud total y, en cambio, modula la excitabilidad de la membrana, particularmente cuando está fosforilado. Los experimentos que utilizan el antisentido de Nav1.8 y la desactivación de ARNhc, así como también el bloqueo farmacológico con conotoxinas y antagonistas de fármacos pequeños, indican un papel importante de este canal en la generación de dolor neuropático, pero la desactivación de Nav1.8 no reduce el fenotipo del dolor neuropático. La TTX en dosis bajas bloquea la expresión y el desarrollo del dolor neuropático, y Nav1.8 se regula notablemente a la baja después de una lesión axonal, lo que produce una reducción sustancial en las densidades TTX-R actuales. Aunque la eliminación condicional de Nav1.7 en los nociceptores no reduce el dolor neuropático, los bloqueadores selectivos del canal muestran eficacia como agentes antineuropáticos. También se han implicado en el dolor neuropático los canales modulados por nucleótidos cíclicos (HCN) activados por hiperpolarización, la subfamilia Q KCNQ de los canales neuronales dependientes de voltaje de potasio y los canales de potasio activados por calcio. Además, los ratones con una delección de Cav2.2 (el canal de calcio tipo N) muestran un comportamiento similar al dolor neuropático reducido. Por lo tanto, la desactivación global o condicional de los canales iónicos individuales por sí sola no parece ser una forma útil de determinar su valor como dianas para los analgésicos debido a la compensación y redundancia.

Tratar el dolor en los pacientes sigue siendo un desafío importante, porque el alivio es solo parcial en la mayoría de los pacientes y no puede identificarse a quienes responden al tratamiento. En promedio, el dolor neuropático es más fuerte y más difícil de tratar. El riesgo de fracaso de la terapia es mayor y puede conducir al suicidio o al descenso social. El dolor neuropático suele estar localizado y, teóricamente, debe tratarse tópicamente, sin embargo, esto a menudo no tiene éxito. Una de las razones de esto puede ser la participación de diferentes estructuras mediadoras del dolor, tal como los canales de sodio o calcio y los receptores NMDA o TRPV o combinaciones de estos. Por otro lado, la administración sistémica para tratar el dolor neuropático puede provocar efectos secundarios graves en el CNS.

Aunque el dolor nociceptivo, neuropático y disfuncional son distintos en términos de su etiología y características clínicas, tienen algunos mecanismos en común. El tratamiento tópico importante para el dolor neuropático incluye inhibidores de los canales de sodio (anestésicos locales) y el bloqueo de los receptores de la subfamilia V del canal catiónico de potencial de receptor transitorio (TRPV), tal como por ejemplo la capsaicina. Para el tratamiento sistémico, los bloqueadores de los canales de sodio, tal como la carbamazepina o la lamotrigina, son útiles para el dolor neuropático, pero también los moduladores del calcio, tales como la pregabalina y la gabapentina. Para tratar el dolor nociceptivo también pueden usarse agentes antiinflamatorios, tales como diclofenaco, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, etcétera. Se han usado opioides para ambos. A pesar de la amplia variedad de fármacos usados para tratar el dolor, todavía hay un número de pacientes con dolor que no puede aliviarse y, por tanto, existe la necesidad de agentes activos adicionales y de amplio espectro para el tratamiento del dolor. Solo en Alemania hay de 15 a 20 millones de pacientes con dolor, de estos 4-6 millones con dolor crónico grave y aproximadamente 2 millones con síntomas de dolor que no pueden ser tratados ni siquiera por los especialistas con las opciones disponibles actualmente. De acuerdo con lo confirmado por el metaanálisis, el dolor físico sigue siendo un factor de riesgo constante para pensamientos y conductas suicidas. Debido al desarrollo demográfico con una población que envejece, se espera que el número de pacientes que sufren dolor aumente en los próximos años. Con el envejecimiento de la población, el período de tratamiento también se alarga y los problemas asociados con el uso prolongado de analgésicos, tal como los efectos secundarios en el estómago, los riñones, el sistema cardiovascular y el hígado, serán más relevantes en el futuro. Por tanto, todavía se necesitan nuevos agentes que sean ampliamente efectivos en el tratamiento del dolor y tengan pocos efectos secundarios.

La Bromhexina (2,4-dibromo-6-[[ciclohexil(metil)amino]metil]anilina, $C_{14}H_{20}Br_2N_2$, MW = 376,136 g/mol, CAS. Núm.: 3572-43-8 es un derivado de la planta *Adhatoda vasica* usada en algunos países para el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias. La bromhexina se usa en varios países para el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias. Desde su introducción al mercado en 1963 como expectorante, la bromhexina es un fármaco de venta libre para enfermedades respiratorias para uso humano y veterinario (por ejemplo, Bisolvon®). La bromhexina se administra por vía oral en forma de comprimido o jarabe. Se sabe que atraviesa la barrera hematoencefálica y tiene muy pocos efectos secundarios. Se sabe que la bromhexina mejora la secreción de varios componentes del moco al modificar las características fisicoquímicas del moco. Estos cambios, a su vez, aumentan el aclaramiento mucociliar y reducen la tos. La bromhexina aumenta el volumen de secreción y disminuye la viscosidad del esputo y, por tanto, aumenta el aclaramiento mucociliar. Además, se ha informado que la bromhexina tiene un efecto antitusivo en ratones (documento US4,191,780 A1), para reducir la hinchazón en niños con parotitis crónica recurrente

(documento de Rastión y otros, Revista Chil. Pediatr. 2004, 75, 43), como agente antiinflamatorio (documento JP-A-2006 123381), como agente para el alivio de los síntomas del resfriado (documento WO 2005/094832 A1) y como aditivo para una composición farmacéutica oftálmica que comprende un inhibidor selectivo de la COX-2 (documento WO 02/05815 A1). A pesar de su uso como medicamento durante más de 50 años, no se ha informado de su potencial para tratar el dolor.

Resumen de la invención

En la presente descripción se proporciona bromhexina o una sal de esta para su uso en un método para el tratamiento dérmico tópico del dolor agudo o crónico en un paciente. En una modalidad, el dolor es un dolor nociceptivo, un dolor neuropático y/o un dolor disfuncional. En otra modalidad, el dolor es dolor nociceptivo crónico, dolor neuropático crónico y/o dolor disfuncional crónico. El dolor puede ser (a) dolor neuropático central; (b) dolor neuropático periférico; (c) dolor nociceptivo; (d) síndromes de dolor mixto; (e) dolor disfuncional; o (f) cefaleas neuropáticas, nociceptivas o mixtas. Preferentemente, el dolor es dolor neuropático central crónico; dolor neuropático periférico crónico; o dolor nociceptivo crónico.

De acuerdo con los usos de la invención, el dolor neuropático central se selecciona preferentemente del grupo que consiste en dolor de esclerosis múltiple, dolor de lesión de la médula espinal (SCI; Paraplejía), dolor relacionado con la enfermedad de Parkinson, ataques epilépticos dolorosos, dolor posterior a un ictus, dolor por desafereciación, neuralgia del trigémino, neuralgia del glossofaríngeo, dolor talámico, dolor por borreliosis, dolor fantasma y síndrome doloroso de piernas inquietas.

De acuerdo con los usos de la invención, el dolor neuropático periférico se selecciona preferentemente del grupo que consiste en braquialgia parestésica, síndrome del túnel carpiano, eritromelalgia, neuralgia facial, neuralgia postherpética, neuralgia postoperatoria, neuralgia postraumática, ciática, causalgia, mononeuropatía, síndromes de atrapamiento nervioso, lesiones nerviosas, dolor de neuritis, neuralgia occipital, neuropatía del trigémino, alodinia e hiperalgesia, síndrome del surco ulnar, síndrome del túnel tarsiano, radiculopatía, dolor relacionado con la enfermedad de Fabry, polineuropatía, neuropatía postraumática, dolor posamputación, dolor del muñón y notalgia parestésica.

De acuerdo con los usos de la invención, el dolor nociceptivo se selecciona preferentemente del grupo que consiste en dolor visceral; dolor isquémico; dolor relacionado con el síndrome de Raynaud; dolor articular degenerativo tal como el dolor de la osteoartritis o el dolor artrítico; dolor reumático; dolor asociado a la tendinitis, tal como epicondilitis, aquilodinia, dolor de fascitis, dolor de espolón de quilla; hombro congelado; artritis; dolor vertebral degenerativo; dolor cervical degenerativo; dolor inflamatorio; síndrome de dolor miofascial; puntos de activación muscular y mialgias.

De acuerdo con los usos de la invención, el síndrome de dolor mixto se selecciona preferentemente del grupo que consiste en síndrome cervical, dolor del cáncer, dolor lumbar, dolor abdominal, síndrome de dolor regional complejo (CRPS, también denominado algodistrofia, distrofia refleja, atrofia de Sudeck), dolor posamputación, dolor anal, hernia y degeneración discal, dolor espinal degenerativo, síndrome de cirugía de espalda fallida (FBS) y dolor posquirúrgico agudo y crónico (CPSP).

De acuerdo con los usos de la invención, el dolor disfuncional se selecciona preferentemente del grupo que consiste en reumatismo de tejidos blandos, fibromialgia, síndrome de dolor pélvico crónico (CPPS), dolor de cistitis crónica, dolor de prostatitis crónica, coccigodinia, síndrome del intestino irritable, dolor crónico del intestino, dolor orofacial, proctodinia, vulvodinia, dolor relacionado con la enfermedad de Dercum, dolor generalizado y disfunción craneomandibular.

De acuerdo con los usos de la invención, la cefalea se selecciona preferentemente del grupo que consiste en cefalea en brotes, migraña, cefalea de tipo tensional, hemicránea, cefalea autonómica del trigémino, síndrome SUNCT, cefalea numular, neuralgia occipital y neuralgia y neuropatía del trigémino.

La bromhexina o una sal de esta de acuerdo con los usos de la invención se debe administrar por vía tópica y dérmica. En una modalidad preferida, el dolor es un dolor neuropático periférico, preferentemente un dolor neuropático periférico localizado, o el dolor es un dolor articular degenerativo o dolor asociado a tendinitis.

En una modalidad preferida, la bromhexina está en forma de clorhidrato de bromhexina.

El paciente a tratar puede ser un mamífero, preferentemente un ser humano, un animal de compañía, un caballo, un camélido o un ganado, con mayor preferencia un ser humano.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende bromhexina o una sal de esta y excipientes farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento del dolor agudo o crónico de acuerdo con la invención.

En otro aspecto más, se proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende bromhexina o una sal de esta y excipientes farmacéuticamente aceptables para uso dérmico en el tratamiento del dolor agudo o crónico en un paciente. En una modalidad preferida, la bromhexina está en forma de clorhidrato de bromhexina. La composición farmacéutica tópica puede estar en la forma de una crema, una loción, una loción médica para el cabello, una emulsión, un aerosol, una solución, una pomada, un gel o un parche transdérmico para la administración dérmica.

En otro aspecto más de la invención, la composición farmacéutica tópica de la invención se proporciona para su uso de acuerdo con la invención.

También se describe en la presente descripción (aunque no forma parte de la invención) un método para tratar a un paciente con dolor crónico o agudo, que comprende administrar al paciente bromhexina o una sal de esta. En una modalidad, el dolor es un dolor nociceptivo, un dolor neuropático y/o un dolor disfuncional. En otra modalidad, el dolor es dolor nociceptivo crónico, dolor neuropático crónico y/o dolor disfuncional crónico. El dolor puede ser (a) dolor neuropático central; (b) dolor neuropático periférico; (c) dolor nociceptivo; (d) síndromes de dolor mixto; (e) dolor disfuncional; o (f) cefaleas neuropáticas, nociceptivas o mixtas. Preferentemente, el dolor es dolor neuropático central crónico; dolor neuropático periférico crónico; o dolor nociceptivo crónico.

En una modalidad preferida, el dolor es un dolor neuropático periférico, preferentemente un dolor neuropático periférico localizado, o el dolor es un dolor articular degenerativo o dolor asociado a tendinitis.

En una modalidad preferida, la bromhexina está en forma de clorhidrato de bromhexina.

El paciente a tratar puede ser un mamífero, preferentemente un ser humano, un animal de compañía, un caballo, un camélido o un ganado, con mayor preferencia un ser humano.

Leyendas de las figuras

Figura 1. Imágenes de la mano y el codo de un paciente con síndrome de dolor crónico severo en ambas manos y brazos de origen desconocido durante 5 años. Síntomas: tensión dolorosa, sobrecalentamiento, enrojecimiento y alteración de la función. (A, B) 20 minutos después del tratamiento tópico con bromhexina, la mano izquierda (+ bromhexina) desarrolló una reducción del enrojecimiento (flechas blancas) como se muestra en el panel superior e inferior y una reducción impresionante del dolor y la sensación de hinchazón y tensión. (C) Panel superior: Extensión de la separación posible de los dedos de la mano izquierda tratada con bromhexina (+ bromhexina) en comparación con la mano derecha no tratada (-bromhexina). Panel inferior: Extensión de los dedos "limitado por el dolor" de la mano izquierda tratada con bromhexina (+ bromhexina) en comparación con la mano derecha no tratada (- bromhexina), en la que el dolor comenzó inmediatamente con el primer movimiento. Las fotografías se tomaron 20 minutos después del tratamiento con bromhexina tópica. (D) Panel inferior: Extensión posible de la rotación del codo libre de dolor 20 minutos después de la bromhexina en el codo izquierdo tratado (área tratada marcada). También se observó una reducción de la hinchazón en el área tratada. Panel superior: Ningún movimiento libre de dolor era posible en el codo de la mano derecha no tratada. (E) El paciente mostró diversos movimientos posibles libres de dolor en la mano y el brazo izquierdo aproximadamente 30 minutos después de la bromhexina (+ bromhexina), mientras que ningún movimiento libre de dolor fue posible en el brazo derecho no tratado (- bromhexina).

Figura 2: Imágenes de manos de un paciente con dolor crónico provocado por artritis reumatoide desde hace 20 años combinado con dolor de fibromialgia. Todos los movimientos de las manos y los dedos eran dolorosos. 5 minutos después del tratamiento con bromhexina tópica, el cierre del puño (panel inferior) mejoró notablemente en la secuencia de movimiento y pudo realizarse con menos dolor debido a "una sensación de ligereza y sensibilidad" en las manos.

Figura 3: Imágenes de la mano derecha que forma un puño en un paciente con dolores crónicos provocados por la osteoartritis de los dedos desde hace muchos años. Panel superior (- bromhexina): El cierre del puño es doloroso y no es completamente posible, máximo movimientos posibles de los dedos (ya dolorosos) antes del tratamiento. Panel inferior (+ bromhexina): 15 minutos después de la bromhexina tópica pudo realizarse el cierre del puño completamente y con dolor reducido.

Figura 4: Imágenes de las manos de un paciente con dolor intenso por fibromialgia en una exacerbación con movimientos dolorosos de manos/dedos e hinchazón. 25 minutos después de la bromhexina tópica, (A) la hinchazón se redujo considerablemente (véase área marcada) y (B) el cierre del puño mejoró notablemente en la secuencia de movimiento y pudo realizarse con menos dolor debido a "una sensación de ligereza y sensibilidad" en la mano derecha. El paciente quedó sorprendido y demostró una reducción de la hinchazón, la posibilidad de cerrar el puño y una reducción del deterioro funcional durante el movimiento. (C) Panel superior (- bromhexina): El cierre del puño fue casi indoloro hasta la posición semicerrada que se muestra antes del tratamiento, pero no pudo cerrarse más sin dolor. Panel medio (+ bromhexina): 25 minutos después del tratamiento con bromhexina tópica el puño podía cerrarse completamente y sin dolor. Panel inferior (+ bromhexina): El movimiento del pulgar ya no estaba limitado por el dolor como antes. La posición mostrada del pulgar (que toca la palma en la raíz del

dedo meñique) era imposible 25 minutos antes.

Figura 5: Reducciones del dolor después de la bromhexina en los síndromes de dolor nociceptivo en diferentes momentos después de la aplicación tópica (NRS = escala de calificación numérica 0-10 como estándar científico de evaluación).

Figura 6: Reducciones del dolor después de la bromhexina en los síndromes de dolor neuropático en diferentes momentos después de la aplicación tópica (NRS = escala de calificación numérica de 0-10 como estándar científico de evaluación).

Descripción detallada

El término "que comprende" o "comprendido" abarca la modalidad más específica "que consiste en". Además, las formas singular y plural no se usan de forma limitativa. Como se usa en la presente descripción, las formas singulares "un", "una" y "el" designan tanto el singular como el plural, a menos que se indique expresamente que designan únicamente el singular.

Como se usa en la presente descripción, el término "bromhexina" se refiere a (2,4-dibromo-6-[[ciclohexil(metil)amino]metil]anilina, $C_{14}H_{20}Br_2N_2$, MW = 376,136 g/mol, Cas Núm: 3572-43-8. La bromhexina es un derivado de la planta *Adhatoda vasica*. Está aprobado para uso humano y veterinario como micolítico y expectorante usado para trastornos respiratorios caracterizados por moco viscoso o excesivo y está en el mercado para administración oral, por ejemplo, como Bisolvon®.

El término "animal" se usa en la presente descripción para incluir todos los mamíferos, aves y peces. Un mamífero es cualquier vertebrado dentro de la clase Mammalia. Las hembras de todas las especies de mamíferos amamantan a sus crías con leche secretada por las glándulas mamarias. Los mamíferos incluyen, sin limitarse a estos, seres humanos; simios, monos, animales de compañía (tales como perros, gatos, hámsteres, cobayas), roedores, caballos, camélidos y animales de ganado tales como ganado vacuno y porcino.

Como se usa en la presente descripción, un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un agente que es útil para preparar una composición farmacéutica, preferentemente una composición farmacéutica tópica que es generalmente segura, no tóxica y no es biológicamente ni de cualquier otra manera no conveniente. Tal agente puede incluir un excipiente, diluyente o portador que sea aceptable para uso veterinario o farmacéutico. Tal agente puede ser de origen no natural o puede ser de origen natural.

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en la presente descripción se refiere a aliviar o reducir la sensación de dolor. La sensación de la intensidad del dolor puede evaluarse mediante el uso de la Puntuación NRS (NRS = escala de calificación numérica) en el que el paciente califica su dolor entre "0 = sin dolor" y "10 = dolor insoportable". La Puntuación NRS es el estándar para la evaluación del dolor en las publicaciones internacionales y, de acuerdo con la literatura, una intensidad de NRS 3 o menor generalmente se considera como "tolerable" por los pacientes con dolor. Preferentemente, el dolor a tratar de acuerdo con la invención no es dolor inducido por quimioterapia (es decir, es un dolor que se desarrolla como resultado de la quimioterapia).

El término "dolor agudo" como se usa en la presente descripción se refiere a un dolor provocado por un estímulo nocivo que disminuye a medida que avanza la curación o se elimina el estímulo que causa el dolor y la sensación de dolor disminuye hasta que se detecta un dolor mínimo o nulo.

El término "dolor crónico", como se usa en la presente descripción, se refiere a un dolor que persiste más allá del tiempo normal de curación. En la práctica, esto puede ser menos de un mes o, con mayor frecuencia, más de seis meses. En el caso del dolor no relacionado con enfermedades malignas, tres meses es el punto más conveniente para decidir entre dolor agudo y crónico; en el caso del dolor relacionado con enfermedades malignas es, típicamente, menos de tres meses. Es provocado, típicamente, por una agresión inicial dolorosa, somática o no somática, que conduce a una sensibilización periférica y/o central que exacerba sinérgicamente la percepción del dolor duradero. Pueden obtenerse más detalles del documento Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2^{da} edición, preparada por Task Forces on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain, Editores: Harold Merskey y Nikolai Bogduk, IASP Press, Seattle.

El término "dolor nociceptivo", como se usa en la presente descripción, se refiere a la incomodidad que se produce cuando un estímulo provoca daño tisular, por ejemplo, a los músculos, huesos, piel u órganos internos. El dolor nociceptivo es, típicamente, provocado por la estimulación de fibras nerviosas periféricas que responden solo a estímulos que se aproximan o superan la intensidad dañina (nociceptores) y puede clasificarse de acuerdo con el modo de estimulación nociceptiva; las categorías más comunes son "térmicas" (calor o frío), "mecánicas" (aplastamiento, desgarró, etcétera) y "químicas" (yodo en un corte, chile en polvo en los ojos). El dolor nociceptivo también puede dividirse en dolor visceral (órganos internos) o somático (lesión del cuerpo), tal como dolor somático profundo y dolor somático superficial. Los pacientes que sufren dolor visceral tienden a sentirse generalmente adoloridos, ya que este dolor tiende a no localizarse en un área específica. El cáncer es una fuente común de dolor

visceral. El dolor somático profundo se inicia mediante la estimulación de los nociceptores en ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos, fascias y músculos, y es un dolor sordo, persistente y mal localizado. El dolor superficial se inicia mediante la activación de nociceptores en la piel o en los tejidos superficiales y es agudo, bien definido y claramente localizado.

5 El término "dolor neuropático" como se usa en la presente descripción se refiere a un dolor que se origina por daño o mal funcionamiento de los nervios y puede ser agudo o volverse crónico. El dolor neuropático puede provocarse por un daño o una enfermedad que afecta las porciones central (dolor neuropático central) o periférica (dolor neuropático periférico) del sistema nervioso involucradas en las sensaciones del cuerpo (el sistema somatosensorial). Un dolor neuropático periférico resulta de lesiones en el sistema nervioso periférico (PNS) provocadas por un traumatismo mecánico, enfermedades metabólicas, sustancias químicas neurotóxicas, infección o invasión tumoral e implica múltiples cambios fisiopatológicos tanto dentro del PNS como en el CNS. El dolor neuropático central generalmente resulta de una lesión en la médula espinal, un ictus o esclerosis múltiple. Aparte de la neuropatía diabética y otras afecciones metabólicas, las causas comunes de neuropatías periféricas dolorosas son la infección por herpes zóster, las neuropatías relacionadas con el HIV, las deficiencias nutricionales, las toxinas, las manifestaciones remotas de neoplasias malignas, los trastornos genéticos y mediados por el sistema inmune o los traumatismos físicos en un tronco nervioso. El dolor neuropático es común en el cáncer como resultado directo del cáncer en los nervios periféricos (por ejemplo, la compresión por un tumor) o como un efecto secundario de las lesiones por radiación o cirugía. Algunos de los síntomas devastadores que pueden experimentar los pacientes con dolor neuropático son un dolor atroz cada vez que la ropa toca la piel, ardor espontáneo que se siente como agua hirviendo, estallidos de sensación de "alfileres y agujas" en los pies al caminar, un dolor opresivo continuo después de una amputación como si estuvieran apretando el pie fantasma o una banda de dolor agudo alrededor del cuerpo en el nivel que se ha perdido toda sensación después de una lesión de la médula espinal.

25 El término "síndromes de dolor mixto" como se usa en la presente descripción se refiere a una afección que tiene tanto un componente neuropático como nociceptivo.

30 El término "dolor disfuncional", como se usa en la presente descripción, se refiere a un dolor que no tiene ningún estímulo nocivo identificable ni ninguna inflamación o daño detectable en el sistema nervioso. Parece ser causado por un mal funcionamiento del propio aparato somatosensorial que no protege ni apoya la curación y reparación y puede considerarse una enfermedad en sí misma. Los síndromes de dolor disfuncional comparten algunas características del dolor neuropático: suma temporal con una acumulación progresiva del dolor en respuesta a estímulos repetidos (hiperexcitación), difusión espacial y umbrales de dolor reducidos. Las principales características del dolor disfuncional son síntomas crónicos, ya sea generalizados o confinados a una parte específica del cuerpo; y amplificación del dolor o una sensibilidad anormal al dolor. Las causas del dolor disfuncional son en gran medida desconocidas. Incluye un amplio rango de trastornos, que incluye la fibromialgia, la cistitis intersticial o el síndrome del intestino irritable.

40 El término "administración tópica" como se usa en la presente descripción se refiere a la administración a una superficie del cuerpo. Esto significa particularmente la superficie dérmica del cuerpo y por tanto la administración a la piel. La sustancia para la administración tópica típicamente se formula como una composición farmacéutica tópica.

45 El término "administración tópica dérmica" o "administración dérmica" como se usa en la presente descripción se refiere a la aplicación a la superficie exterior del cuerpo, es decir, sobre la piel, y por lo tanto significa exclusivamente la administración epicutánea, tal como suministro transdérmica, excluyendo explícitamente la mucosa, administración enteral y ocular. La sustancia para administración tópica, típicamente, se formula como una composición farmacéutica tópica dérmica.

50 Bromhexina

La presente invención se refiere a la bromhexina o una sal de esta para su uso en un método para el tratamiento dérmico tópico del dolor agudo y crónico. La bromhexina se usa en varios países para el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias. Desde su introducción al mercado en 1963 como expectorante, la bromhexina es un fármaco de venta libre para enfermedades respiratorias de uso humano y veterinario (por ejemplo, Bisolvon®). Para uso humano, la bromhexina se proporciona en forma de jarabe, inhalador o comprimido y se administra en dosis en el intervalo de entre 24 y 48 mg/día en adultos. Se sabe que la bromhexina mejora la secreción de varios componentes del moco al modificar las características fisicoquímicas del moco. Estos cambios, a su vez, aumentan el aclaramiento mucociliar y reducen la tos. La bromhexina aumenta el volumen de secreción y disminuye la viscosidad del esputo y, por tanto, aumenta el aclaramiento mucociliar.

60 La bromhexina tiene una biodisponibilidad relativamente baja debido a un alto efecto de primer paso hepático (hasta un 80 %). Además de otros metabolitos inactivos, la bromhexina se metaboliza a ambroxol. El ambroxol puede representar aproximadamente el 25 % de los metabolitos durante la fase β. Sin embargo, el propio ambroxol se metaboliza aún más y se supone que las cantidades presentes son demasiado pequeñas para contribuir sustancialmente al efecto secrolítico de la bromhexina. Dado que el efecto de primer paso no influye en la administración tópica, tampoco se espera que se forme una cantidad considerable de ambroxol después de la

administración dérmica. Se sabe que la bromhexina atraviesa la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, se espera que también muestre efectos beneficiosos sobre el sistema nervioso central después de la administración sistémica. Sin estar ligados a la teoría, creemos que se requieren dosis sistémicas más altas de la bromhexina para usar en el tratamiento del dolor que para su actividad serolítica. Esto explicaría por qué no se ha observado antes la actividad de la bromhexina en el tratamiento del dolor después del tratamiento de enfermedades respiratorias durante más de 40 años.

Se demostró que el ambroxol reduce el comportamiento relacionado con el dolor en roedores y alivia el dolor en humanos. Además, se ha informado que bloquea las corrientes de Na⁺ en las neuronas sensoriales con preferencia por las corrientes de Na⁺ resistente a la tetrodotoxina (TTXr) codificadas por Na_v1.8. A pesar de la larga experiencia terapéutica con la bromhexina como expectorante, no se ha informado de un efecto beneficioso de la bromhexina en el tratamiento del dolor. Por lo tanto, es sorprendente que se haya descubierto que la bromhexina o una sal de esta es activa para aliviar el dolor agudo y crónico, que incluye el dolor nociceptivo, neuropático y disfuncional. El compuesto puede administrarse por vía dérmica tópica.

Para la administración tópica, la bromhexina o una sal de esta se administra preferentemente por vía tópica a partes del cuerpo o un área de la superficie del cuerpo sobre la piel afectada por o adyacente a un dolor localizado, tal como un dolor neuropático periférico, un dolor articular degenerativo o el dolor asociado a la tendinitis. Sin embargo, la bromhexina tópica también puede aliviar los síntomas del dolor en pacientes con afecciones tales como dolor visceral nociceptivo y dolor disfuncional, ya que ambos pueden estar asociados con la hipersensibilidad de la piel y/o la sobreexpresión patológica de los receptores mediadores del dolor o la sobreexcitabilidad de los receptores mediadores del dolor.

La bromhexina puede administrarse como la base libre o una sal de esta para administración tópica. Los ácidos adecuados para formar las sales de la bromhexina son sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico y ácido metanosulfónico. Preferentemente el ácido para formar las sales de bromhexina es el ácido clorhídrico.

Usos de la bromhexina

En la presente descripción se proporciona la bromhexina o una sal de esta para su uso en el tratamiento dérmico tópico del dolor agudo o crónico en un paciente. El dolor puede ser un dolor nociceptivo, un dolor neuropático y/o un dolor disfuncional. En una modalidad, el dolor es dolor nociceptivo crónico, dolor neuropático crónico y/o dolor disfuncional crónico. Más específicamente, el dolor a tratar puede ser (a) dolor neuropático central; (b) dolor neuropático periférico; (c) dolor nociceptivo; (d) síndromes de dolor mixto; (e) dolor disfuncional; o (f) cefaleas neuropáticas, nociceptivas o mixtas. Preferentemente, el dolor es dolor neuropático central crónico; dolor neuropático periférico crónico; o dolor nociceptivo crónico. En una modalidad, el dolor no es dolor inducido por quimioterapia, particularmente no es dolor neuropático inducido por quimioterapia.

Ejemplos de dolor neuropático central, sin limitarse a estos, son el dolor por esclerosis múltiple, dolor por lesión de la médula espinal (SCI; paraplejía), dolor relacionado con la enfermedad de Parkinson, ataques epilépticos dolorosos, dolor posterior a un ictus, dolor por desaferenciación, neuralgia del trigémino, neuralgia del glossofaríngeo, dolor talámico, dolor por borreliosis, dolor fantasma o síndrome doloroso de piernas inquietas. Preferentemente, el dolor neuropático central a tratar de acuerdo con la invención es el dolor por esclerosis múltiple, dolor por lesión de la médula espinal (SCI; paraplejía), dolor posterior a un ictus, dolor por desaferenciación, neuralgia del trigémino, dolor talámico, dolor fantasma o síndrome doloroso de piernas inquietas.

Ejemplos de dolor neuropático periférico, sin limitarse a estos, son la braquialgia parestésica, síndrome del túnel carpiano, eritromelalgia, neuralgia facial, neuralgia postherpética, neuralgia postoperatoria, neuralgia postraumática, ciática, causalgia, mononeuropatía, síndromes de atrapamiento nervioso, lesiones nerviosas, dolor de neuritis, neuralgia occipital, neuropatía del trigémino, alodinia e hiperalgesia, síndrome del surco ulnar, síndrome del túnel tarsiano, radiculopatía, dolor relacionado con la enfermedad de Fabry, polineuropatía, neuropatía postraumática, dolor posamputación, dolor del muñón o notalgia parestésica. Preferentemente, el dolor neuropático periférico a tratar de acuerdo con la invención es eritromelalgia, neuralgia postherpética, neuralgia postoperatoria, neuralgia postraumática, causalgia, mononeuropatía, síndromes de atrapamiento nervioso, lesiones nerviosas, neuropatía del trigémino, alodinia e hiperalgesia, radiculopatía, polineuropatía, neuropatía postraumática, dolor del muñón o notalgia parestésica.

Ejemplos de dolor nociceptivo, sin limitarse a estos, son el dolor visceral; dolor isquémico; dolor relacionado con el síndrome de Raynaud; dolor articular degenerativo tal como el dolor de la osteoartritis o el dolor artrítico; dolor reumático; dolor asociado a la tendinitis, tal como epicondilitis, aquilodinia, dolor de fascitis, dolor de espolón de quilla; hombro congelado; artritis; dolor vertebral degenerativo; dolor cervical degenerativo; dolor inflamatorio; síndrome de dolor miofascial; puntos de activación muscular y mialgias. Preferentemente, el dolor nociceptivo a tratar de acuerdo con la invención es el dolor isquémico, dolor relacionado con el síndrome de Raynaud, dolor articular degenerativo tal como dolor por osteoartritis o dolor artrítico, dolor reumático, epicondilitis, aquilodinia,

hombro congelado, artritis, dolor vertebral degenerativo, dolor cervical degenerativo, dolor inflamatorio o mialgia.

Ejemplos del síndrome de dolor mixto, sin limitarse a estos, son el síndrome cervical, dolor del cáncer, dolor lumbar, dolor abdominal, síndrome de dolor regional complejo (CRPS, algodistrofia, distrofia refleja, atrofia de Sudeck), dolor posamputación, dolor anal, hernia y degeneración discal, dolor espinal degenerativo, síndrome de cirugía de espalda fallida (FBS) y dolor posquirúrgico agudo y crónico (CPSP). Preferentemente, el síndrome de dolor mixto a tratar de acuerdo con la invención son el síndrome cervical, dolor oncológico, dolor lumbar, síndrome de dolor regional complejo (CRPS), dolor posamputación, dolor espinal degenerativo, síndrome de cirugía de espalda fallida (FBS) y dolor postquirúrgico agudo o crónico (CPSP).

Ejemplos de dolor disfuncional, sin limitarse a estos, son el reumatismo de tejidos blandos, fibromialgia, síndrome de dolor pélvico crónico (CPPS), dolor de cistitis crónica, dolor de prostatitis crónica, coccigodinia, síndrome del intestino irritable, dolor crónico del intestino, dolor orofacial, proctodinia, vulvodinia, dolor relacionado con la enfermedad de Dercum, dolor generalizado y disfunción craneomandibular. Preferentemente, los dolores disfuncionales a tratar de acuerdo con la invención son el reumatismo de tejidos blandos, fibromialgia, dolor de cistitis crónica, coccigodinia, dolor orofacial, proctodinia, vulvodinia, dolor relacionado con la enfermedad de Dercum y dolor generalizado.

Ejemplos de cefalea, sin limitarse a estos, son cefalea en brotes, migraña, cefalea de tipo tensional, hemicránea, cefalea autonómica del trigémino, síndrome SUNCT, cefalea numular, neuralgia occipital y neuralgia y neuropatía del trigémino. Preferentemente, la cefalea es migraña, cefalea de tipo tensional, cefalea autonómica del trigémino, cefalea numular, neuralgia occipital y neuralgia o neuropatía del trigémino.

La bromhexina o una sal de esta se administra por vía dérmica tópica. Preferentemente, la bromhexina o una sal de esta se debe administrar por vía epicutánea. De acuerdo con la invención, la bromhexina o una sal de esta se encuentra en forma de una composición farmacéutica tópica para uso dérmico.

En una modalidad, el dolor es un dolor localizado. Si bien todos los dolores ilustrativos o al menos el dolor local asociado con los dolores ilustrativos descritos anteriormente pueden tratarse tópicamente, algunos dolores localizados son particularmente adecuados para el tratamiento mediante el uso de una composición farmacéutica tópica que comprende la bromhexina o una sal de esta.

Los ejemplos de dolor neuropático localizado particularmente adecuados para el tratamiento mediante el uso de una composición farmacéutica tópica, sin limitarse a estos, son dolor por esclerosis múltiple, dolor por lesión de la médula espinal (SCI; paraplejía), dolor relacionado con la enfermedad de Parkinson, dolor posterior a un ictus, dolor por desafferenciación, neuralgia del trigémino, dolor talámico, dolor por borreliosis, dolor fantasma o síndrome doloroso de piernas inquietas. Para el dolor de la esclerosis múltiple, es particularmente relevante mencionar la alodinia periférica.

Los ejemplos de dolor neuropático periférico localizado particularmente adecuados para el tratamiento mediante el uso de una composición farmacéutica tópica, sin limitarse a estos, son la braquialgia parestésica, síndrome del túnel carpiano, eritromelalgia, neuralgia facial, neuralgia postherpética, neuralgia postoperatoria, neuralgia postraumática, ciática, causalgia, mononeuropatía, síndromes de atrapamiento nervioso, lesiones nerviosas, dolor de la neuritis, neuralgia occipital, neuropatía del trigémino, alodinia e hiperalgesia, síndrome del surco ulnar, síndrome del túnel tarsiano, radiculopatía, dolor relacionado con la enfermedad de Fabry, polineuropatía, neuropatía postraumática, dolor posamputación, dolor del muñón o notalgia parestésica.

Ejemplos de dolor nociceptivo localizado particularmente adecuados para el tratamiento mediante el uso de una composición farmacéutica tópica, sin limitarse a estos, son dolor isquémico, dolor relacionado con el síndrome de Raynaud; dolor articular degenerativo tal como el dolor de la osteoartritis o el dolor artrítico; dolor reumático; dolor asociado a la tendinitis (tal como la epicondilitis, aquilodinia, dolor de fascitis, dolor de espolón de quilla) hombro congelado; artritis; dolor vertebral degenerativo; dolor cervical degenerativo; dolor inflamatorio; síndrome de dolor miofascial; puntos de activación muscular o mialgias. Preferentemente, el dolor nociceptivo a tratar mediante el uso de una composición farmacéutica tópica de acuerdo con la invención es el dolor articular degenerativo tal como dolor de osteoartritis o dolor artrítico, o dolor asociado a la tendinitis, tal como la epicondilitis, aquilodinia, dolor de fascitis o dolor de espolón de quilla.

Ejemplos de síndrome de dolor mixto localizado particularmente adecuados para el tratamiento mediante el uso de una composición farmacéutica tópica, sin limitarse a estos, son el síndrome cervical, dolor por cáncer, dolor lumbar, dolor abdominal, síndrome de dolor regional complejo (CRPS), dolor posamputación, dolor anal, dolor de hernia y degeneración discal, dolor espinal degenerativo, síndrome de cirugía de espalda fallida (FBS) y dolor posquirúrgico agudo o crónico (CPSP).

Ejemplos de dolor disfuncional localizado particularmente adecuados para el tratamiento mediante el uso de una composición farmacéutica tópica, sin limitarse a estos, son el reumatismo de tejidos blandos, síndrome de dolor pélvico crónico (CPPS), dolor por prostatitis crónica, dolor orofacial, proctodinia, dolor relacionado con la enfermedad

de Dercum, dolor generalizado y disfunción craneomandibular. Sin embargo, el dolor local asociado con fibromialgia, cistitis crónica, coccigodinia, enfermedad del intestino irritable y dolor intestinal crónico, tal como la hipersensibilidad de la piel, también pueden tratarse mediante el uso de una composición farmacéutica tópica.

- 5 Ejemplos de cefalea particularmente adecuados para el tratamiento mediante el uso de una composición farmacéutica tópica, sin limitarse a estos, son cefalea de tipo tensional, cefalalgia autonómica del trigémino, neuralgia occipital y neuralgia o neuropatía del trigémino.

10 Particularmente adecuado para el tratamiento tópico es el dolor neuropático periférico o el dolor articular degenerativo nociceptivo o el dolor asociado a la tendinitis, preferentemente el dolor neuropático periférico es un dolor neuropático periférico localizado.

15 El término dolor localizado se refiere a un dolor en la superficie del cuerpo que tiene una localización clara o está circunscrito. Típicamente, tiene una distribución superficial de hasta aproximadamente el tamaño de dos palmas o se limita a una parte del cuerpo.

20 La bromhexina o una sal de esta de acuerdo con la invención es para uso humano o veterinario. La presente invención es particularmente adecuada para usar en el tratamiento de un mamífero, que incluye sin limitarse a estos, seres humanos; simios, monos, animales de compañía (tales como perros, gatos, hámsteres, cobayas), roedores, caballos, camélidos y animales de ganado tales como ganado vacuno y porcino, preferentemente humanos, animales de compañía, caballos, camélidos y animales de ganado, con mayor preferencia humanos, gatos, perros, caballos, ganado vacuno y porcinos, aún con mayor preferencia humanos.

Composiciones

25 La bromhexina o una sal de esta se proporciona en forma de una composición farmacéutica para la administración tópica dérmica. La composición farmacéutica que comprende la bromhexina o una sal de esta puede contener además excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 La bromhexina puede usarse sola o en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas. Las preparaciones para las composiciones farmacéuticas sistémicas y tópicas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, jarabes, emulsiones, ungüentos, cremas, lociones, geles, parches, apósitos medicinales, parches transdérmicos o polvos dispersables.

35 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es una composición farmacéutica tópica que comprende bromhexina o una sal de esta, que contiene además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica tópica está adaptada para el suministro dérmico, con mayor preferencia para la administración transdérmica. En una modalidad preferida, la bromhexina está en forma de clorhidrato de bromhexina. La composición farmacéutica tópica puede estar en la forma de una crema, una loción, una loción médica para el cabello, una emulsión, un aerosol, una solución, una pomada, un gel o un parche transdérmico. La forma de dosificación puede depender de la localización de la superficie corporal a tratar (por ejemplo, el cuero cabelludo puede necesitar una formulación diferente a la de la piel poco vellosa), sin embargo se prefiere una crema o loción, debido a su mejor absorción por la piel.

45 Son particularmente preferidas las composiciones farmacéuticas tópicas en forma de una formulación seleccionada del grupo que consiste en una crema, una loción, una loción médica para el cabello, una emulsión, un aerosol, una solución, una pomada, un gel y un parche transdérmico. El contenido de bromhexina es del 1 % al 50 % (p/p), preferentemente del 3 % al 30 % (p/p), con mayor preferencia del 5 % al 20 %. La composición farmacéutica tópica es para administración dérmica, con mayor preferencia para la administración transdérmica. La composición farmacéutica tópica puede administrarse aproximadamente de 1 a 3 veces al día, típicamente, de 2 a 3 veces al día. Los parches transdérmicos también pueden contener un contenido de bromhexina de más del 50 % (p/p) y deben aplicarse continuamente.

55 La composición farmacéutica tópica contiene además uno o más excipientes seleccionados entre polímeros naturales, semisintéticos o sintéticos, compuestos inorgánicos formadores de gel (por ejemplo, dióxidos de silicio coloidal o bentonita), saborizantes, perfumes, edulcorantes, colorantes, preservantes, alcoholes de bajo peso molecular (por ejemplo, etanol, 1-propanol y 2-propanol), polioles (por ejemplo, etilenglicol, propilenglicol, glicerol y alcoholes de azúcar), reguladores de pH, promotores de penetración, ácidos grasos y solubilizantes.

60 Los polímeros adecuados son compuestos farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que comprende goma arábica, celulosa, derivados de la celulosa, preferentemente derivados de celulosa no iónicos y mucoadhesivos, particularmente preferentemente metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC) o las sales de esta, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o metilcelulosa (MEC), anhídrido polivinilalquiléter-co-maleico o las sales de este, gelatina, pectina, polietilenglicoles (PEG), polivinilalcohol (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), tragacanto, carragenina, xantano, quitosano, cloruro de quitosano, agarosa, agar-agar, alginatos, poloxámeros, almidón, derivados del almidón, goma guar, galactomanano,

65

poliacrilatos, polímeros acrílicos reticulados, poli(hidroxi-etilo), poli(hidroxi-propil)metacrilato y poli(hidroxi-propilmetil)metacrilato.

5 Los ungüentos y cremas de acuerdo con la invención constan de una base lipófila en la que la bromhexina o una sal de esta se disuelve o dispersa. También pueden contener perfumes, edulcorantes, colorantes, promotores de penetración, antioxidantes, promotores de penetración, polioles, agentes esparcidores, espesantes, colorantes, saborizantes y/o reguladores del pH farmacéuticamente aceptables.

10 La base lipófila puede ser un hidrocarburo sintético o natural, por ejemplo, parafinas, polietilenos o geles de vaselina, aceites o grasas vegetales o animales, grasas endurecidas, glicéridos sintéticos, ceras y polialquilsiloxanos líquidos. Los siguientes excipientes farmacéuticamente aceptables o mezclas seleccionadas de estos son adecuados como base lipófila: hidrocarburos, por ejemplo vaselina blanca, vaselina amarilla, parafina líquida fina y espesa, parafina dura, parafina microcristalina, aceite de parafina, polietileno, escualeno o perhidroescualeno, glicéridos, por ejemplo glicéridos parciales, poliglicéridos, monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos, ácidos grasos, por ejemplo ácido 15 esteárico, ácido palmítico o ácido oleico, aceites grasos de origen vegetal, por ejemplo semillas de borraja, cardo, maní, coco o aceite de semillas de maíz, aceites grasos de origen semisintético tales como triglicéridos de cadena media, grasas y glicéridos endurecidos de origen vegetal, por ejemplo aceite de maní endurecido, aceite de ricino o manteca de cacao, grasas de origen animal, por ejemplo manteca de cerdo, o grasas de origen semisintético tales como grasa dura o manteca de karité, ceras de origen natural y sintético, por ejemplo cera amarilla, cera 20 blanqueada, cera microcristalina, cera de abejas, cetilpalmitato o derivados de este, preferentemente cera acetilada, cera de polietileno, cera de cetiléster o cera THG, resinas, por ejemplo colofonia, o siliconas, por ejemplo aceite de silicona, dimeticona, simeticona o ciclometicona.

25 Los siguientes excipientes farmacéuticamente aceptables pueden usarse como sustancias surfactantes: emulsionantes aniónicos activos, por ejemplo estearato de metal alcalino, preferentemente estearato de potasio o estearato de metal, preferentemente monoestearato de aluminio, jabones de aminas, preferentemente monoestearato de aluminio, jabones de amina, preferentemente trietanolamina o laurilsulfato de trietanolamina, así como también sulfatos de alquilo, preferentemente dodecilsulfato de sodio, emulsionantes catiónicamente activos, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario, preferentemente cloruro de benzalconio o cloruro de cetilpiridinio, 30 emulsionantes anfóteros, por ejemplo fosfolípidos naturales o sintéticos, particularmente lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicérido, fosfatidilinositol, fosfatidilserina o esfingomielinas o emulsionantes no iónicos de betaína, por ejemplo alcoholes grasos superiores, preferentemente alcohol cetílico, alcohol estearílico o alcohol cetilestearílico, ésteres parciales de alcoholes polihídricos, preferentemente éster de ácido graso de etilenglicol/propilenglicol, particularmente preferentemente monoestearato, diestearato o monoestearato de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos del glicerol, preferentemente monopalmitato de glicerol, dipalmitato de glicerol, tripalmitato de glicerol, monoestearato de glicerol, monoisoestearato de glicerol, diestearato de glicerol, diisoestearato de glicerol, triestearato de glicerol, trihidroxiestearato de glicerol, monooleato de glicerol o dioleato de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, preferentemente laurato de sorbitol, palmitato de sorbitol, estearato de sorbitol, monooleato de sorbitol, sesquioleato de sorbitol o trioleato de sorbitol, éteres y ésteres de polietilenglicol, 40 preferentemente éteres de alcoholes grasos de polietilenglicol, preferentemente polietilenglicol lauriléter, polietilenglicol cetiléter, polietilenglicol esteariléter, polietilenglicol cetilesteariléter o polietilenglicol miristilcetilesteariléter, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, preferentemente monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, diestearato de polietilenglicol, estearilestearato de polietilenglicol o ricinoleato de polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán, preferentemente polisorbato, ésteres de ácidos 45 grasos de polietilenglicol y glicerol, preferentemente monoestearato de polietilenglicol glicerol, polietilenglicol gliceroldestearato, polietilenglicol glicerolhidroxiestearato, polietilenglicol gliceroltripalmitato, polietilenglicol gliceroltrilinolato, polietilenglicol gliceroltrioleato, polietilenglicol glicerolricinoleato o polietilenglicol glicerolcocoato, alcoholes esteáricos, preferentemente colesterol o alcohol de lana, copolímeros en bloque de polioxietileno/polioxipropileno, preferentemente poloxámeros, grasa de lana o alcoholes de lana así como también 50 mezclas de dos o más de los emulsionantes mencionados anteriormente.

Los preservantes adecuados son: alcoholes y fenoles tales como etanol, isopropanol, alcohol bencílico, clorobutanol, alcohol feniletílico, fenoxietanol, fenol, clorocresol, timol o triclosán, ácidos carboxílicos y sales de estos tales como ácido benzoico, benzoato de sodio, ácido sórbico, sorbato de potasio, ésteres de PHB (ésteres del ácido 4- 55 hidroxibenzoico), preferentemente 4-hidroxibenzoato de metilo, 4-hidroxibenzoato de etilo, 4-hidroxibenzoato de propilo o 4-hidroxibenzoato de butilo y los compuestos de sodio de estos, compuestos nitrogenados tales como cloruro de benzalconio, gluconato de clorhexidina, zinc piritiona o cloruro de cis1-(3-cloroalil-3,5,7-triaza 1-azonia-adamantano, o carbonato de propileno y mezclas de dos o más de los preservantes mencionados anteriormente.

60 Los antioxidantes adecuados son los antioxidantes naturales tales como ácido ascórbico, ácido salicílico o [alfa]-tocoferol, antioxidantes semisintéticos tales como ácido ascórbico o ésteres de ácido gálico, particularmente el ácido palmitoilascórbico o propilgalato, antioxidantes sintéticos tales como butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno o sulfito, particularmente el bisulfito de sodio, agentes formadores de complejos tales como ácido edético o EDTA sódico, así como también mezclas de dos o más de los antioxidantes mencionados anteriormente.

65 Los polioles adecuados son, por ejemplo, glicerol, alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol, maltitol o

isomaltosa, etilenglicol, propilenglicol, hexilenglicol o polietilenglicoles. Los agentes esparcidores adecuados son, por ejemplo, miristilmiristato, isopropilmiristato, isopropilpalmitato, isopropilanoato, diisopropiladipato y dibutiladipato. Los reguladores del pH adecuados son, por ejemplo, ácidos tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, bases tales como amoníaco, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de aluminio o trometamol así como también sales tales como bicarbonato de sodio, monohidrógeno fosfato de sodio, dihidrógeno fosfato de sodio, monohidrógeno fosfato de potasio, dihidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, citrato de sodio, oxalato de sodio, lactato de sodio, lactato de calcio, sulfato de magnesio, citrato monohidrógeno de amonio o citrato dihidrógeno de diamonio. Los promotores de penetración adecuados son, por ejemplo, urea, dimetilsulfóxido, sal sódica del ácido hialurónico, alcoholes tales como alcohol lauril o alcohol oleílico, ácidos alcanóicos tales como el ácido oleico, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, etilenglicol, propilenglicol o mentol, así como también otros promotores de la penetración seleccionados entre el 1-acilglicósidos, 1-acil-polioxietilenos, 1-acil-sacáridos, 2-n-acil-ciclohexanonas, 2-n-acil-1,3-dioxolanos (SEPA), 1,2,3-triacilgliceroles, 1-alcoholes, ácidos 1-alcanoicos, 1-alquil-acetatos, 1-alquil-aminas, 1-alquil-n-alquil-polioxietilenos, 1-alquil-alquilatos, n-alquil-beta-D-tiogluccósidos, 1-alquil-glicéridos, 1-alquil-propilenglicoles, 1-alquil-polioxietilenos, 1-alquil-2-pirrolidonas, alquil-acetoacetatos, alquilenglicoles, alquilmetilsulfóxidos, alquil-propionatos, alquil-sulfatos, diacilsuccinatos, diacil-N,N-dimetilaminoacetatos (DDAA), diacil-N,N-dimetilaminoisopropionatos (DDAIP) y fenilalquilaminas. Los espesantes usados pueden ser polímeros naturales o semisintéticos, polímeros sintéticos, compuestos formadores de geles inorgánicos como se mencionó anteriormente en la descripción de los geles y pastas hidrófilas.

Básicamente, cualquier preparación magistral recogida en el Código farmacéutico alemán/Nuevo formulario de recetas extemporáneas (DAC/NRF) podría usarse en la presente invención como crema base que comprende, sin limitarse a estos, Crema base DAC (monoestearato de glicerol, alcohol cetílico, triglicéridos de cadena media, vaselina blanca, monoestearato de glicerol macrogol-20, propilenglicol, agua purificada) y Crema base de Wolff con contenido medio en grasa (agua, oleato de decilo, estearato de glicerol, ácido palmítico, ácido esteárico, cetearth-3, ácido linoleico, trometamina, cera alba, perfume, metilparabeno, etilparabeno sódico). En una modalidad específica, la crema tópica dérmica se prepara mediante la mezcla de bromhexina con triglicéridos de cadena media y una crema base como Crema Linola para obtener una crema homogénea, preferentemente al mezclar la bromhexina HCl (1-20 % p/p), aproximadamente 10 % de triglicéridos de cadena media y una crema base. Una crema tópica dérmica tiene la ventaja sobre un gel de que es mejor absorbida por la piel. La bromhexina es rápida y fácil de formular en una composición farmacéutica tópica, particularmente en una crema homogénea. La crema se absorbe fácilmente (es decir, rápida y completamente) por la piel y no produce contaminación de la ropa, tal como por ejemplo manchas blancas.

35 Combinaciones

También se describe en la presente descripción una combinación que contiene bromhexina o una sal de esta y una o más sustancias activas adicionales. El uno o más principios activos y la bromhexina o una sal de esta pueden administrarse juntos, por separado o repartidos en el tiempo. La una o más sustancias activas y la bromhexina o una sal de esta pueden formularse en una composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. En caso de que se formulen en composiciones farmacéuticas separadas, pueden administrarse además por vías diferentes.

El uno o más principios activos adicionales pueden ser un anticonvulsivo, por ejemplo gabapentina, pregabalina, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina o lamotrigina; un antidepresivo tal como amitriptilina, doxepina, duloxetine o venlafaxina; una sustancia neuroprotectora, por ejemplo antagonistas del receptor NMDA tales como ketamina, dextrometorfano o memantina; un antiarrítmico, preferentemente lidocaína y mexiletina; o un agonista alfa-adrenérgico tal como la clonidina.

La una o más sustancias activas adicionales también pueden ser un analgésico tal como un opiáceo, preferentemente morfina, oxiconona, hidromorfona, tapentadol, buprenorfina, fentanilo, levomedona, codeína, tramadol o tilidina; un analgésico antiinflamatorio, por ejemplo ácido acetilsalicílico, paracetamol, diclofenaco, meloxicam, indometacina, ibuprofeno, lisinato de ibuprofeno, etoricoxib, celecoxib o DMSO (dimetilsulfóxido); un anestésico analgésico local como prilocaína, bupivacaína, ropivacaína, mepivacaína y xilocaína u otros como capsaicina, ambroxol o baclofeno.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, se usó una crema tópica dérmica que comprendía 20 % (p/p) de bromhexina HCl (10 g), triglicéridos de cadena media (MCTs; Triglycerida Saturata Medium Migloyol® 812N, FAGRON GmbH & Co. KG, Cas Núm. 73398-61-5) (5 g), Crema Linola hasta 50 g (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel, PZN 02489672; emulsión O/W que contiene ácidos grasos insaturados (C18:2), carbómero 980, deciloleat, monoesterato de glicerol, cetearth-3, fenoxietanol, ácido esteárico, trometamol, cera blanqueada y agua purificada), salvo que se indique de cualquier otra manera. La crema tópica dérmica se preparó mediante la mezcla de la bromhexina con los MCT y al añadir Crema Linola para obtener una crema homogénea. Elegimos una crema tópica dérmica en lugar de un gel, porque una crema se absorbe mejor en la piel. La bromhexina se formuló de manera rápida y sencilla en una

composición farmacéutica tópica, particularmente en una crema homogénea. La crema fue absorbida fácilmente (es decir, rápida y completamente) por la piel y no provocó contaminación de la ropa, tal como manchas blancas.

5 La crema tópica dérmica se administró (en una capa fina) a la piel en el área afectada y se notó un efecto beneficioso, típicamente, en 30 minutos. El efecto duró aproximadamente de 4 a 12 horas, típicamente, 6 horas. Para tratamientos a largo plazo, la crema se administró de 2 a 3 veces al día. En algunos casos la administración una vez al día fue suficiente.

10 El inicio rápido de la acción y el hecho de que la bromhexina actúa después de la administración tópica indica que no actúa a través del metabolito activo ambroxol. Además, dado que la bromhexina se metaboliza principalmente mediante el metabolismo del primer paso en el hígado, es poco probable que el metabolito activo ambroxol desempeñe un papel en los efectos observados después de la administración tópica.

15 En todos los reportes de casos que se muestran más abajo, la intensidad del dolor se informa con la Puntuación NRS (NRS = escala de calificación numérica) en la que el paciente califica su dolor entre '0 = sin dolor' y '10 = dolor insoportable'. La Puntuación NRS es el estándar para la evaluación del dolor en las publicaciones internacionales y, de acuerdo con la literatura, una intensidad de NRS 3 o menor generalmente se considera como "tolerable" por los pacientes con dolor.

20 Todas las aplicaciones de bromhexina se realizaron como intentos de tratamiento individuales para el dolor intenso y continuo en base al artículo 37 de la Declaración de Helsinki de la WMA (Ethical principles for medical research). Ninguno de los pacientes tratados informó efectos secundarios. Los casos 1-3, 9 y 11 se documentaron por escrito, los casos 4-8 y 10 se documentaron por vídeo. Como las afecciones de dolor en los casos mencionados eran periféricas y localizadas, el tratamiento fue tópico. Para otras afecciones dolorosas, tal como la fibromialgia, la aplicación sistémica sería más apropiada. Esto es particularmente prometedor, ya que el tratamiento tópico ya ha demostrado ser exitoso (véase las Figuras 4 y 5).

Reporte de caso 1: Dolor nociceptivo y neuropático después del reemplazo total de la rodilla

30 Una paciente femenina padecía osteoartritis en ambas rodillas y había recibido un reemplazo de la rodilla, seguido de dolor crónico posquirúrgico (CPSP) en una de ellas. El examen de ambas rodillas mostró una hipersensibilidad local de la piel al tacto y del tejido con solo una suave presión. Los fármacos antiinflamatorios y los opiáceos no fueron suficientes, los apósitos tópicos de lidocaína no fueron útiles. Al comienzo con un nivel de dolor de NRS 7, 30 minutos después de la bromhexina tópica, el dolor disminuyó a NRS 6 y a NRS 4 en 2 horas. Se obtuvieron resultados similares en la otra rodilla que tenía una osteoartritis relevante (Figura 5, columnas de la izquierda, "osteoartritis de rodilla"). En otra ocasión el dolor se redujo en ambas rodillas desde NRS 6 antes del tratamiento con bromhexina hasta NRS 3 después de 2 horas.

Reporte de caso 2: Dolor neuropático en el antepié

40 El paciente masculino de 72 años presentaba dolor neuropático en ambos pies y se sentía con la sensación de "correr sobre brasas" y como "agarrado en un tornillo", caminar o trabajar en el jardín le resultaba casi imposible. No pudo explicarse en términos ortopédicos y no se detectó polineuropatía en la investigación neurográfica. El examen mostró alodinia pronunciada. La gabapentina, los opiáceos y la lidocaína tópica no fueron útiles. Después de la bromhexina tópica, el dolor de NRS 5 durante el balanceo del talón a los dedos y la sensibilidad al tacto del antepié disminuyó a NRS 1 en 15 minutos y desapareció después de 30 minutos durante horas (Figura 6, últimas columnas, "dolor neuropático en el antepié"). 8 horas más tarde, el nivel de dolor aún era de NRS 2 sin recurrencia del deterioro funcional de la marcha.

50 Reporte de caso 3: Osteoartritis de la mano y dolor degenerativo de rodilla.

Una señora mayor padecía de dolores en la mano y la muñeca derechas debido a la osteoartritis. La crema tópica de bromhexina produjo una reducción del dolor de NRS 6 antes del tratamiento a NRS 0,5 en 2 horas (Figura 5, segunda columna de la derecha, "poliartritis dedo/mano"). Así, los movimientos podían realizarse casi sin dolor. Otro tratamiento con bromhexina en su rodilla izquierda dolorosa después de la cirugía de menisco también tuvo éxito: La intensidad del dolor de NRS 8 podría reducirse a NRS 4,5 (Figura 5, columnas de la derecha, "dolor de rodilla posoperatorio").

Reporte de caso 4: Neuralgia postherpética

60 Una paciente de 35 años contrajo una infección por el virus del herpes zoster seguida de erupciones cutáneas hace 3 años. En el área afectada del tórax derecho desarrolló alodinia dinámica e hiperalgesia por pinchazo e hipersensibilidad al frío y al roce de un pincel que se extendió de forma circular hasta la región abdominal. Solo se trató con bromhexina la parte dorsal del área. A los pocos minutos la sensación de hormigueo y la hipersensibilidad subjetiva se redujeron (NRS 6) y después desaparecieron por completo. Mediante un examen clínico objetivo 15 minutos después, los hallazgos objetivos de sensación de hormigueo no pudieron reproducirse y el dolor en el área

tratada disminuyó a NRS 4 después de 15 minutos y a NRS 1 después de 30 minutos. Sin embargo, el hormigueo y el dolor no cambiaron en el área abdominal no tratada (véase Figura 6, segunda columna desde la izquierda, "neuralgia posherpética").

5 Reporte de caso 5: Dolor lumbar (radiculopatía S1)

Esta paciente, madre de dos niños pequeños, padecía de dolor lumbar crónico severo debido a múltiples cirugías abdominales después del último parto en combinación con una radiculopatía de un nervio S1 izquierdo lesionado. La hernia discal que comprime los nervios obviamente fue la consecuencia de una posición corporal problemática durante una de las operaciones de larga duración. Antes del tratamiento con bromhexina, el nivel de dolor era NRS 6 a pesar del uso de un medicamento con varias sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central y periférico. La bromhexina redujo las sensaciones punzantes y el dolor a aproximadamente 4 en 30 minutos (Figura 6, tercera columna, "radiculopatía lumbar"). Ella mencionó la "nueva sensación" como "mucho más cómoda".

15 Reporte de caso 6: Artritis reumatoide y fibromialgia.

Una mujer de 75 años, con artritis reumatoide y fibromialgia durante muchos años, desarrolló una enfermedad dolorosa crónica. Las manos estaban dolorosamente distorsionadas y los movimientos, como el cierre del puño, solo eran posibles muy lentamente y el movimiento era doloroso e incompleto. El autoabastecimiento estaba amenazado. Las opciones médicas para el tratamiento del dolor estaban limitadas debido a los efectos secundarios a largo plazo en el estómago, los riñones, el sistema cardiovascular y el hígado de los fármacos antirreumáticos no esteroideos (NSAIDS) o coxibes, así como también el riesgo de caídas causadas por efectos en el sistema nervioso central como la sedación y mareo. La crema de bromhexina se aplicó en ambas manos. Ya 2 minutos después la paciente comenzó a mover ambas manos y 'buscó su dolor' porque mejoró y los movimientos podían realizarse de forma más fácilmente, rápidamente y de forma completa. 5 minutos después de la bromhexina tópica el cierre del puño mejoró notablemente en la secuencia de movimiento y pudo realizarse con menos dolor debido a "una *sensación ligera y tierna*" en las manos (véase Figura 2 y Figura 5, segunda columna desde la izquierda, "Artritis reumatoide + fibromialgia"). El paciente describió la situación como mucho más cómoda y la reducción del deterioro funcional como muy útil. Esto duró varias horas.

30 Reporte de caso 7: Síndrome de dolor regional complejo (CRPS)

Una mujer de mediana edad desarrolló un síndrome de dolor regional complejo (CRPS) después de una cirugía de síndrome del túnel carpiano unas semanas antes de su visita. La mano derecha estaba hinchada, con dificultades en el cierre de la muñeca y en la capacidad de oponer el pulgar al dedo V. Antes de la bromhexina tópica, un dolor ardiente alcanzaba un nivel de 8 NRS y un dolor similar a una puñalada con un cuchillo comenzaba con los intentos de mover los dedos. 30-45 minutos después del tratamiento, el dolor ardiente se redujo a NRS 3 (véase la Figura 6, columnas de la izquierda, "Síndrome de dolor regional complejo (CRPS)") y los movimientos de la mano, como la clara mejora de la excursión del pulgar, pudieron realizarse sin sensaciones punzantes. Se inició un tratamiento a largo plazo para esta enfermedad potencialmente de por vida, extremadamente incapacitante, que aún no se comprende bien y para la que no hay medicamentos aprobados disponibles.

Reporte de caso 8: Síndrome de dolor crónico de origen desconocido y severo.

45 Una paciente femenina padecía un síndrome de dolor crónico severo en ambas manos y brazos de origen desconocido durante 5 años. Mostraba síntomas de tensión dolorosa, sobrecalentamiento, enrojecimiento y alteración de la función de las manos y brazos. 20 minutos después de la bromhexina tópica, la mano izquierda tratada desarrolló una reducción del enrojecimiento (Figura 1 A y B, flechas blancas) y una reducción impresionante del dolor y la sensación de hinchazón y tensión. Además, la extensión de los dedos fue mucho mejor en su mano izquierda, que fue tratada con bromhexina, en comparación con su mano derecha no tratada (Figura 1C). Particularmente, aumentó el alcance de la extensión de los dedos "limitada por el dolor" de su mano izquierda tratada con bromhexina en comparación con su mano derecha no tratada. En su mano derecha no tratada, el dolor comenzó inmediatamente con el primer movimiento. Además, aumentó la amplitud de la rotación del codo libre de dolor 20 minutos después de la bromhexina en el codo izquierdo tratado (Figura 1D, panel inferior). No fue posible ningún movimiento libre de dolor en su codo derecho (Figura 1D, panel superior). También se observó una reducción de la hinchazón en el área tratada. El paciente pudo realizar movimientos libres de dolor en la mano y el brazo izquierdo aproximadamente 30 minutos después de la administración de la bromhexina, mientras que no fue posible realizar movimientos libres de dolor en el brazo derecho contralateral no tratado.

60 Reporte de caso 9: Dolor crónico provocado por la osteoartritis.

Un paciente con dolores crónicos provocados por la osteoartritis de los dedos desde hace muchos años. Formar un puño fue incompleto y muy doloroso. Incluso un puño medio cerrado como se muestra en el panel superior de la Figura 3 ya era doloroso. 15 minutos después de la administración tópica de la bromhexina, pudo cerrar el puño completamente y con reducción del dolor (Figura 3, panel inferior).

Reporte de caso 10: Fibromialgia severa

5 Un paciente con dolor severo por fibromialgia presentó una exacerbación con movimientos dolorosos de manos/dedos e hinchazón. 25 minutos después de la bromhexina tópica, la hinchazón se redujo fuertemente en la mano derecha tratada (Figura 4A) y el cierre del puño mejoró notablemente en la secuencia de movimiento y pudo realizarlo con menos dolor debido a "*una sensación ligera y tierna*" en la mano derecha tratada (Figura 4B). El paciente se sorprendió por la reducción de la hinchazón, la posibilidad de cerrar el puño y la reducción del deterioro funcional durante el movimiento. El cierre del puño solo fue posible hasta una posición medio cerrada sin (o casi ningún) dolor antes del tratamiento (Figura 4C, panel superior). 25 minutos después de la bromhexina tópica, el cierre del puño fue completamente posible sin dolor (Figura 4C, panel central). Además, el movimiento del pulgar hacia la palma fue imposible debido al dolor, pero lo pudo realizar sin dolor solo 25 minutos después de la administración de la bromhexina tópica, como se muestra en la Figura 4C, panel inferior.

15 Reporte de caso 11: Dolor por fibromialgia

Una paciente femenina de mediana edad padecía de dolor por fibromialgia durante muchos años y presentó una exacerbación y empeoramiento en la consulta médica. Su dolor en ambas manos estaba en un nivel de NRS 5 combinado con una sensación de tensión, rigidez, hinchazón y dolor punzante al mover o tocar las articulaciones de los dedos. 30 minutos después de aplicar la bromhexina tópica en las manos, esto desapareció ampliamente y pudo realizar los movimientos con mayor facilidad. La sensación del tejido se volvió más suave y sensible y la punzada desapareció (Figura 5, tercera columna, "Fibromialgia").

25 En esta paciente se vieron afectadas otras áreas del cuerpo que no eran adecuadas para el tratamiento local. Para tratar el dolor de la fibromialgia de forma más sistémica, el paciente será tratado con bromhexina oral con una dosis inicial de 2-3 x 12 mg. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 100 mg/día en dependencia del efecto y la tolerabilidad. En dependencia de los resultados, se considera además una dosis más alta de hasta 300 mg/día. Los efectos analgésicos y antiinflamatorios se monitorean en visitas periódicas.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. La bromhexina o una sal de esta para usar en un método para el tratamiento dérmico tópico del dolor agudo o crónico en un paciente.
2. La bromhexina o una sal de esta para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dolor es un dolor nociceptivo, un dolor neuropático y/o un dolor disfuncional.
- 10 3. La bromhexina o una sal de esta para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el dolor es dolor nociceptivo crónico, dolor neuropático crónico y/o dolor disfuncional crónico.
- 15 4. La bromhexina o una sal de esta para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el dolor es
- (a) dolor neuropático central;
- (b) dolor neuropático periférico;
- (c) dolor nociceptivo;
- (d) síndromes de dolor mixto;
- 20 (e) dolor disfuncional; o
- (f) cefaleas neuropáticas, nociceptivas o mixtas.
5. La bromhexina o una sal de esta para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el dolor es dolor neuropático central crónico; dolor neuropático periférico crónico; o dolor nociceptivo crónico.
- 25 6. La bromhexina o una sal de esta para usar de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde
- (a) el dolor neuropático central se selecciona del grupo que consiste en dolor de esclerosis múltiple, dolor de lesión de la médula espinal (SCI; Paraplejía), dolor relacionado con la enfermedad de Parkinson, ataques epilépticos dolorosos, dolor posterior a un ictus, dolor por desafrenciación, neuralgia del trigémino, neuralgia del glosofaríngeo, dolor talámico, dolor por borreliosis, dolor fantasma y síndrome doloroso de piernas inquietas;
- 30 (b) el dolor neuropático periférico se selecciona del grupo que consiste en braquialgia parestésica, síndrome del túnel carpiano, eritromelalgia, neuralgia facial, neuralgia postherpética, neuralgia postoperatoria, neuralgia postraumática, ciática, causalgia, mononeuropatía, síndromes de atrapamiento nervioso, lesiones nerviosas, dolor de neuritis, neuralgia occipital, neuropatía del trigémino, alodinia e hiperalgesia, síndrome del surco ulnar, síndrome del túnel tarsiano, radiculopatía, dolor relacionado con la enfermedad de Fabry, polineuropatía, neuropatía postraumática, dolor postamputación, dolor del muñón y notalgia parestésica;
- 35 (c) el dolor nociceptivo se selecciona del grupo que consiste en dolor visceral; dolor isquémico; dolor relacionado con el síndrome de Raynaud; dolor articular degenerativo tal como dolor de osteoartritis o dolor artrítico; dolor reumático; dolor asociado a la tendinitis, tal como epicondilitis, aquilodinia, dolor de fascitis, dolor de espolón de quilla; hombro congelado; artritis; dolor vertebral degenerativo; dolor cervical degenerativo; dolor inflamatorio; síndrome de dolor miofascial; puntos de activación muscular y mialgia;
- 40 (d) el síndrome de dolor mixto se selecciona del grupo que consiste en síndrome cervical, dolor por cáncer, lumbalgia, dolor abdominal, síndrome de dolor regional complejo (CRPS), dolor posamputación, dolor anal, hernia y degeneración discal, dolor espinal degenerativo, síndrome de cirugía de espalda fallida (FBS) y dolor posquirúrgico agudo y crónico (CPSP); o
- 45 (e) el dolor disfuncional se selecciona del grupo que consiste en reumatismo de los tejidos blandos, fibromialgia, síndrome de dolor pélvico crónico (CPPS), dolor de cistitis crónica, dolor de prostatitis crónica, coccigodinia, síndrome del intestino irritable, dolor intestinal crónico, dolor orofacial, proctodinia, vulvodinia, dolor relacionado con la enfermedad de Dercum, dolor generalizado y disfunción craneomandibular; o
- 50 (f) la cefalea se selecciona del grupo que consiste en cefalea en brotes, migraña, cefalea de tipo tensional, hemicránea, cefalea autonómica del trigémino, síndrome SUNCT, cefalea numular, neuralgia occipital y neuropatía del trigémino.
- 55 7. La bromhexina o una sal de esta para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la bromhexina o una sal de esta se debe administrar por vía tópica y el dolor es un dolor neuropático periférico, preferentemente un dolor neuropático periférico localizado, o el dolor es un dolor articular degenerativo o dolor asociado a tendinitis.
- 60 8. La bromhexina o una sal de esta para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la bromhexina está en forma de clorhidrato de bromhexina.
- 65 9. La bromhexina o una sal de esta para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el paciente es un mamífero, preferentemente un ser humano, un animal de compañía, un caballo, un camélido o un animal de ganado, con mayor preferencia un ser humano.

10. Una composición farmacéutica tópica que comprende la bromhexina o una sal de esta y excipientes farmacéuticamente aceptables para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 5 11. Una composición farmacéutica tópica que comprende bromhexina o una sal de esta y excipientes farmacéuticamente aceptables para uso dérmico en el tratamiento del dolor agudo o crónico en un paciente.
12. La composición farmacéutica tópica para uso dérmico de acuerdo con la reivindicación 11, en donde
- 10 (a) la bromhexina está en forma de clorhidrato de bromhexina; y/o.
(b) la composición está en forma de crema, una loción, una loción capilar médica, una emulsión, un aerosol, una solución, una pomada, un gel o un parche transdérmico.

15

(A)

Bromhexina: (-)

(+)

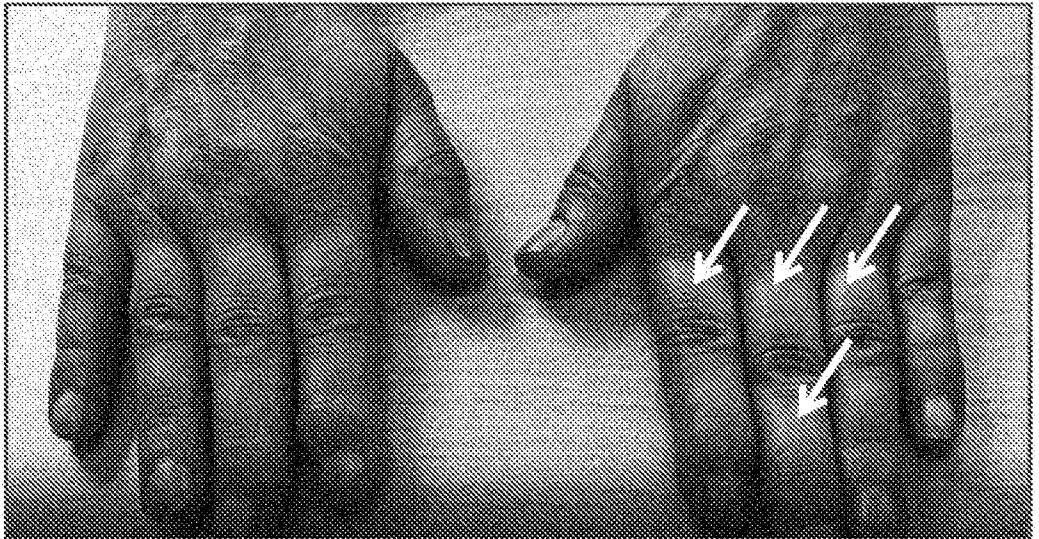
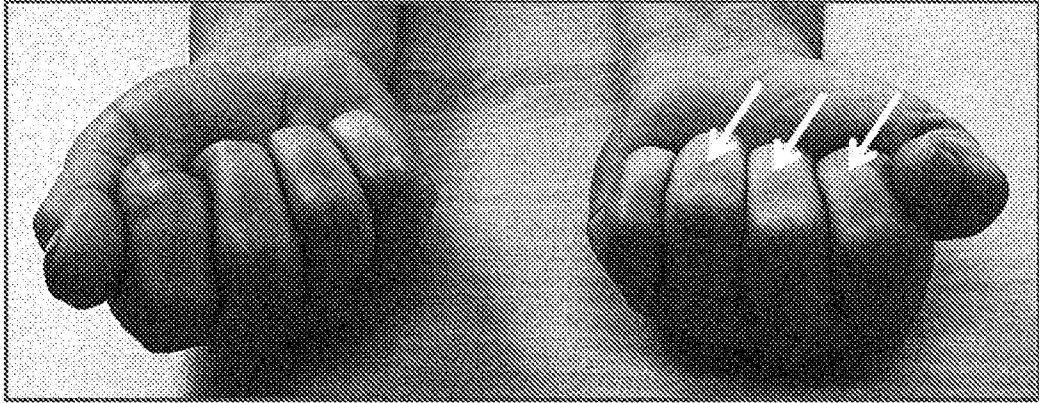


Figura 1

(B)

Bromhexina: (-)

(+)

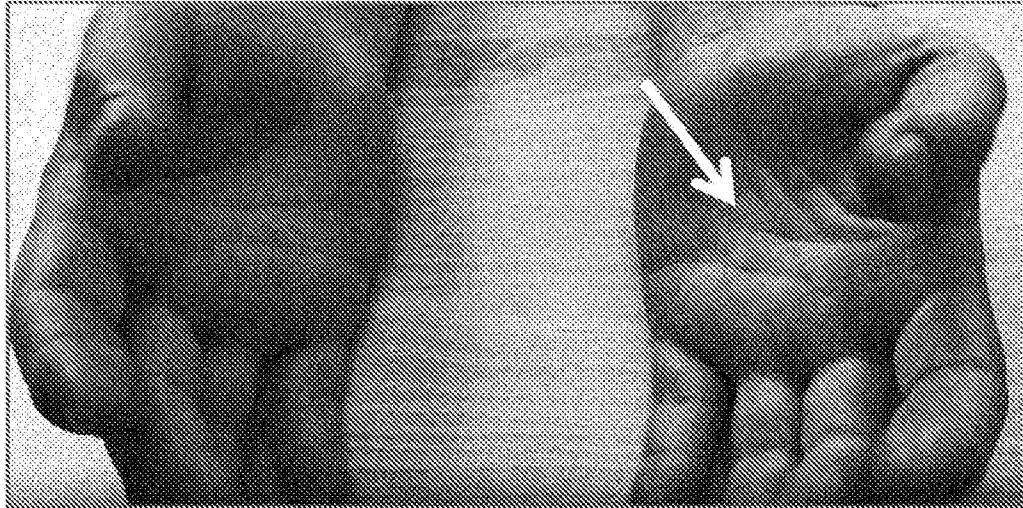


Figura 1

(C)

Bromhexina: (-)

(+)

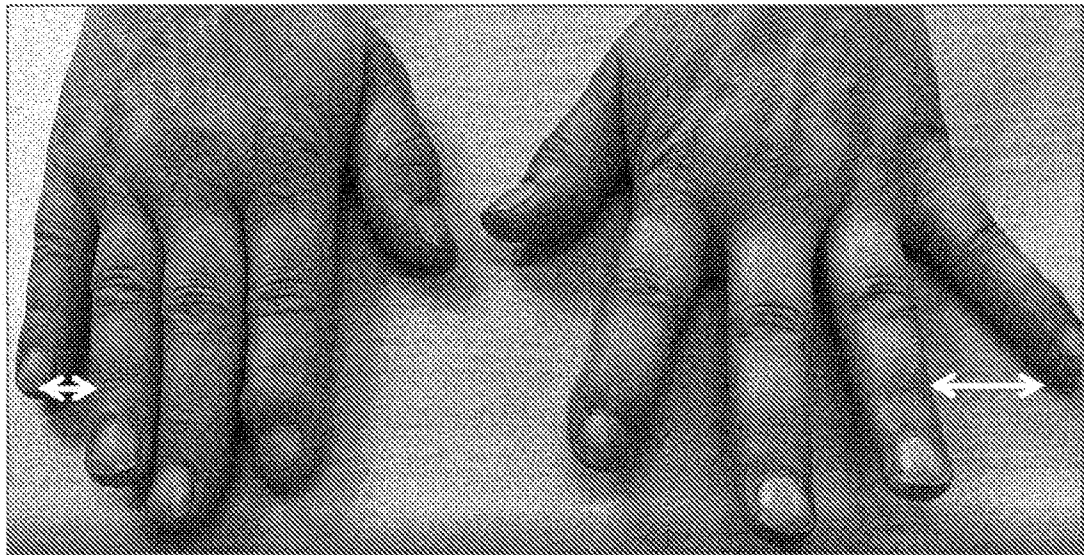
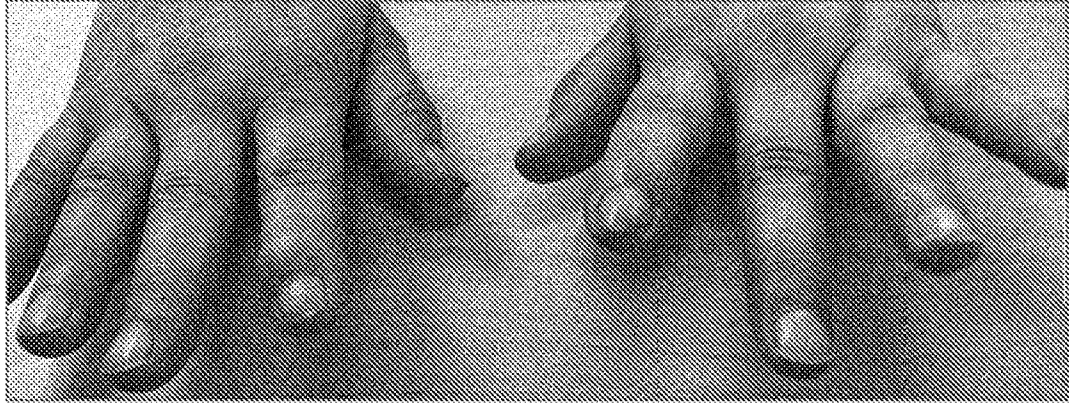


Figura 1

(D)

(-) Bromhexina



(+) Bromhexina

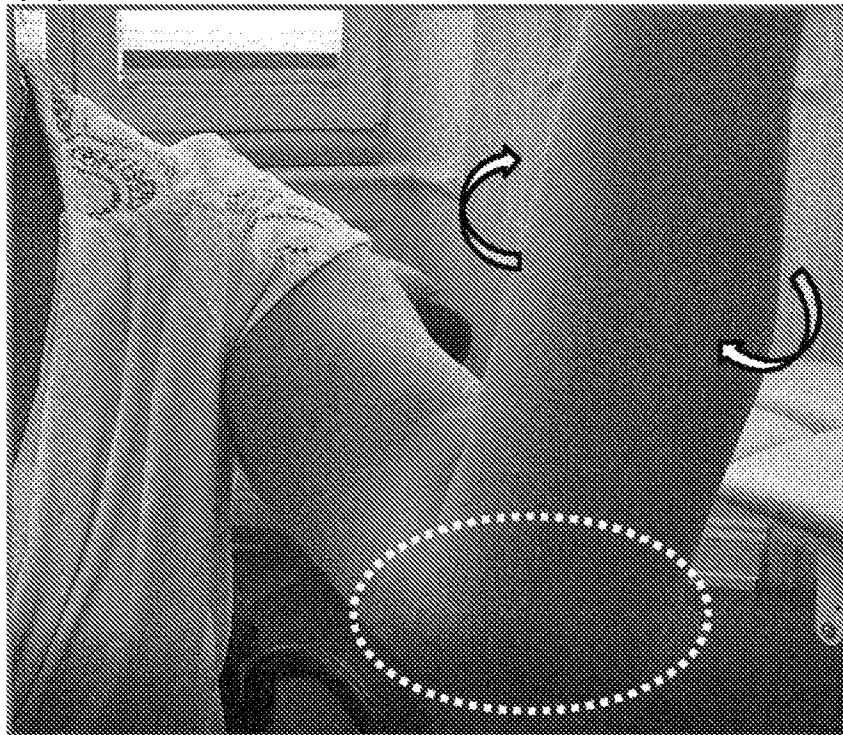


Figura 1

(E)

Bromhexina:

(-)

(+)

(-)

(+)

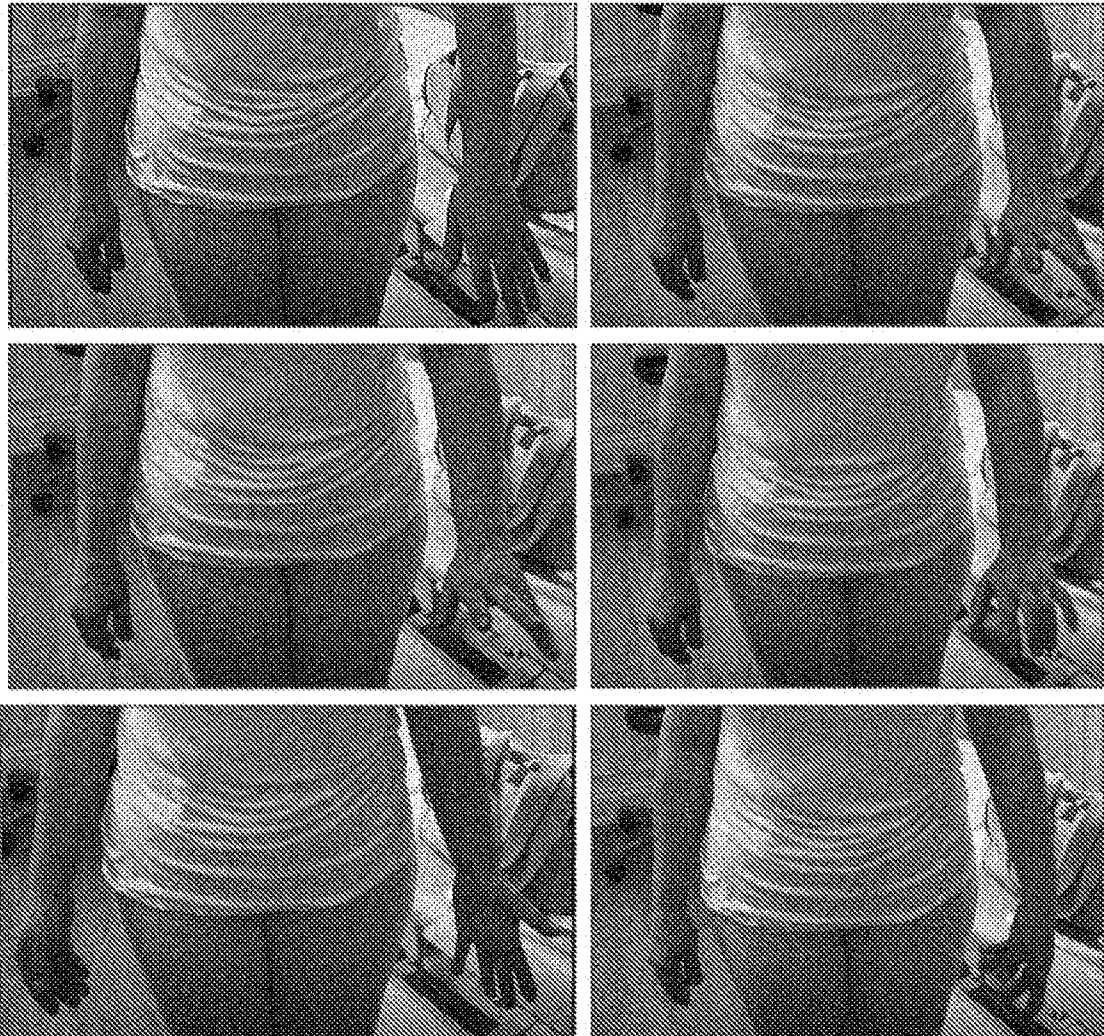


Figura 1

Bromhexina: (+) (+)

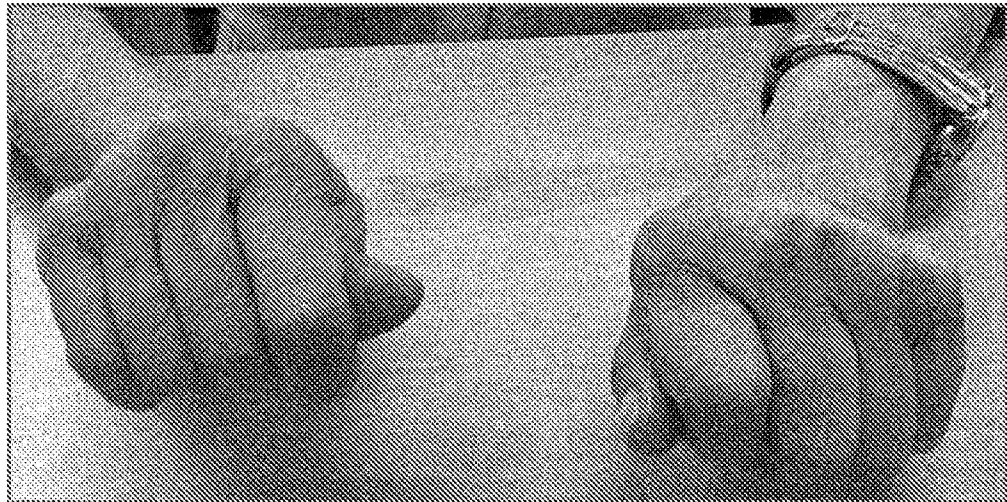
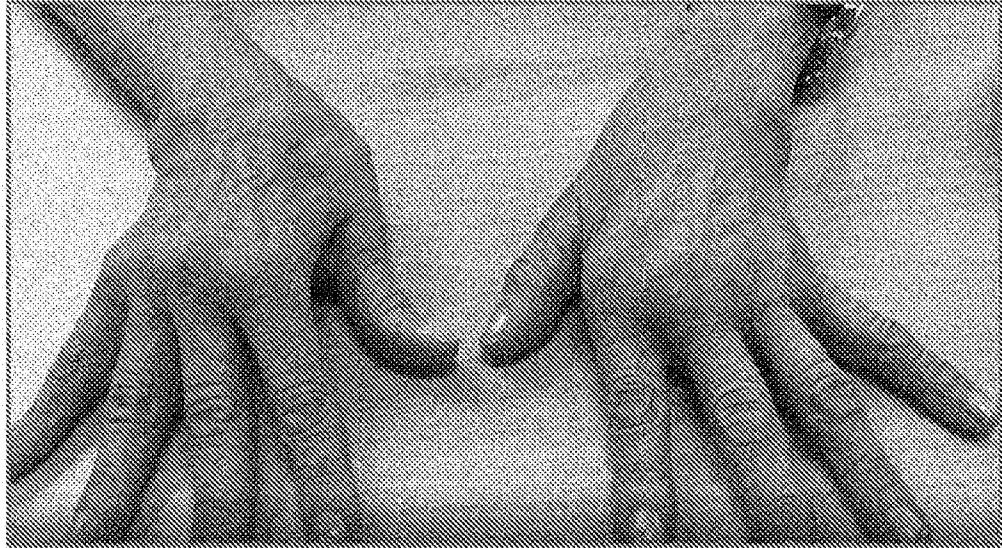


Figura 2

(-) Bromhexina



(+) Bromhexina

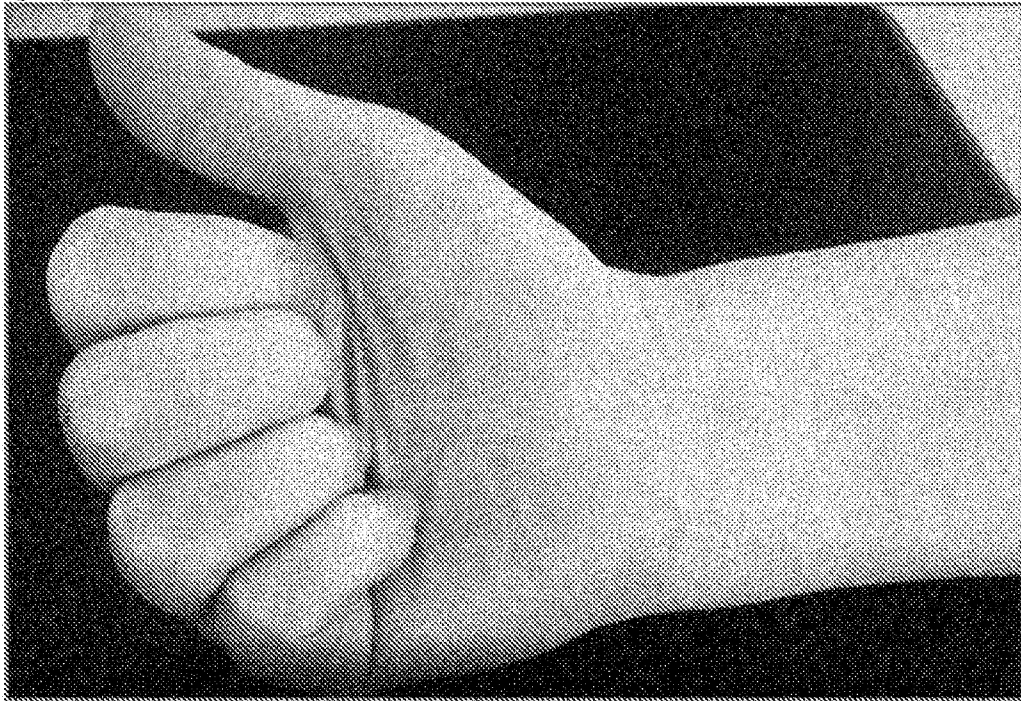
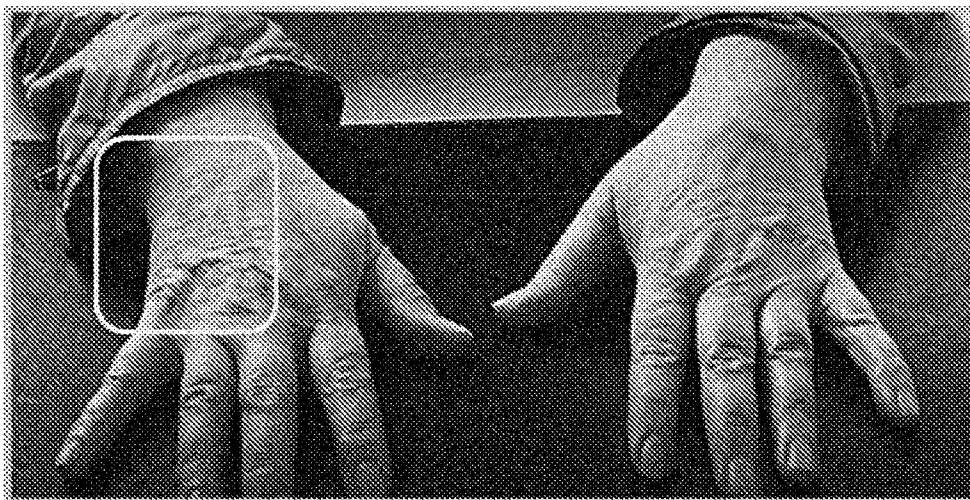


Figura 3

A

Bromhexina: (+)

(-)



(B)

Bromhexina:

(+)

(-)

(+)

(-)

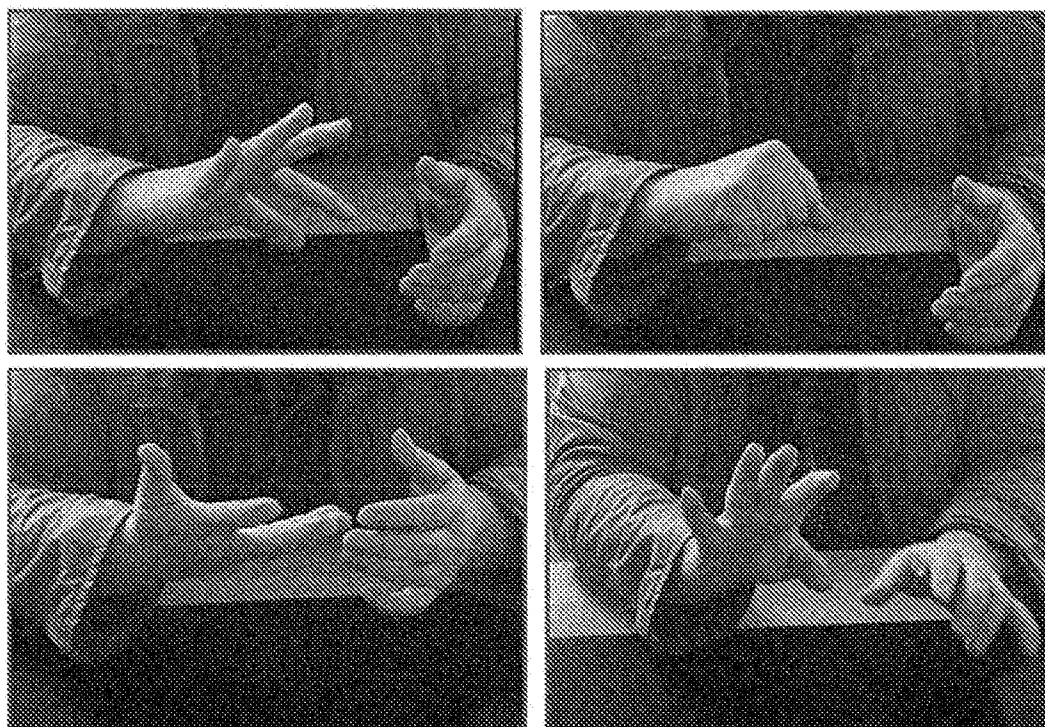
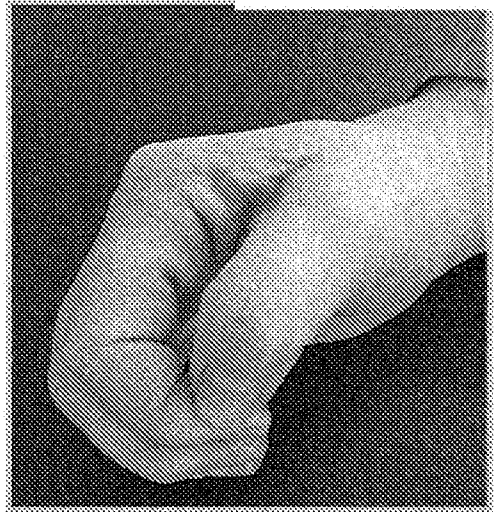


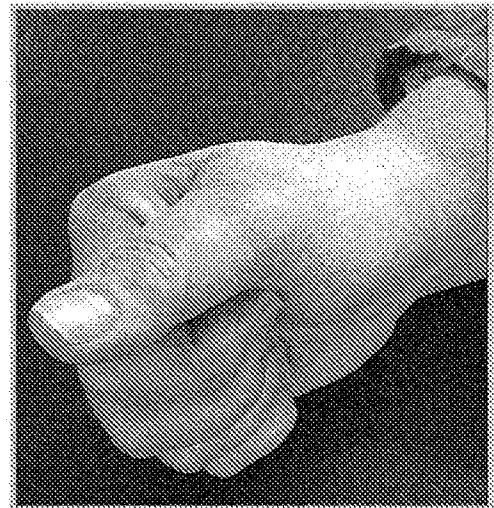
Figura 4

(C)

(-) Bromhexina



(+) Bromhexina



(+) Bromhexina

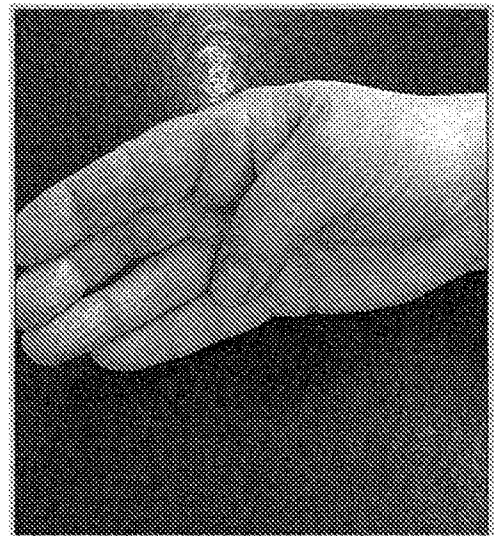


Figura 4

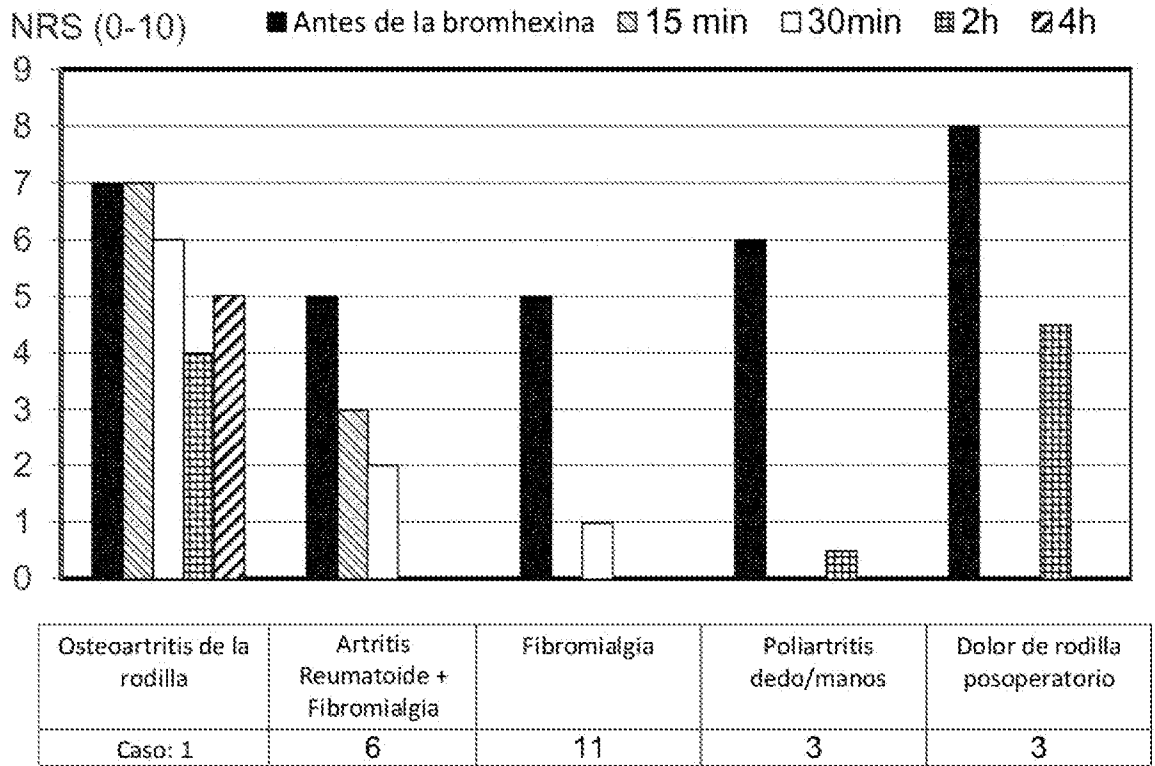


Figura 5

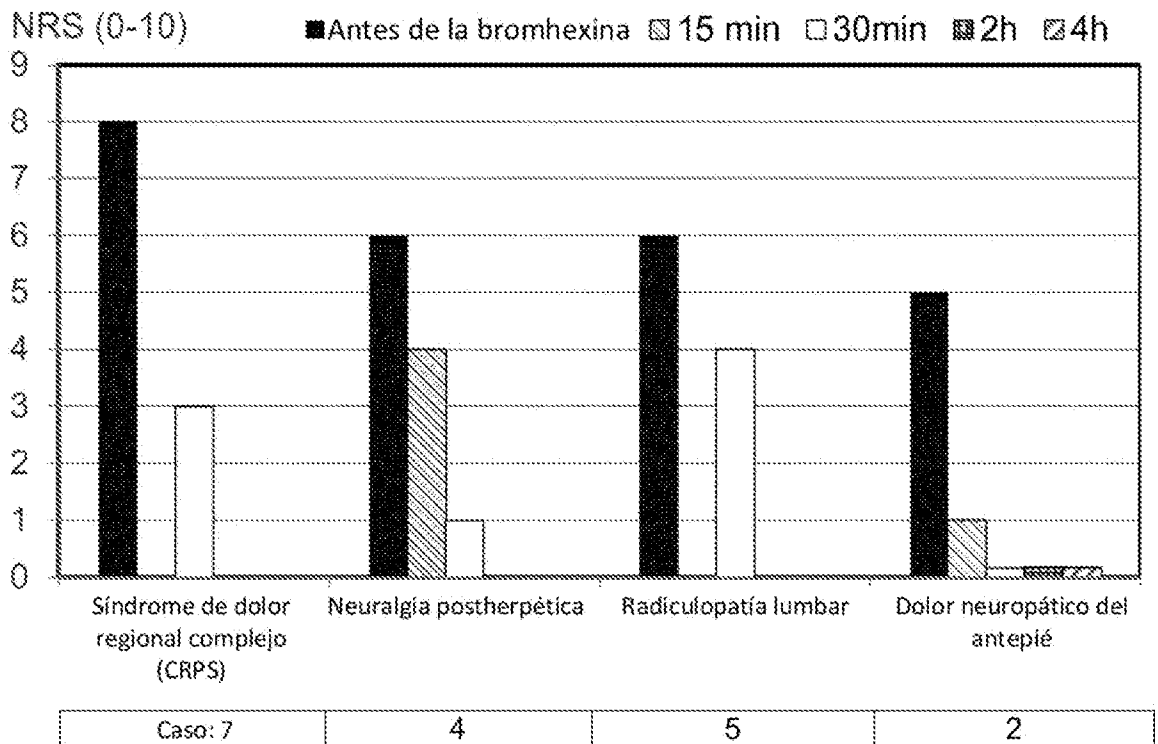


Figura 6