

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 885**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2017** **PCT/NL2017/050814**
87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2018** **WO18106107**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2017** **E 17817927 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2024** **EP 3551166**

54 Título: **Fenitoína tópica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico**

30 Prioridad:

06.12.2016 NL 2017931

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

05.12.2024

73 Titular/es:

TOPICAL INNOVATIONS B.V. (50.0%)
Vespuccistraat 64 3
1056 SN Amsterdam, NL y
KEPPEL HESSELINK, JAN MARIUS (50.0%)

72 Inventor/es:

KOPSKY, DAVID JOS y
KEPPEL HESSELINK, JAN MARIUS

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 991 885 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

Fenitoína tópica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico. Más específicamente, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, en el que el dolor neuropático periférico se caracteriza por un grado de inflamación neurogénica periférica de bajo a moderado, y en el que la composición farmacéutica se administra por vía tópica. Además, la presente invención se refiere a la estratificación de pacientes que padecen dolor neuropático periférico, aumentando con ello la eficacia de las composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico.

Antecedentes de la invención

El dolor es el resultado de la estimulación nociva de las terminaciones nerviosas. El dolor neuropático periférico está causado por el daño de estructuras neurales del sistema nervioso periférico, tales como el daño de terminaciones nerviosas periféricas en la piel (por ejemplo, de nociceptores). Estas terminaciones nerviosas dañadas pueden generar impulsos en ausencia de estimulación, pueden ser hipersensibles a la estimulación normal y/o pueden desencadenarse por la estimulación inflamatoria local restante. Incluso un número muy pequeño de pequeñas fibras nerviosas dañadas e hiperactivas en la epidermis es suficiente para desencadenar dolor neuropático periférico. Algunos ejemplos son el dolor neuropático periférico debido a la neuropatía diabética, la neuralgia posherpética, la neuralgia del trigémino, la polineuropatía axonal idiopática crónica y la polineuropatía inducida por la quimioterapia.

El daño de los nervios periféricos conduce inicialmente a un estado patológico que provoca una reducción del umbral del dolor (que da lugar a síntomas clínicos tales como la alodinia), un aumento de la respuesta a los estímulos nocivos (hiperalgesia) y/o un aumento de la duración de la respuesta (dolor persistente). Los pacientes que sufren dolor neuropático periférico suelen tratarse con analgésicos orales, tales como antidepresivos (por ejemplo, amitriptilina y duloxetina) o gabapentinoides (por ejemplo, gabapentina y pregabalina). Desgraciadamente, la medicación oral para el dolor neuropático se ha asociado a bajas tasas de respuesta, interacciones fármaco-fármaco, efectos secundarios, así como problemas de tolerabilidad y de cumplimiento terapéutico. Todo ello conduce a un alivio subóptimo del dolor neuropático. El documento WO01/00191 describe un método para el tratamiento del dolor neuropático que comprende la administración intravenosa de fosfenitoína, un derivado de la fenitoína.

Dos de los compuestos tópicos más utilizados en el tratamiento del dolor neuropático son la capsaicina (un agonista de los receptores vanilloides y contrairritante) y la lidocaína (un estabilizador de membrana). Sin embargo, tanto la capsaicina tópica al 0.025 % al 0.075 % así como el parche de capsaicina al 8 %, tienen el inconveniente de que su aplicación induce con bastante frecuencia efectos secundarios intolerables, tales como el aumento de la sensación de ardor, y a menudo el tratamiento tiene que combinarse con un anestésico local para neutralizar este efecto secundario (Jay GW & Barkin RL (2014)). El parche tópico de lidocaína al 5 %, divulgado en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2014/0141056 y en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2013/0184351, necesita ser reemplazado cada 12 horas, no puede usarse en heridas, úlceras, piel dañada o inflamada, comúnmente observada en pacientes con neuropatía diabética, y podría dar problemas de uso cuando se aplica en los dedos de los pies, especialmente en ancianos, porque hay que cortar el parche. También existen en el mercado otras formas tópicas de lidocaína de hasta el 8 % en cremas y geles (Derry S *et al.* (2014)). Sin embargo, no se dispone de pruebas procedentes de ensayos controlados aleatorios de buena calidad que apoyen el uso de lidocaína tópica para tratar el dolor neuropático, aunque algunos estudios individuales parecen indicar que la lidocaína tópica podría ser eficaz para el alivio del dolor neuropático (Derry S *et al.* (2014)). Sin embargo, el consenso entre los pacientes y sus médicos es que las tasas de respuesta de los pacientes que sufren dolor neuropático a la lidocaína tópica y, más en general, a cualquier medicación para el dolor neuropático, tanto tópica como oral, siguen siendo bastante insatisfactorias.

Cada vez se considera más que "dolor neuropático" es un concepto contenedor insuficiente. el "dolor neuropático" es un conjunto de diferentes estados patológicos que se caracterizan por diversos procedimientos patogénicos. Esperar que un fármaco sea eficaz en una serie de síndromes de dolor neuropático diferentes es claramente ir demasiado lejos. De este modo, existe una necesidad urgente de estrategias de tratamiento individualizadas para los pacientes que sufren síndromes de dolor neuropático específicos. Además, existe una gran necesidad de opciones de tratamiento con efectos secundarios reducidos, o incluso mejor, sin efectos secundarios, también cuando se administran de forma crónica, por ejemplo aproximadamente pocas veces al día o a la semana o al mes, durante un periodo de días, semanas, meses, años.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un tratamiento del dolor neuropático periférico, preferiblemente de los síndromes de dolor neuropático periférico caracterizados por un grado de inflamación neurogénica periférica de bajo a moderado.

5 Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un analgésico como principio activo farmacéutico y un portador farmacéuticamente aceptable, en el que el analgésico se selecciona de fenitoína y/o una sal de la misma, o cualquier combinación de las mismas, para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, en el que dicho uso es el uso tópico en el tratamiento del dolor neuropático periférico.

10 En una realización, el portador farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica de la invención es un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico.

En una realización, el portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico en la composición farmacéutica de la invención es un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico en la piel.

15 En una realización, la composición farmacéutica que comprende un analgésico como principio activo farmacéutico y un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico es una composición farmacéutica tópica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, en el que dicho uso es el uso tópico sobre la piel intacta de la persona tratada en el tratamiento del dolor neuropático periférico.

20 En una realización, la composición farmacéutica para su uso según la invención es para su uso en el tratamiento de dolor neuropático periférico, en el que el dolor neuropático periférico se debe a inflamación neurogénica de grado bajo a moderado seleccionada de una cualquiera o más de: neuropatía de fibras pequeñas (SFN), neuropatía diabética de tipo 1 y 2, polineuropatía axonal idiopática crónica (CIAP), neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, polineuropatía inducida por quimioterapia (CIPN), una neuropatía traumática y una neuropatía infecciosa en remisión.

25 En una realización, la composición farmacéutica para su uso según la invención es para su uso en el tratamiento de dolor neuropático periférico, en el que el dolor neuropático periférico se debe a inflamación neurogénica de grado bajo a moderado seleccionada de una cualquiera o más de: neuropatía de fibras pequeñas (SFN), neuropatía diabética de tipo 1 y 2, polineuropatía axonal idiopática crónica (CIAP), neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, polineuropatía inducida por quimioterapia (CIPN), una neuropatía traumática, una neuropatía por compresión y una neuropatía infecciosa en remisión.

30 Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, que comprende las etapas de:

a. proporcionar constituyentes solubles en aceite entre 20 °C y 95 °C, y proporcionar por separado constituyentes solubles en agua de un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico;

35 b. proporcionar un analgésico seleccionado entre fenitoína o un derivado, un profármaco, un estereoisómero y/o una sal del mismo, o cualquier combinación de los mismos, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas;

c. mezclar los constituyentes solubles en aceite entre 20 °C y 95 °C de la etapa a., agitando, y por separado, disolver los constituyentes solubles en agua de la etapa a., en agua, en la que el agua se calienta opcionalmente entre 20 °C y 95 °C mientras se disuelven los constituyentes solubles en agua de la etapa a., proporcionando así una solución acuosa;

40 d. combinar los constituyentes solubles en aceite mezclados de la etapa c., con la solución acuosa de la etapa c., en la que la temperatura de dichos constituyentes solubles en aceite mezclados y dicha solución acuosa es aproximadamente la misma, preferiblemente aproximadamente 70 °C, y mezclar agitando, proporcionando así el portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico; y

45 e. mezclar el analgésico seleccionado de la etapa b. con el portador farmacéuticamente aceptable de la etapa d., agregando dicho analgésico seleccionado a dicho portador mientras se agita entre 5 y 20 minutos, preferiblemente a aproximadamente 20 °C; y

f. opcionalmente, ajustar el pH de la solución acuosa entre 4.0 y 6.5 o entre 10.0 y 12.0.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, que comprende las etapas de:

50 a. proporcionar un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico, cuyo portador farmacéuticamente aceptable es una crema;

- b. proporcionar un analgésico seleccionado entre fenitoína o un derivado, un profármaco, un estereoisómero y/o una sal del mismo, o cualquier combinación de los mismos, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas;
- 5 c. mezclar los constituyentes de las etapas a. y b. a una temperatura entre 15 °C y 30 °C, preferiblemente a aproximadamente 18 °C en un mezclador de alto cizallamiento, preferiblemente en la primera mitad y 3 minutos a 500 rpm a 1000 rpm y posteriormente de 1 a 4 minutos a 1000 rpm a 2000 rpm;
- d. repetir la etapa c., entre 1 vez y 8 veces, preferiblemente 3 veces, con una pausa de entre 8 y 12 minutos, preferiblemente 10 minutos entre cada ronda de mezclado para dejar enfriar la crema a temperatura ambiente; y
- 10 e. opcionalmente, ajustar el pH de la solución acuosa entre 4.0 y 6.5 o entre 10.0 y 12.0.
- En una realización, en el método según la invención, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica tópica, y dicho uso es el uso tópico en el tratamiento del dolor neuropático periférico.
- En una realización, en el método según la invención, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica tópica, y dicho uso es el uso tópico sobre la piel intacta de la persona tratada en el tratamiento del dolor neuropático periférico.
- 15 Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica obtenible por el método de la invención.
- En una realización, la composición farmacéutica obtenible por el método de la invención contiene entre el 3 % y el 15 % en peso del analgésico seleccionado entre fenitoína o un derivado, un profármaco, un estereoisómero y/o una sal de los mismos, o cualquier combinación de los mismos, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas.
- 20 En una realización, la composición farmacéutica obtenible por el método de la invención contiene entre el 3 % y el 40 % en peso del analgésico seleccionado entre fenitoína o un derivado, un profármaco, un estereoisómero y/o una sal del mismo, o cualquier combinación de los mismos, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas.
- 25 Un cuarto aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en la que la composición farmacéutica se proporciona mediante el método de la invención o en la que la composición farmacéutica es una composición de la invención.
- Definiciones
- 30 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado convencional tal como lo entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.
- El término "constituyente" tiene su significado convencional y aquí se refiere a un componente o, de forma similar, a un ingrediente de, por ejemplo, un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, para uso
- 35 tópico.
- El término "que comprende" o "comprende", como se utiliza en el presente documento, tiene su significado convencional y aquí significa que la lista que sigue no es exhaustiva y puede o no incluir otros elementos adicionales adecuados, por ejemplo, una o más características, componentes y/o ingredientes adicionales, según proceda.
- 40 El término "aproximadamente", como se utiliza en el presente documento, tiene su significado convencional y aquí significa que un determinado efecto o resultado puede obtenerse dentro de una determinada tolerancia de la que el experto sabe cómo obtener la tolerancia, y aquí indica una cantidad razonable de desviación tolerada del valor del parámetro identificado de tal manera que un/el resultado final no cambie significativamente. Debe entenderse que esta cantidad razonable de desviación incluye una desviación de al
- 45 menos ± 5 % del valor del parámetro identificado, siempre que esta desviación no anule el resultado final.
- El término "aproximadamente", como se utiliza en el presente documento, tiene su significado convencional y aquí significa que un determinado efecto o resultado puede obtenerse dentro de una determinada tolerancia de la que el experto sabe cómo obtener la tolerancia.
- 50 El término "frío" en combinación con "mezclado", "mezclar", "mezcla" o similares, se refiere a la temperatura inicial al comienzo de la etapa de mezcla de dos o más productos, constituyentes, excipientes, etc. En este caso, el término frío de este modo se refiere a una temperatura entre 15 °C y 30 °C, preferiblemente entre 15 °C y 25 °C, tal como aproximadamente 18 °C, temperatura ambiente, temperatura ambiental.

- El término "dolor neuropático periférico", como se utiliza en el presente documento, tiene su significado convencional y aquí se define como el dolor que surge como consecuencia directa o indirecta de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial periférico. El dolor neuropático periférico, como se utiliza en el presente documento, incluye todos los tipos de dolor neuropático periférico causado, por ejemplo, por neuropatía diabética periférica de tipo 1 o 2, inducido por diversas sustancias nocivas, tales como el alcohol, causado por diversas deficiencias, tales como la deficiencia de vitamina B 1, B6 y/o B 12, diversas intoxicaciones, tales como la hipervitaminosis B6, causada por hipotiroidismo, polineuropatía inducida por quimioterapia (CIPN) (debida, por ejemplo, a paclitaxel u otros derivados de los taxanos, vincristina u otros alcaloides de la vinca, cisplatino u otros derivados del platino), neuropatía inducida por fármacos, compuestos para el tratamiento de enfermedades infecciosas (por ejemplo, estreptomycin, didanosina o zalcitabina), o causada por cualquier otro compuesto químicamente tóxico. Otras neuropatías periféricas que pueden causar dolor neuropático periférico incluyen las siguientes: neuropatía de fibras pequeñas (SFN), neuropatías motoras y sensoriales hereditarias (HMSN), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, neuralgia intercostal, neuropatías por atrapamiento (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano, síndrome del túnel tarsiano, síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo abdominal), dolor ciático, polineuropatía axonal idiopática crónica (CIAP), vulvodinia, proctodinia, neuropatía debida a enfermedades infecciosas tales como el síndrome pospolio, la neuropatía asociada al SIDA o al VIH, la neuropatía asociada a litiasis, la neuropatía asociada a Sjögren, la neuropatía linfomatosa, la neuropatía mielomatosa, la neuropatía carcinomatosa, la neuropatía vasculítica/isquémica y otras mono- y polineuropatías.
- El término "inflamación neurogénica", como se utiliza en el presente documento, tiene su significado convencional y aquí se define como una inflamación que surge de la liberación local de mediadores inflamatorios producidos por neuronas aferentes o producidos por los tejidos en estrecho contacto con estas neuronas aferentes.
- El término "formulación epidérmica", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una formulación tópica en la que el principio activo farmacéutico no es detectable en plasma, o es detectable en menor medida en plasma cuando se compara con una vía de administración diferente a la administración tópica de una formulación epidérmica.
- El término "medicina individualizada", como se utiliza en el presente documento, tiene su significado convencional y aquí es un procedimiento médico que separa a los pacientes en diferentes grupos, con decisiones médicas, prácticas, intervenciones y/o productos que se adaptan al paciente individual en base a su respuesta prevista o riesgo de enfermedad.
- El término "ex juvantibus", como se utiliza en el presente documento, tiene su significado convencional y se refiere en contextos médicos al procedimiento de hacer una inferencia sobre la causalidad de una enfermedad a partir de una respuesta observada de la enfermedad a un tratamiento.
- El término "tratamiento", como se utiliza en el presente documento, tiene su significado convencional y debe considerarse en su contexto más amplio. El término "tratamiento" pretende abarcar la administración tópica de compuestos activos según la invención para aliviar una afección no deseada, y la administración terapéutica para eliminar o reducir el alcance o los síntomas de la afección. El tratamiento no implica necesariamente que un sujeto sea tratado hasta su recuperación total.
- Los términos "analgésico", como se utilizan en el presente documento, tienen su significado convencional y se refieren a un compuesto, un agente, un fármaco o una sustancia que reduce el dolor en su contexto más amplio.
- El término "formulación tópica", como se utiliza en el presente documento, tiene su significado convencional y se refiere aquí a una formulación que puede aplicarse a la piel o a la mucosa con el objetivo de que un compuesto terapéuticamente activo penetre en y/o a través de la piel.
- El término "solvato", como se utiliza en el presente documento, tiene su significado convencional y se refiere aquí a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto activo, sal de compuesto activo) y disolvente.
- El término "derivado", como se utiliza en el presente documento, incluye ésteres, amidas y formas protonadas de estos agentes. Los derivados de la fenitoína son conocidos en la técnica y abarcan, por ejemplo, la fenitoína-3-histidina (nombre IUPAC (S)-3-(2-amino-3-(1H-imidazol-4-il) propanoilo)-5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona), los derivados de la fenitoína tales como los divulgados en la patente de los Estados Unidos US5, 306.617 híbridos entre fenitoína y tiosemcarbazona, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol o 1,2,4-triazol, fenitoína con una cualquiera o más de los sustituyentes seleccionados del grupo formado por: difenilmetano, 5-fenilhidantoína, fenilimidazolidina, alfa-aminoácido o derivados, hidantoína 5-monosustituida, N-acil urea, ureida, una unidad estructural de benceno monocíclico, bencenoide, dicarboximida, un derivado del ácido carbónico, un derivado del ácido carboxílico, azaciclo, un derivado de hidrocarburo, un óxido orgánico, un compuesto órgano-oxígeno, un compuesto órgano-nitrógeno, un compuesto organopnicógeno, un compuesto orgánico de oxígeno, un grupo carbonilo, un compuesto orgánico de nitrógeno y un compuesto aromático hetero-monocíclico (véase,

por ejemplo, www.drugbank.ca/drugs/DB00252), por nombrar algunos derivados de la fenitoína conocidos por el experto en la técnica.

Los términos "fenitoína" y "derivado de 5,5-difenilimidazolidina", como se utilizan en el presente documento, tienen su significado convencional y se refieren aquí a fenitoína, fosfenitoína, hidroxifenitoína, 5-(3-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína, glucurónido de 5-fenil-5-(4-hidroxifenil)hidantoína, ropitoína, clorhidrato de ropitoína, 5-(2-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína, 5-(3,4-dihidroxi-1,5-ciclohexadien-1-il)-5-fenilhidantoína, N-aminodifenilhidantoína, 5-(3,4-dihidroxiifenil)-5-fenilhidantoína, PC-796, 5-p-metilfenil-5-fenilhidantoína, 1-acetil-3-acetoxi-5',5-difenilhidantoína, éster N,N-dimetilglicina de 3-hidroximetilfenitoína, 3-(hidroximetil)fenitoína N,N-dimetilaminoetilcarbonato, 5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-fenilhidantoína, 3-pentoil-5,5-difenilhidantoína, 3-(2-propilpentoil)-5,5-difenilhidantoína, 5,5-bis(4-hidroxifenil)hidantoína, 3-(hidroximetil)fenitoína, fenitoína dihidrodil, 4-aminofenitoína, N,N-diclorofenitoína, difeniltiohidantoína, acetato de difenilhidantoína-3-feniltricarbonilcromoetilo, 5,5-difenilhidantoína-3-valerato-albúmina de suero bovino, fenitoína-1-metilnicotinato, 2-cianoguanidinoefenitoína, fenitoína-bis-hidroxiisobutirato, N-acetilfenitoína, ácido difenilhidantoico, N'-3-oximetilglucurónido de fenitoína, difenilhidantil, 5-(4'-fluorofenil)-5-fenilhidantoína, azumoleno, 5,5-bis(4-trifluorometilfenil)hidantoína, 5,5-bis(4-metilfenil)hidantoína, 5,5-bis(4-metoxifenil)hidantoína, 5-(4-metoxifenil)-5-fenilhidantoína, y 5-(4-dimetilaminofenil)-5-fenilhidantoína, y otra 5,5-difenilimidazolidina o un estereoisómero, y/o sal de la misma

Clasificación de la inflamación neurogénica periférica en el dolor neuropático periférico

La inflamación neurogénica se considera un modelo y una incursión para comprender el dolor neuropático y la hiperalgesia en determinados grupos de pacientes. Las lesiones de los nervios periféricos provocan la liberación de muchos mediadores proinflamatorios, incluidos muchos autacoides, tales como las interleucinas (IL) proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 β), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), bradiquinina, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, factor de crecimiento nervioso y prostaglandinas, que contribuyen a la 'sopa inflamatoria' (Ellis A & Bennett DL, 2013), e inducen estrés oxidativo/nitrosativo celular, que promueve aún más daño neuronal (Vincent AM *et al.*, 2013). Por ejemplo, en la neuropatía de fibras pequeñas (SFN), las citocinas proinflamatorias de la piel están considerablemente elevadas en comparación con los controles sanos (por ejemplo, IL-6: 7 veces; IL-8: 5 veces) (Uceyler N *et al.*, 2010). Además, los pacientes con neuropatías inflamatorias pueden distinguirse de aquellos con un grado de inflamación neurogénica periférica de bajo a moderado (por ejemplo, CIAP y SFN), según los niveles mucho más altos de marcadores neuroinflamatorios, tales como los niveles de TNF- α e IL-2 (Uceyler N *et al.*, 2007). En consonancia con esta diferenciación, se pueden observar muchos detalles de apoyo, tales como que se ha descubierto que la expresión génica de la citocina antiinflamatoria IL-10 es significativamente menor en las neuropatías inflamatorias, que en las neuropatías no inflamatorias (Uceyler N *et al.*, 2015). También las neuropatías hereditarias muestran niveles significativamente más bajos de células y mediadores inflamatorios que las neuropatías inflamatorias (Rajabally YA *et al.*, 2016).

La inflamación neurogénica periférica de grado moderado a alto puede dar lugar a una patología incapacitante grave y debe tratarse de forma diferente a la inflamación neurogénica periférica de grado bajo a moderado. Los tratamientos eficaces habituales para la inflamación neurogénica periférica de grado moderado a alto incluyen corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa (IVIG), recambio plasmático y otros medicamentos inmunosupresores (Callaghan BC *et al.*, 2015).

Se definen tres grados de inflamación neurogénica periférica para clasificar a los pacientes con dolor neuropático periférico: de ningún a bajo grado (grupo A), de bajo a moderado grado (grupo B) y de moderado a alto grado (grupo C) de inflamación neurogénica periférica. La inflamación neurogénica periférica de grado bajo a moderado se encuentra en trastornos tales como la neuropatía de fibras pequeñas, la neuropatía diabética, la polineuropatía axonal idiopática crónica, la neuralgia posherpética, la neuralgia del trigémino, la polineuropatía inducida por quimioterapia, las neuropatías traumáticas y las neuropatías infecciosas en remisión. Además, en las neuropatías por compresión se observa una inflamación neurogénica periférica de grado bajo a moderado.

Los pacientes que sufren síndromes de dolor neuropático periférico se dividen en los tres grupos A, B y C con respecto al grado de inflamación neurogénica periférica. La división de la población total de pacientes en grupos basándose en el grado de inflamación neurogénica periférica permite estratificar a los pacientes con respecto al tratamiento que debe aplicarse. Con respecto a la invención relacionada con la estratificación de pacientes, estos tres grupos distinguibles de pacientes se definen como los siguientes grados:

Grupo A: Inflamación neurogénica periférica de grado bajo o nulo

Neuropatías hereditarias sin un componente inflamatorio significativo (por ejemplo, neuropatías motoras y sensoriales hereditarias no complicadas (HMSN), neuropatías por intoxicación, tales como neuropatías alcohólicas, neuropatías asociadas a fármacos y neuropatías debidas a metales pesados o sustancias químicas orgánicas (dietilenglicol, arsénico), neuropatías periféricas axonales sensoriomotoras dependientes de la longitud debidas a deficiencias vitamínicas, tales como la polineuropatía asociada a la deficiencia de vitamina

B12, y neuropatías inducidas metabólicamente no inflamatorias, tales como la polineuropatía asociada al hipotiroidismo).

Grupo B: Inflamación neurogénica periférica de grado bajo a moderado

5 SFN, neuropatía diabética de tipo 1 y 2, CIAP, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, CIPN, neuropatías traumáticas y neuropatías infecciosas en remisión.

Además, los pacientes que sufren neuropatías por compresión también pertenecen al grado del Grupo B, es decir, al grado bajo a moderado de inflamación neurogénica periférica.

Grupo C: Inflamación neurogénica periférica de grado moderado a alto

10 Neuropatías autoinmunes, tales como las causadas por Morbus Sjögren, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y subaguda, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía por vasculitis, neuropatía inflamatoria posquirúrgica, síndrome de Guillain-Barre-Landy-Strohl, neuropatía sensitiva y motora desmielinizante adquirida multifocal, polineuropatía amiloide familiar y neuropatías infecciosas durante la exacerbación.

15 El término "unidad de punta de dedo", o su abreviatura "FTU", tiene su significado científico habitual, y a lo largo de la especificación FTU se refiere a la ayuda práctica para dosificar cremas analgésicas. Una FTU es la cantidad de crema exprimida desde el pliegue interfalángico distal hasta el extremo del dedo (véase la figura 1). Una veta de crema de un tubo con una abertura redonda de 6 mm de diámetro es de aproximadamente 0.6 gramos; una veta de crema de un tubo con una abertura de 5 mm de diámetro es de aproximadamente 0.5 gramos. Generalmente, se necesitan aproximadamente 0.8 FTU de crema para un pie de un adulto y
20 aproximadamente 0.5 FTU de crema para una mano. Se permite una dosificación relativamente flexible (por ejemplo, la cantidad de fármaco comprendida entre aproximadamente 0.5 gramos y 0.6 gramos de una determinada crema que contiene el fármaco; es decir, en una FTU) para la administración de un fármaco sobre la piel, ya que alcanzar cualquier concentración sistémica detectable del compuesto o compuestos activos no es el propósito de la administración de un fármaco mediante la aplicación local del fármaco en una crema sobre
25 la piel.

Descripción de los dibujos

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

30 Figura 2: Ejemplo de una crema de fenitoína al 30 % mezclada en frío de la invención, es decir, mezclada a temperatura ambiente sin aportar calor a la crema mediante el uso de una fuente externa de calor durante la mezcla de los componentes de la crema, que no presenta granos.

Descripción detallada de la invención

35 Los inventores actuales proporcionan una estrategia de tratamiento individualizada para pacientes que sufren síndromes de dolor neuropático específicos, es decir, estratificación de pacientes que sufren dolor neuropático refractario al tratamiento. Los inventores identificaron ahora sorprendentemente todo un nuevo campo de aplicación para las formulaciones tópicas de fenitoína y las formulaciones de fenitoína sódica de la invención, relacionado con el efecto analgésico ahora descubierto de la fenitoína y la fenitoína sódica en los síndromes de dolor neuropático periférico. Los inventores descubrieron sorprendentemente que una subpoblación de
40 pacientes que padecen síndromes de dolor neuropático periférico específicos e identificables responden plenamente a un tratamiento tópico en forma de crema que contiene fenitoína y opcionalmente contiene un potenciador de la penetración cutánea según la invención. Basándose en estos hallazgos clínicos, los inventores determinaron que el denominador común entre estos pacientes que respondían a la terapia era el sufrimiento de dolor relacionado con una inflamación neurogénica periférica localizada de grado bajo a moderado, en y alrededor de los aferentes sensoriales de la piel, los nociceptores y el tejido que rodea a estos
45 aferentes. Además, basándose en estos hallazgos clínicos, los inventores también determinaron que el denominador común entre estos pacientes que respondían a la terapia era el padecimiento de dolor relacionado con una inflamación neurogénica periférica de grado bajo a moderado, en y alrededor de los aferentes sensoriales de la piel, los nociceptores y el tejido que rodea a estos aferentes.

50 Por lo tanto, los inventores querían resolver el problema del tratamiento de tal dolor que aumenta en y alrededor de los aferentes sensoriales de la piel, donde las vías patogénicas pueden localizarse en la parte epidérmica de la piel, y los inventores descubrieron sorprendentemente que la fenitoína administrada por vía tópica reduce efectivamente el dolor neuropático periférico en dicha formulación, sin dar lugar a efectos secundarios sistémicos, ya que la fenitoína aplicada por vía tópica no penetraba en la sangre, y no podían detectarse niveles
55 sanguíneos de fenitoína. Por supuesto, es apreciado por el experto que también partes de tales vías patogénicas relacionadas con el dolor en y alrededor de los aferentes sensoriales en la piel, pueden localizarse

en la parte epidérmica de la piel. Dicha formulación de fenitoína de la invención no alcanzó concentraciones detectables de fenitoína en el plasma de los pacientes tratados con una composición farmacéutica de la invención, según se midió en 16 pacientes tras la aplicación de la crema de fenitoína al 10 % de la invención. Incluso en un paciente tras la aplicación de 6.7 gramos de crema de fenitoína al 10 % (670 mg de fenitoína), una vez al día durante 25 días, y la toma de muestras de sangre 2.5 horas después de la última aplicación, no se midió fenitoína detectable en plasma. Esta ausencia del ingrediente farmacéutico fenitoína en sangre contrasta claramente con otras formulaciones analgésicas tópicas, tales como las formulaciones que contienen el analgésico diclofenaco epolamina (180 mg) en un parche al 1.3 %, lidocaína, amitriptilina, ketamina y doxepina en crema. Para más información, véase la sección ejemplos, a continuación. Sesenta y ocho pacientes que sufrían de dolor neuropático periférico fueron tratados con una composición farmacéutica de la invención y los resultados del tratamiento fueron seguidos y documentados durante semanas a años, dependiendo del inicio de la administración de la composición farmacéutica de la invención a cada paciente individual.

La formulación tópica del parche de diclofenaco epolamina 1.3 %, por ejemplo, está diseñada para alcanzar niveles activos del fármaco en los músculos. La aplicación de dicho parche en piel humana y en piel de cerdo dio lugar a niveles plasmáticos terapéuticos medibles (concentración pico media de aproximadamente 1.8 ng/mL, y concentración máxima medida de aproximadamente 6.1 ng/mL) [Petersen & Rovati, 2009; Tse S. *et al.*, 2012]. Esta formulación de diclofenaco epolamina al 1.3 % alcanzó concentraciones de diclofenaco en los músculos situados bajo el lugar de aplicación del parche comparables a los niveles tisulares correspondientes tras la administración oral (valores $C_{máx.}$ de 879 ng/mL tras la administración tópica y de 1160 ng/mL tras la administración oral [Tse S. *et al.*, 2012]. También la crema de doxepina al 5 % mostró una concentración en plasma de doxepina máxima de 47 ng/ml, con una media de 10.8 ng/ml en 19 pacientes [Keskin G. *et al.*, 1999]. Lo mismo ocurre con un gran número de otros analgésicos [Glenn MA. *et al.*, 2017].

Sin querer estar ligados a la teoría, los inventores postulan que estas rutas patogénicas en la piel están al menos influenciadas, quizás incluso dominadas por procedimientos inflamatorios que conducen a la cronificación del dolor tras una lesión nerviosa periférica y/o tras patologías locales intra o subepidérmicas. Incluso patologías discretas en la piel, tales como un pequeño número de fibras nerviosas aberrantes hiperactivas pequeñas, pueden desencadenar dolor neuropático periférico.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un analgésico como el principio activo farmacéutico y un portador farmacéuticamente aceptable, en el que el analgésico se selecciona entre fenitoína y/o una sal de la misma, o cualquier combinación de las mismas, para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, en el que dicho uso es el uso tópico en el tratamiento del dolor neuropático periférico.

En una realización, el portador farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica de la invención es un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico.

En una realización, el portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico en la composición farmacéutica de la invención es un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico en la piel.

En una realización, la composición farmacéutica que comprende un analgésico como el principio activo farmacéutico y un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico es una composición farmacéutica tópica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, en la que dicho uso es el uso tópico sobre la piel intacta de la persona tratada en el tratamiento del dolor neuropático periférico.

En una realización, la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, es para el uso tópico en el tratamiento del dolor neuropático periférico a través de la piel del paciente.

En una realización, la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, es para su uso en el tratamiento de un humano.

En una realización, la composición farmacéutica que comprende un analgésico como el principio activo farmacéutico y un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico es una composición farmacéutica tópica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, en la que dicho uso es el uso tópico sobre la piel sana intacta de la persona tratada en el tratamiento del dolor neuropático periférico. Aquí, piel intacta y piel sana intacta tienen su significado científico común y se refieren aquí a la piel no lesionada, sin, por ejemplo, úlceras, heridas, lesiones, cortes, y se refieren a la piel que comprende una capa externa cerrada de epidermis.

Un aspecto adicional se refiere a una composición farmacéutica que comprende un analgésico como el principio activo farmacéutico y un portador farmacéuticamente aceptable, en el que el analgésico se selecciona de fenitoína o un estereoisómero, y/o una sal del mismo, o cualquier combinación de los mismos, para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un analgésico como el principio activo farmacéutico y un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico, en el que el analgésico se selecciona de fenitoína y/o una sal de la misma, o cualquier combinación de las mismas, para uso tópico sobre la piel en el tratamiento del dolor neuropático periférico de un paciente humano.

- 5 En una realización, la composición farmacéutica para su uso según la invención es para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, en el que el dolor neuropático periférico se debe a un grado de inflamación neurogénica de bajo a moderado seleccionado de una cualquiera o más de: SFN, neuropatía diabética de tipo 1 y 2, CIAP, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, CIPN, una neuropatía traumática y una neuropatía infecciosa en remisión. En una realización, la composición farmacéutica para su uso según la invención es para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, en el que el dolor neuropático periférico es debido a bajo a moderado grado de inflamación neurogénica seleccionado de una cualquiera o más de: SFN, neuropatía diabética de tipo 1 y 2, CIAP, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, CIPN, una neuropatía traumática, una neuropatía por compresión y una neuropatía infecciosa en remisión. Los inventores encontraron que el uso de la composición farmacéutica de la invención es particularmente beneficioso para los pacientes que sufren de dolor neuropático periférico en el que dicho dolor neuropático periférico se debe a bajo a moderado grado de inflamación neurogénica seleccionado de una cualquiera o más de: SFN, neuropatía diabética de tipo 1 y 2, CIAP, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, CIPN, una neuropatía traumática y una neuropatía infecciosa en remisión. Además, los inventores encontraron que el uso de la composición farmacéutica de la invención es particularmente beneficioso para los pacientes que sufren de neuropatía por compresión. En numerosos estudios de casos (véase la sección ejemplos, más adelante), la composición farmacéutica de la invención demostró ser eficiente y eficaz cuando se administró al menos a pacientes que padecían dolor neuropático periférico en los que dicho dolor neuropático periférico se debía a una inflamación neurogénica de grado bajo a moderado seleccionada entre una cualquiera o más de las siguientes: SFN, neuropatía diabética de tipo 1 y 2, CIAP, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, CIPN, una neuropatía traumática, una neuropatía por compresión y una neuropatía infecciosa en remisión. Véanse también las tablas 11 a 13, a continuación.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en la que el analgésico es fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas.

- 30 Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en la que la composición farmacéutica comprende un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico seleccionado de una crema, un gel, una dispersión, una emulsión, una espuma, una niebla, un colutorio, una loción, un bálsamo, un ungüento, un pulverizador, un aerosol, un aceite, un emplastro, un parche, una suspensión o un supositorio; preferiblemente, el portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico es una crema.

- Mediante un enfoque 'ex juvantibus', los inventores descubrieron sorprendentemente que la crema de fenitoína tópica de la invención reduce el dolor neuropático muy eficazmente en los síndromes de dolor neuropático periférico caracterizados por un grado de inflamación neurogénica periférica de bajo a moderado, tales como la SFN, la neuropatía diabética de tipo 1 y 2, la CIAP, la neuralgia posherpética, la neuralgia del trigémino, la CIPN y las neuropatías traumáticas. La crema tópica de fenitoína de la invención contiene tanto fenitoína o fenitoína sódica como uno o más potenciadores de la penetración cutánea, tales como oleato de decilo, éter cetoestearílico de macrogol o alcohol cetoestearílico. Además, mediante un enfoque "ex juvantibus", los inventores descubrieron sorprendentemente que la crema de fenitoína tópica de la invención reduce el dolor neuropático de forma muy eficaz en los síndromes de dolor neuropático periférico caracterizados por un grado de inflamación neurogénica periférica de bajo a moderado, tales como las neuropatías por compresión, y una neuropatía infecciosa en remisión.

- Sin querer estar ligado a la teoría, la fenitoína, la fenitoína sódica y sus derivados, profármacos, estereoisómeros y sales adicionales de los mismos, y en particular la fenitoína y la fenitoína sódica, tienen propiedades particularmente adecuadas para la penetración en la piel, tales como la piel humana, tales como la piel intacta. Es decir, es de conocimiento general que las moléculas menores de 500 Dalton pueden penetrar en el estrato córneo de la piel. La barrera del estrato córneo permite la penetración de moléculas liposolubles con mayor facilidad que los compuestos solubles en agua. Las moléculas solubles en agua pueden penetrar por una vía alternativa, las aberturas de las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos [Bos *et al.*]. Todos los principios activos farmacéuticos (API) utilizados en las formulaciones farmacéuticas descritas de la invención tienen un peso molecular inferior a 500 Dalton. Por lo tanto, sin querer estar ligado a la teoría, los potenciadores de la penetración cutánea no son necesarios para que estos API mencionados puedan penetrar en el estrato córneo de la piel para alcanzar las terminaciones nerviosas presentes en la siguiente capa cutánea, el estrato granuloso. Dado que la fenitoína sódica en crema, más hidrofílica, tiene el mismo efecto terapéutico que la fenitoína en crema (véase el caso 9 en la sección ejemplos, más adelante), la lipofilia y la hidrofilia de estos compuestos no es un factor limitante para estas moléculas menores de 500 Dalton en lo que respecta a su capacidad de penetrar en la piel (humana).

Las estrategias de penetración parecen no ser relevantes para moléculas con un log P positivo (coeficiente de partición entre octanol y agua) y moléculas menores de 500 Dalton [Korinth et al., Bos et al.]. Por ejemplo, la solución acuosa de Amitriptilina HCl al 10 % (en total 2 mg de amitriptilina) aplicada por vía tópica sobre la piel de ratones dio lugar a una absorción transdérmica eficaz con la mayor detección de amitriptilina en los pulmones [Baily]. Otro ejemplo: el porcentaje acumulado de lidocaína permeada comparando las técnicas de potenciación de la penetración (lidocaína en portadores lipídicos nanoestructurados o nanoesomas) con el control (solución hidroalcohólica de lidocaína) no alcanzó significación estadística [Babaei *et al.*]. En la tabla 17, a continuación, se ofrece una visión general de una serie de compuestos ejemplares, conocidos por su capacidad para penetrar en la piel.

En efecto, refiriéndose a la tabla 16 y a los casos 1 a 14, a continuación, está claro que una composición farmacéutica de la invención, que comprende uno o más potenciadores de la penetración cutánea, o que no comprende un potenciador de la penetración cutánea, son comparablemente eficientes y eficaces para proporcionar alivio del dolor neuropático periférico en pacientes tras la administración tópica de dicha composición farmacéutica sobre la piel del paciente humano, según la invención.

Con el fin de orientar y atender de forma óptima al subgrupo de pacientes individualizado de la población total de pacientes según los principios de la medicina individualizada con la invención presentada en el presente documento, basándose en la invención los inventores pudieron ahora distinguir tres grupos de pacientes que sufren síndromes de dolor neuropático periférico, dependiendo del grado de inflamación neurogénica periférica. Las características de cada uno de los tres grupos identificables de pacientes se proporcionan más arriba, en el apartado 'Definiciones'.

Para los pacientes caracterizados por el grado de enfermedad según el grupo A en general, en la práctica actual el tratamiento del dolor neuropático consiste en el tratamiento con los grupos clásicos de analgésicos para el dolor neuropático, tales como los antiepilépticos y los antidepresivos.

Para los pacientes caracterizados por el grado de enfermedad según el grupo B en general, en la práctica actual el tratamiento del dolor neuropático consiste en los grupos clásicos de analgésicos para el dolor neuropático, tales como antiepilépticos y antidepresivos, y tratamientos locales, tales como parches de capsicina a dosis altas y parches de lidocaína.

Para los pacientes caracterizados por el grado de enfermedad según el grupo C en general, en la práctica actual el tratamiento del dolor neuropático consiste en los grupos clásicos de analgésicos para el dolor neuropático, tales como los antiepilépticos y los antidepresivos. Con el fin de atacar la enfermedad subyacente, los tratamientos eficaces suelen seleccionarse entre, por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, recambio plasmático y otros medicamentos inmunosupresores.

Basándose en la invención actual y sin querer estar ligados a la teoría, los inventores postulan ahora que la mayoría de los signos y síntomas en el grupo de respondedores al tratamiento con fenitoína tópica según la invención, son inducidos a través del procedimiento de inflamación neurogénica periférica (de grado bajo a moderado). A la luz de los conocimientos actuales de la medicina individualizada, se recomienda dirigir las nuevas modalidades terapéuticas a las poblaciones de pacientes de forma que se garantice una correspondencia óptima entre la terapia (es decir, las modalidades de tratamiento tópico con fenitoína y al menos un potenciador de la penetración cutánea según la invención) y la patogénesis de la enfermedad que padece el paciente. El sorprendente hallazgo de la invención de que los respondedores a la fenitoína tópica se encuentran especialmente en el grupo de pacientes caracterizados por un grado de inflamación neurogénica periférica de bajo a moderado, proporciona una contribución importante y sin precedentes a la medicina individualizada en este campo del tratamiento del dolor neuropático periférico.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que el dolor neuropático periférico se selecciona de SFN, neuropatía diabética de tipo 1 y 2, CIAP, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, CIPN, neuropatías traumáticas y neuropatías infecciosas en remisión, o combinaciones de las mismas.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que el dolor neuropático periférico se selecciona de SFN, neuropatía diabética de tipo 1 y 2, CIAP, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, CIPN, neuropatías traumáticas, neuropatías de compresión y neuropatías infecciosas en remisión, o combinaciones de las mismas.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que el dolor neuropático periférico es de grado bajo a grado moderado.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que el dolor está causado al menos por una

inflamación neurogénica periférica localizada de grado bajo a moderado en y/o alrededor de los aferentes sensoriales en la piel, y/o los nociceptores y/o el tejido alrededor de dichos aferentes.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que el dolor está causado al menos por una inflamación neurogénica periférica localizada de grado bajo a moderado en y alrededor de los aferentes sensoriales en la piel, los nociceptores y el tejido alrededor de dichos aferentes.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que el dolor está causado al menos por una inflamación neurogénica periférica de grado bajo a moderado en y alrededor de los aferentes sensoriales en la piel, los nociceptores y el tejido alrededor de dichos aferentes.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que el dolor está causado al menos por un grado de inflamación neurogénica periférica de bajo a moderado en y/o alrededor de los aferentes sensoriales en la piel, y/o los nociceptores y/o el tejido alrededor de dichos aferentes.

La fenitoína suele considerarse un representante de la primera generación de anticonvulsivos. El compuesto se sintetizó por primera vez en 1908. El nombre IUPAC de la fenitoína es 5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona; la fenitoína también se conoce como difenilhidantoína y 5,5-difenil-2,4-imidazolidinediona; uno de los nombres comerciales de la fenitoína es fenitoína sódica, comercializada como Dilantin (5,5-difenil-2,4-imidazolidinediona sódica). La fenitoína se ha utilizado ampliamente como anticonvulsivo desde su introducción clínica en 1938. A pesar del uso prolongado de este compuesto, su mecanismo de acción molecular aún no se conoce por completo. Sorprendentemente, han surgido nuevas indicaciones desde su uso como anticonvulsivo, tal como la cicatrización de heridas y la depresión bipolar. Se considera que la multiplicidad de efectos farmacológicos y mecanismos de acción de la fenitoína, por ejemplo sobre los canales iónicos y la transmisión sináptica, no explica todos sus efectos clínicos.

La fenitoína administrada por vía oral nunca ha demostrado una eficacia convincente cuando se aplica como analgésico oral y tal tratamiento oral nunca se incorporó a las directrices de tratamiento para el tratamiento del dolor neuropático (Moulin D *et al.*, 2014).

El uso de fenitoína tópica para la potenciación de la cicatrización de heridas se divulga en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2009/0022779. Según la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2009/0022779 Solicitud de Patente, la fenitoína sódica sólo es disoluble en agua en cantidades significativas a un pH de aproximadamente 12 o superior, lo que no es deseable para aplicaciones desarrolladas para la cicatrización de heridas, ni para aplicaciones en la piel. Cuanto más bajo es el pH, más se desplaza el equilibrio entre la fenitoína disuelta y no disuelta hacia la fenitoína no disuelta (Serajuddin AT & Jarowski CI, 1993). En la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2009/0022779 se mezcla un 5 % en peso de fenitoína sódica en una fase oleosa, y a continuación se agregan un estabilizador y agua mientras se mezcla. De este modo, se proporciona una crema que comprende una fase oleosa que sirve de reservorio de fenitoína y que comprende una fase acuosa que contiene fenitoína sódica disuelta. Tras la aplicación de la crema sobre una herida, la fenitoína se libera lentamente de la fase oleosa a la fase acuosa. El pH diana de esta crema emulsionada se situaba entre 7 y 10. En la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2009/0022779 se divulga otra formulación para estabilizar fenitoína sódica en un gel de carbómero a un pH de 7.4, para su uso en el tratamiento de heridas.

La solubilidad de la fenitoína sódica en agua a 37 °C y en el intervalo de pH entre 1 y 6 varía desde 0.035 a 0.040 mg/mL y aumenta rápidamente a pH más altos hasta aproximadamente 2 mg/ml (0.2 % en peso) a pH 10, alcanzando una solubilidad máxima de aproximadamente 140 mg/mL (14 % en peso) a pH 11.1, lo que concuerda con el valor pK_a de 8.4 para la fenitoína sódica (K_a es la constante de disociación) (Serajuddin AT & Jarowski CI, 1993).

También se ha informado que los complejos de fenitoína de amonio metálico administrados por vía tópica combinados con fenitoína o la sal sódica de fenitoína, poseen propiedades antibacterianas, como se divulga en U.S. patent 5571521, cuyas propiedades antibacterianas podrían ser beneficiosas para la cicatrización de heridas.

Los inventores descubrieron sorprendentemente que la crema de fenitoína tópica era más eficaz cuando se aplicaba en el tratamiento de síndromes de dolor neuropático periférico pertenecientes al grupo B (véase más arriba). Este sorprendente hallazgo proporcionó los conocimientos necesarios para que los inventores pudieran diseccionar todo el espectro de síndromes de dolor neuropático periférico en las tres clases A, B y C descritas anteriormente. Esta estratificación de los pacientes basada en las subclases de la enfermedad permitió definir y seleccionar de forma óptima las terapias diana y desarrollar un enfoque de medicina individualizada en pacientes con dolor neuropático, utilizando formulaciones tópicos de fenitoína.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en la que la composición farmacéutica se administra entre ocho

veces al día y una vez cada dos días, preferiblemente cuatro, tres, dos o una vez al día, más preferiblemente una vez cada dos días.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en la que la composición farmacéutica se administra durante un periodo de al menos un día, preferiblemente al menos una semana, más preferiblemente al menos un mes, más preferiblemente al menos un año, preferiblemente la composición farmacéutica se administra de forma crónica. A lo largo de la solicitud, "crónicamente" se define como durante el resto de la vida (por ejemplo, de un paciente tal como un paciente humano al que se administra una composición farmacéutica de la invención).

Una realización de la invención es la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en la que la dosis unitaria del analgésico está entre 0.0005 gramos y 1.0 gramos, preferiblemente entre 0.005 gramos y 0.6 gramos, más preferiblemente entre 0.01 gramos y 0.4 gramos, más preferiblemente aproximadamente 0.25 gramos. De este modo, la administración de una dosis única de la composición farmacéutica de la invención suministra preferiblemente entre 0.0005 gramos y 1.0 gramos del analgésico, preferiblemente entre 0.005 gramos y 0.6 gramos, más preferiblemente entre 0.01 gramos y 0.4 gramos, más preferiblemente aproximadamente 0.25 gramos, según la invención. Preferiblemente, el analgésico en tal dosis única de dicho analgésico administrado es fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas, según la invención.

Los inventores desarrollaron una nueva crema tópica a base de fenitoína al 5 % y al 10 %, que demostró su eficacia en el tratamiento de pacientes según una serie de casos de pacientes que sufrían dolor neuropático (véase la sección Ejemplos, más adelante). Todos los pacientes eran refractarios a otros analgésicos distintos de la fenitoína. En todos los pacientes de los ejemplos 'Caso 1' - 'Caso 9', como se describe con más detalle a continuación, la crema de fenitoína fue eficaz para reducir el dolor al menos en un 30 %, y en la mayoría de los casos en más de un 50 %, sin ningún efecto secundario, lo que apunta a la ausencia de fenitoína o a la presencia de niveles subclínicos de fenitoína en el plasma, y la tolerabilidad fue excelente. En la mayoría de los pacientes de los ejemplos 'Caso 10' - 'Caso 12', como se describe con más detalle a continuación, la crema de fenitoína fue eficaz para reducir el dolor al menos en un 30 %, y en la mayoría de los casos en más de un 50 %, sin ningún efecto secundario, lo que apunta a la ausencia de, o a la presencia de sólo niveles subclínicos de, fenitoína en el plasma, y la tolerabilidad fue excelente. El inicio de la acción analgésica de las cremas de fenitoína de la invención es sorprendentemente muy rápido, entre 10 y 30 minutos, por ejemplo, ya a los 15 minutos después de que la crema de la invención se administre a la piel, lo que excluye un efecto analgésico de la fenitoína mediante la sangre, y apunta a un mecanismo epidérmico de acción de la composición farmacéutica de la invención. Por el contrario, tras la administración oral de una composición que comprende un principio activo farmacéutico de la técnica anterior, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan sólo después de 4 a 12 horas [Lund, L. *et al.*, 1974]. Es bien sabido por los especialistas en la materia que, por lo general, los API administrados por vía oral conducen a un valor $C_{m\acute{a}x}$ en plasma en un periodo de tiempo más corto en comparación con la administración del mismo API a través de formulaciones tópicos. El contexto anterior apoya claramente el mecanismo de acción intraepidérmico tópico de la fenitoína tópica en una crema de la invención.

Se establece que la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en la que la composición farmacéutica comprende fenitoína y en la que el pH de la composición es de aproximadamente 5, o fenitoína sódica y en la que el pH de la composición es de aproximadamente 11, son similares o incluso igualmente eficaces para reducir el dolor neuropático periférico en pacientes, según la invención.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en la que la composición farmacéutica comprende entre 0.5 % y 20 % en peso de analgésico, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas, preferiblemente entre 5 % y 10 % en peso, y en la que se administra entre 0.1 gramos y 4 gramos de la composición farmacéutica, preferiblemente entre 0.5 gramos y 3.6 gramos. Estos porcentajes en peso se refieren al peso total de la composición farmacéutica de la invención.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en la que la composición farmacéutica comprende entre 0.5 % y 40 % en peso de analgésico, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas, preferiblemente entre 5 % y 30 % en peso, y en la que se administra entre 0.1 gramos y 4 gramos de la composición farmacéutica, preferiblemente entre 0.5 gramos y 3.6 gramos. Las cantidades de entre 0.1 gramos y 4 gramos de la composición farmacéutica, preferiblemente entre 0.5 gramos y 3.6 gramos, se refieren a la cantidad de composición farmacéutica que se administra como dosis única al paciente, preferiblemente administrada por vía tópica sobre la piel, preferiblemente la piel intacta, de un paciente humano, según la invención.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en la que el portador para uso tópico es una crema que tiene un pH de entre 4.0 y 6.5, preferiblemente entre 4.5 y 6.2, más preferiblemente aproximadamente 5.5. Una realización de la invención es la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en la que el portador para uso tópico es una crema que tiene un pH de entre 10.0 y 12.0, preferiblemente de aproximadamente 11.3.

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

Los antidepresivos orales (por ejemplo, amitriptilina, duloxetina) y los anticonvulsivantes (por ejemplo, pregabalina, gabapentina) son la primera elección actual para el tratamiento del dolor neuropático, y los opioides (por ejemplo, tramadol, oxicodona) son un ejemplo de la segunda elección actual. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no cumple el tratamiento, muy probablemente debido a la ausencia de los efectos esperados o a la inducción de efectos secundarios intolerables, incluyendo sedación, mareos, depresión, náuseas y estreñimiento. Además, el uso crónico de tales analgésicos puede inducir interacciones fármaco-fármaco, así como nefrotoxicidad y hepatotoxicidad. Por desgracia, a pesar del alivio parcial del dolor mediante los tratamientos habituales, el dolor neuropático puede empeorar con el tiempo.

Dos analgésicos tópicos comúnmente utilizados son la capsaicina (un agonista del receptor vanilloide) y la lidocaína (un bloqueador del canal de sodio dependiente del voltaje). Se cree que la capsaicina provoca desensibilización y denervación, esta última a través de la retracción reversible de las terminaciones nerviosas inducida por la activación del receptor TRPV1, lo que conduce a una reducción general del dolor a largo plazo. Sin embargo, el parche de capsaicina al 8 % tiene el inconveniente de que aumenta el ardor y a menudo debe combinarse con un anestésico local, y de que debe aplicarse una vez cada 3 meses en una clínica del dolor. Sus Números Necesarios para Tratar (NNT) es decepcionantemente bajo, entre 6 y 12. La crema tópica de capsaicina al 0.025 % o 0.075 % tiene la desventaja de que debe aplicarse de 3 a 4 veces al día durante 5 a 6 semanas, su NNT es de alrededor de 7, y efectos secundarios considerables tales como ardor, escozor o eritema complican su uso. Debido a que la capsaicina es lipofílica y suele estar emulsionada en una crema, es necesario lavarse bien las manos o utilizar guantes para no irritar los ojos y/o las mucosas, lo que conlleva una disminución del cumplimiento terapéutico por parte del paciente. La lidocaína inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje, estabilizando de este modo el potencial de membrana neuronal de las fibras nerviosas periféricas anormalmente excitables. El resultado es una disminución de la alodinia y la hiperalgesia. El parche de lidocaína al 5 % está registrado para el tratamiento del dolor neuropático en varios países y su NNT se sitúa en torno a 4. El parche debe sustituirse cada 12 horas, con intervalos sin parche de al menos 12 horas, y no puede utilizarse en heridas, úlceras, piel dañada o inflamada, frecuentes en pacientes con neuropatía diabética. Además, sobre todo en las personas mayores, el emplastro debe cortarse de forma correcta. De este modo, la manipulación es compleja y el cumplimiento no es óptimo.

La principal desventaja de los parches es que su aplicación en diversas partes del cuerpo es complicada debido a la forma fija y estándar del parche. Las cremas tópicas de la invención no tienen este inconveniente, y son mucho más fáciles de aplicar.

En el empeño de los inventores por encontrar nuevas cremas tópicas eficaces y seguras, se descubre que el compuesto clásico fenitoína, también conocido como difenilhidantoína o 5,5-difenil-2,4-imidazolidinediona, administrado como crema tópica al 5 % o al 10 %, reduce el dolor neuropático de forma clínicamente significativa, sin provocar efectos secundarios. En el empeño de los inventores por encontrar nuevas cremas tópicas eficaces y seguras se descubre también que la fenitoína, administrada como crema tópica al 20 %, reduce el dolor neuropático de forma clínicamente significativa, sin provocar efectos secundarios.

La crema ha sido probada y ha demostrado su eficacia en un número de pacientes refractarios a otras terapias analgésicas con buenos resultados (véase la sección Ejemplos, más adelante). El mecanismo de funcionamiento del principio activo farmacéutico, es decir, la fenitoína, en la crema tópica de la invención difiere del mecanismo de acción de los anestésicos locales, ya que los pacientes tratados con la crema de la invención no informan de los efectos anestésicos comunes tras la aplicación, mientras que sí informan de efectos analgésicos, con una acción de inicio entre 3 y 30 minutos. La crema tópica de la invención es eficaz en, por ejemplo, 10 a 15 minutos después de la aplicación de una crema de la invención con un 10 % de fenitoína en peso, aproximadamente 30 minutos después de la aplicación de una crema de la invención con un 5 % de fenitoína en peso (véase la sección Ejemplos, más adelante), mientras que el dolor surgió en 20 minutos después de la aplicación de una crema de la invención.

La estabilidad de la crema de la invención también es excelente y las cremas de la invención son estables durante 12 meses.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, que comprende las etapas de:

- a. proporcionar constituyentes solubles en aceite entre 20 °C y 95 °C, y proporcionar por separado constituyentes solubles en agua de un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico;
- 5 b. proporcionar un analgésico seleccionado entre fenitoína o un derivado, un profármaco, un estereoisómero y/o una sal del mismo, o cualquier combinación de los mismos, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas;
- c. mezclar los constituyentes solubles en aceite entre 20 °C y 95 °C de la etapa a. agitando, y por separado, disolver los constituyentes solubles en agua de la etapa a., en agua, en el que el agua se calienta opcionalmente
10 entre 20 °C y 95 °C mientras se disuelven los constituyentes solubles en agua de la etapa a., proporcionando así una solución acuosa;
- d. combinar los constituyentes solubles en aceite mezclados de la etapa c. con la solución acuosa de la etapa c., en la que la temperatura de dichos constituyentes solubles en aceite mezclados y dicha solución acuosa es aproximadamente la misma, preferiblemente aproximadamente 70 °C, y mezclar agitando, proporcionando así
15 el portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico; y
- e. mezclar el analgésico seleccionado de la etapa b. con el portador farmacéuticamente aceptable de la etapa d. agregando dicho analgésico seleccionado a dicho portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico mientras se agita durante entre 5 y 20 minutos, preferiblemente a aproximadamente 20 °C; y
- f. opcionalmente, ajustar el pH de la solución acuosa entre 4.0 y 6.5 o entre 10.0 y 12.0.
- 20 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, que comprende las etapas de:
- a. proporcionar un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico, cuyo portador farmacéuticamente aceptable es una crema;
- b. proporcionar un analgésico seleccionado entre fenitoína o un derivado, un profármaco, un estereoisómero
25 y/o una sal del mismo, o cualquier combinación de los mismos, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas;
- c. mezclar los constituyentes de las etapas a. y b. a una temperatura entre 15 °C y 30 °C, preferiblemente a aproximadamente 18 °C en un mezclador de alto cizallamiento, preferiblemente en la primera mitad y 3 minutos a 500 rpm a 1000 rpm y posteriormente de 1 a 4 minutos a 1000 rpm a 2000 rpm;
- 30 d. repetir la etapa c. entre 1 vez y 8 veces, preferiblemente 3 veces, con una pausa de entre 8 y 12 minutos, preferiblemente 10 minutos entre cada ronda de mezclado para dejar enfriar la crema a temperatura ambiente; y
- e. opcionalmente, ajustar el pH de la solución acuosa entre 4.0 y 6.5 o entre 10.0 y 12.0.
- 35 En la figura 2, se muestra una composición farmacéutica preparada con el método aquí descrito, que proporciona la idea de que dicha composición farmacéutica está libre de materia particulada, según la invención. Sorprendentemente, el método aquí arriba proporcionado una composición farmacéutica de la invención que carece cualquier partícula visible y que tiene untuosidad beneficiosa apropiada para el uso tópico en la piel de un paciente humano.
- 40 En una realización, en el método según la invención, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica tópica, y dicho uso es el uso tópico en el tratamiento del dolor neuropático periférico.
- En una realización, en el método según la invención, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica tópica, y dicho uso es el uso tópico sobre la piel en el tratamiento del dolor neuropático periférico en un paciente humano.
- 45 En una realización, en el método según la invención, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica tópica, y el uso de la composición en el tratamiento del dolor neuropático periférico es el uso tópico sobre la piel intacta de la persona tratada en el tratamiento del dolor neuropático periférico.
- 50 En una realización, en el método según la invención, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica tópica, y el uso de la composición en el tratamiento del dolor neuropático periférico es el uso tópico sobre la piel intacta de la persona tratada en el tratamiento del dolor neuropático periférico. Aquí, como ya se ha mencionado antes, piel intacta y piel sana intacta tienen su significado científico común y se refieren aquí a piel no lesionada libre de, por ejemplo, úlceras, heridas, lesiones, cortes, y se refieren a piel que comprende una capa externa cerrada de epidermis.

En una realización, el método según la invención es el método, en el que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica tópica, y en el que el uso de la composición en el tratamiento del dolor neuropático periférico es el uso tópico a través de la piel del paciente en el tratamiento del dolor neuropático periférico.

- 5 En una realización, el método según la invención es el método, en el que el uso de la composición en el tratamiento del dolor neuropático periférico es en el tratamiento de un humano.

Una realización de la invención es el método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que el analgésico se filtra a través de un tamiz de malla fina de entre 30 y 50 mallas, preferiblemente de aproximadamente 40 mallas, antes de mezclar dicho analgésico en la etapa e., con el portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico.

- 10 Una realización de la invención es el método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que el analgésico se filtra a través de un tamiz de aproximadamente 40 mallas, antes de mezclar dicho analgésico en la etapa e., con el portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico.

- 15 Una realización de la invención es el método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que el portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico es una crema, un gel, una dispersión, una emulsión, una espuma, una niebla, un enjuague bucal, una loción, un bálsamo, un ungüento, un pulverizador, un aerosol, un aceite, un emplasto, un parche, una suspensión o un supositorio, preferiblemente el portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico es una crema.

- 20 Las formulaciones tópicas de la invención se preparan según el método de la invención. La base utilizada en cualquiera de las cremas tópicas según la invención y descritas en el presente documento es cualquier portador farmacéuticamente aceptable que sea capaz de administrar por vía dérmica los compuestos activos contenidos en la composición farmacéutica. A título de ejemplo, se trata de cremas, geles, dispersiones, emulsiones, espumas, nieblas, colutorios, lociones, bálsamos, ungüentos, aceites, pulverizadores, aerosoles, supositorios, suspensiones, emplastos, parches y diversos dispositivos tópicos pasivos y activos para la absorción a través de la piel y las mucosas, según la invención.

- 25 Una emulsión de aceite en agua que proporcione una base de crema es la más preferida para aplicaciones generales en la piel. Para tratar el cuero cabelludo es conveniente utilizar un líquido, tal como una suspensión o una emulsión. La base incluye preferiblemente emulsionantes y emolientes convencionales, incluyendo alginatos, estearato de glicerilo, estearato de PEG-100, alcohol cetílico, propilparabeno, butilparabeno, sorbitoles, monoestearato de anhidroxorbitol polietoxilado, vaselina blanca, trietanolamina, lanolina, manteca de cacao, manteca de karité y similares.

- 30 Por ejemplo, tras disolver fenitoína sódica en una base de crema de cetomacrogol, el resultado fue una formulación estable. En la crema de la invención se disolvió un intervalo de 1 % a 10 % de fenitoína, de modo que se obtuvo una formulación estable de la invención. Según la invención, la composición farmacéutica de la invención contiene entre 0.5 % y 20 % en peso del analgésico, preferiblemente entre 3 % y 15 % en peso, más preferiblemente entre 5 % y 10 % en peso, más preferiblemente aproximadamente 5 % o aproximadamente 10 % en peso.

- 40 Según la invención, la composición farmacéutica de la invención contiene preferiblemente entre 0.5 % y 40 % en peso del analgésico, preferiblemente entre 3 % y 35 % en peso, más preferiblemente entre 5 % y 20 % en peso, más preferiblemente aproximadamente 5 % o aproximadamente 10 % en peso o aproximadamente 20 % en peso.

- 45 Sin querer estar ligado a la teoría, los tres compuestos de la crema de la invención, que son de naturaleza lipofílica, y que facilitan así la penetración de la fenitoína lipofílica en las diversas partes de la epidermis, según la invención, son: emulsionante cera cetomacrogol, parafina líquida, vaselina blanca.

- 50 Las composiciones ejemplares de la invención también se describen de forma no exhaustiva en la sección Ejemplos, en la tabla 2, tabla 3, tabla 4, tabla 5 y tabla 6. También se describen de forma no exhaustiva composiciones ejemplares de la invención en la sección Ejemplos, en la tabla 7, la tabla 8, la tabla 9 y la tabla 10. En la tabla 16 se proporciona un sumario de los casos 1 a 14, que muestra el rápido inicio del alivio del dolor tras la administración de un compuesto farmacéutico de la invención a la piel de un paciente humano, la duración del alivio del dolor y el alcance del alivio del dolor proporcionado por la composición, tal como lo experimenta el paciente que padece dolor neuropático periférico. De los casos 1 a 14 y, además, del estudio de casos ampliado con 68 pacientes, como se detalla a continuación, es evidente que la composición farmacéutica de la invención proporciona un inicio sorprendentemente rápido del alivio del dolor experimentado por el paciente, es decir, dentro de los 30 minutos, una duración prolongada del alivio del dolor y un alcance del alivio del dolor de a menudo 4 o más en la NRS.

Todos los compuestos aplicados en una composición farmacéutica de la invención se pesan con precisión utilizando una balanza homologada. La cantidad de agua necesaria se mide con un graduado cilíndrico homologado. Opcionalmente, el principio activo farmacéutico de la composición farmacéutica de la invención (por ejemplo, fenitoína sódica, fenitoína) se filtra primero a través de un tamiz de malla fina de entre 30 y 50 mallas, y preferiblemente a través de un tamiz de malla de 40 mallas, en un mortero. La ventaja de filtrar primero el principio activo farmacéutico, que tiene tendencia a aglomerarse, es que, por ejemplo, la fenitoína o la fenitoína sódica se distribuyen fina y homogéneamente, lo que facilita su posterior disolución óptima en la base de formulación seleccionada. Según el método de preparación de una composición farmacéutica de la invención, los compuestos solubles en aceite se calientan a una temperatura entre 20 °C y 95 °C y se mezclan, por ejemplo mezclados entre sí en un recipiente de acero inoxidable de un dispositivo de agitación (fase A): por ejemplo, parafina líquida, vaselina blanca. A continuación, se agregan, por ejemplo, cetareth y alcohol cetosteárilico, que también se calientan primero a una temperatura de entre 20 °C y 95 °C, a la, por ejemplo, parafina líquida, vaselina blanca. Véase en la sección Ejemplos para los ejemplos de compuestos solubles en aceite aplicables de la invención. Los compuestos solubles en agua de una base de crema según la invención (por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico monohidratado, hidróxido de sodio y dihidrogenofosfato de sodio deshidratado) se agregan mientras se mezcla al agua con una temperatura de entre 20 °C y 95 °C (fase B). Opcionalmente, en esta etapa, el pH se ajusta entre 4.0 y 6.5, preferiblemente entre 4.5 y 6.2, según el método de la invención. Antes de combinar la fase A y la fase B, y de mezclar la fase A y la fase B, las dos fases se llevan aproximadamente a la misma temperatura, preferiblemente a la misma temperatura. La temperatura de la fase A y de la fase B antes de combinar y mezclar dichas fases está entre la temperatura ambiente y aproximadamente 95 °C, preferiblemente entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 95 °C, más preferiblemente la temperatura es de aproximadamente 70 °C. La fase B se vierte lentamente en la fase A y se enfría mientras se agita hasta que la temperatura desciende, por ejemplo, a aproximadamente 56 °C, preferiblemente 56 °C, según el método de la invención. Alternativamente, la fase B se vierte lentamente en la fase A y se enfría mientras se agita hasta que la temperatura desciende, por ejemplo, a aproximadamente 20 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, según el método de la invención. Por la presente, se proporciona el portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico, para su aplicación en la composición farmacéutica de la invención. A continuación, por ejemplo, el compuesto activo fenitoína sódica o fenitoína se agrega a la mezcla, es decir, al portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico, mientras se agita durante entre 5 y 20 minutos, preferiblemente durante aproximadamente 10 minutos según el método de la invención, por ejemplo utilizando un homogeneizador de alto cizallamiento. La temperatura es preferiblemente de aproximadamente 20 °C o aproximadamente la temperatura ambiente durante la adición del principio activo farmacéutico al portador farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, en este paso, el pH se ajusta entre 4.0 y 6.5, preferiblemente entre 4.5 y 6.2, según el método de la invención, o el pH se ajusta entre 10.0 y 12.0, preferiblemente entre 11.0 y 11.5, según el método de la invención. A continuación, las composiciones de la invención se envasan, por ejemplo, en tubos de aluminio de 30 gramos y se almacenan según métodos bien conocidos en la técnica.

Una realización de la invención es el método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que el portador farmacéuticamente aceptable tiene un pH de entre 10.0 y 12.0, preferiblemente de aproximadamente 11.3. Preferiblemente, la crema de la invención que tiene un pH de entre 10.0 y 12.0, preferiblemente aproximadamente 11.3 y que comprende, por ejemplo, fenitoína sódica, consiste en parafina líquida, vaselina blanca, Cetareth-20, alcohol cetosteárilico, dihidrógeno fosfato de sodio deshidratado, ácido ascórbico 1.5 %, hidróxido de sodio y agua purificada. Igualmente preferible es la crema de la invención que tiene un pH de entre 10.0 y 12.0, preferiblemente aproximadamente 11.3 y que comprende, por ejemplo, fenitoína sódica, y que consiste en emulsionante cera cetomacrogol, oleato de decilo, sorbitol 70 % cristalizable, ácido ascórbico y agua purificada. Preferiblemente, la crema de la invención proporcionada por el método de la invención comprende un 5 % en peso de la crema de la fenitoína sódica.

Una realización de la invención es el método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que el portador farmacéuticamente aceptable que comprende la composición farmacéutica de la invención comprende al menos un potenciador de la penetración cutánea.

Una realización de la invención es el método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que el al menos un potenciador de la penetración cutánea se selecciona(n) entre oleato de decilo, éter cetosteárilico de macrogol, alcohol cetosteárilico o cualquier combinación de los mismos.

Una realización de la invención es el método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que la composición farmacéutica contiene entre 0.5 % y 20 % en peso del analgésico, preferiblemente entre 3 % y 5 % en peso, más preferiblemente entre 5 % y 10 % en peso. El analgésico es preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas.

Una realización de la invención es el método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que la composición farmacéutica contiene entre el 0.5 % y el 40 % en peso del analgésico, preferiblemente entre el 3 % y el 30 % en peso, más preferiblemente entre el 5 % y el 20 % en peso. El analgésico es preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas.

Una realización de la invención es el método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que el portador farmacéuticamente aceptable tiene un pH de entre 4.0 y 6.5, preferiblemente de entre 4.5 y 6.2, más preferiblemente de aproximadamente 5.5. Preferiblemente, la crema de la invención que tiene un pH de entre 4.0 y 6.5, por ejemplo aproximadamente 4.5 o por ejemplo aproximadamente 6.2, y que comprende por ejemplo fenitoína, se compone de emulsionante cera cetomacrogol, oleato de decilo, sorbitol 70 % cristalizable, ácido ascórbico y agua purificada. Igualmente preferible es la crema de la invención que tiene un pH de entre 4.0 y 6.5, por ejemplo aproximadamente 4.5 o por ejemplo aproximadamente 6.2, y que comprende por ejemplo fenitoína sódica, y que consiste en emulsionante cera cetomacrogol, oleato de decilo, sorbitol 70 % cristalizable, ácido ascórbico, ácido cítrico monohidratado y agua purificada. Preferiblemente, la crema de la invención proporcionada por el método de la invención comprende un 5 % en peso de la crema de la fenitoína o de la fenitoína sódica.

Una realización de la invención es el método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que la composición farmacéutica contiene aproximadamente un 5 % o aproximadamente un 10 % en peso de fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas.

Una realización de la invención es el método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en el que la composición farmacéutica contiene aproximadamente 5 % o aproximadamente 10 % o aproximadamente 20 % en peso de fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica obtenible por el método de la invención.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica obtenible por el método de la invención para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico.

En una realización, la composición farmacéutica obtenible por el método de la invención contiene entre 3 % y 15 % en peso del analgésico seleccionado entre fenitoína o un derivado, un profármaco, un estereoisómero y/o una sal del mismo, o cualquier combinación de los mismos, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas.

En una realización, la composición farmacéutica obtenible por el método de la invención contiene entre 3 % y 40 % en peso del analgésico seleccionado entre fenitoína o un derivado, un profármaco, un estereoisómero y/o una sal del mismo, o cualquier combinación de los mismos, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención, que contiene fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas, y que comprende además parafina líquida, vaselina blanca, ceteareth-20, alcohol cetosteárilico, o que comprende emulsionante cera cetomacrogol, oleato de decilo, sorbitol farmacéuticamente, y en la que el portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico es una crema.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención, que contiene de 0.5 % a 20 % en peso de fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas. Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención, que contiene de 3 % a 15 % en peso de fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas, preferiblemente de 5 % a 10 % en peso, más preferiblemente aproximadamente 5 % en peso o aproximadamente 10 % en peso.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención, que contiene de 0.5 % a 40 % en peso de fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas. Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención, que contiene de 3 % a 35 % en peso de fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas, preferiblemente de 5 % a 20 % en peso, más preferiblemente aproximadamente 5 % en peso o aproximadamente 10 %, o aproximadamente 20 % en peso. Como se ha dicho antes, el '% en peso' indica la masa del analgésico como porcentaje del peso de la composición farmacéutica de la invención a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario.

Se realizaron experimentos para evaluar la viabilidad de componer crema de fenitoína en el intervalo de dosis del 20 % al 30 % en peso de la crema de fenitoína. En un recipiente de la máquina Topitec Automatic, se mezcló una cantidad base de crema de cetomacrogol con fenitoína, y posteriormente se añadió crema de cetomacrogol

adicional para crear crema de fenitoína en tres concentraciones diferentes: 22.5 %, 25 % y fenitoína 30 % en peso de la crema de fenitoína. Se produjo un lote de 100 gramos y se agitó durante 3 rondas de 1 minuto a 500 rpm y posteriormente 3 minutos a 1000 rpm; una pausa de 10 minutos entre cada ronda de mezclado, para permitir que la crema se enfriara a temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 18 °C. Sorprendentemente, los inventores descubrieron que esta 'mezcla en frío' en el intervalo de dosis del 20 % al 30 % de fenitoína en peso de la crema de fenitoína daba como resultado una crema homogénea, sin granos o partículas visibles, agregados, cristales, etc., en la crema (véase la Figura 2). La untabilidad y el tacto eran buenos y la crema era aplicable para el tratamiento de pacientes mediante la aplicación tópica de la crema en la piel humana de forma que la fenitoína pudiera migrar a través de la piel.

Según la invención, una formulación tópica de la invención se administra en la piel, por ejemplo la piel humana, a una dosis cuatro veces al día, preferiblemente tres veces al día, más preferiblemente dos veces al día, más preferiblemente diariamente, más preferiblemente cada dos días. Según la invención, una formulación tópica de la invención se administra durante un periodo de al menos un año, o más, preferiblemente al menos un mes, más preferiblemente al menos una semana, más preferiblemente al menos un día, para conseguir una disminución continua del dolor neuropático periférico o eventualmente un alivio completo del dolor, preferiblemente dolor neuropático periférico del grupo B, consistente en inflamación neurogénica periférica de grado bajo a moderado. Por lo general, la cantidad de formulación tópica administrada, es decir, la crema para uso tópico que contiene fenitoína de la invención, está entre 0.1 gramos y 4 gramos por aplicación. De este modo, según la invención, la dosis unitaria de la crema para uso tópico que contiene fenitoína de la invención está entre aproximadamente 0.1 gramos y 4 gramos. Preferiblemente, la dosis unitaria está entre 0.5 gramos y 3.6 gramos de la crema de la invención, según la invención.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en la que se indica a un paciente que se aplique la crema que contiene fenitoína de la invención 3 veces al día con un máximo de 4 FTU, a menos que aparezcan efectos secundarios. En caso de que aparecieran efectos secundarios (lo que ocurría raramente con los pacientes que utilizaban la crema que contenía fenitoína de la invención), se indicaba a los pacientes que no se aplicaran ninguna crema en la zona de la piel afectada por el dolor neuropático hasta que desaparecieran los efectos secundarios. A partir de entonces, cuando los efectos secundarios habían desaparecido, se indicó a los pacientes que se aplicaran la mitad de la dosis de fenitoína de la invención, para prevenir la reaparición de los efectos secundarios, y se indicó a los pacientes que se aplicaran la crema que contenía fenitoína de la invención con menos frecuencia, según la invención. Cuando era necesario, se permitía a los pacientes aplicar la crema que contenía fenitoína de la invención más de 3 veces al día, preferiblemente 4, 5, 6 o 7 veces al día, preferiblemente hasta un máximo de 8 veces al día, o incluso más a menudo si era deseable y aplicable. Si el dolor neuropático periférico sigue sin controlarse mediante la aplicación de una composición farmacéutica de la invención, incluso cuando un paciente toma una dosis durante 8 veces al día, a dichos pacientes se les permitió aumentar la dosis con un adicional de 2 a 4 FTU por aplicación de la crema que contiene fenitoína de la invención, según la invención (de este modo, de 4 a 6 FTU por administración, con ocho administraciones por día, sumando hasta aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 3.6 gramos de la composición farmacéutica de la invención por administración, y de aproximadamente 16 gramos a aproximadamente 28.8 gramos de la composición farmacéutica de la invención por las ocho administraciones durante un día, según la invención). "Manejado" en el contexto de la invención se refiere a cualquier grado de alivio del dolor experimentado por el paciente al que se administra una composición farmacéutica de la invención, de forma que el dolor sea soportable para el paciente.

Aunque los métodos y composiciones anteriores se han descrito con determinado detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, será fácilmente evidente para aquellos expertos en la técnica a la luz de las enseñanzas de estos métodos y composiciones de la invención que pueden realizarse determinados cambios y modificaciones a los mismos. El alcance de la presente invención no debe limitarse a las realizaciones específicas divulgadas en los ejemplos, que se han concebido como ilustraciones de algunos aspectos de la invención, y cualquier realización que sea funcionalmente equivalente está dentro del alcance de la presente invención.

De este modo, la presente divulgación pretende abarcar todas y cada una de las adaptaciones o variaciones de las diversas realizaciones y disposiciones de la invención. Las combinaciones de las disposiciones anteriores, y otras disposiciones no descritas específicamente en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la técnica al revisar la descripción anterior. Por lo tanto, se pretende que la divulgación no se limite a la(s) disposición(es) particular(es) divulgada(s) como el mejor modo contemplado para llevar a cabo esta invención, sino que la invención incluya todas las realizaciones y disposiciones que entren dentro del alcance de las reivindicaciones.

Una realización de la invención es la composición farmacéutica según la invención, en la que el analgésico es fenitoína o fenitoína sódica, o una combinación de las mismas, y/o en la que el analgésico es un derivado de fenitoína, profármaco de fenitoína, estereoisómero de fenitoína, y/o sal de la misma, seleccionado del grupo que consiste en fosfenitoína, hidroxifenitoína, 5-(3-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína, glucurónido de 5-fenil-5-(4-hidroxifenil)hidantoína, ropitoína, clorhidrato de ropitoína, 5-(2-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína, 5-(3,4-dihidroxi-1,5-ciclohexadien-1-il)-5-fenilhidantoína, N-aminodifenilhidantoína, 5-(3,4-dihidroxifenil)-5-fenilhidantoína, PC-796, 5-p-metilfenil-5-fenilhidantoína, 1-acetil-3-acetoxi-5',5'-difenilhidantoína, éster de N,N-dimetilglicina de 3-hidroximetilfenitoína, carbonato de N,N-dimetilaminoetilo de 3-(hidroximetil)fenitoína, 5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-fenilhidantoína, 3-pentanoil-5,5'-difenilhidantoína, 3-(2-propilpentanoil)-5,5'-difenilhidantoína, 5,5'-bis(4-hidroxifenil)hidantoína, 3-(hidroximetil)fenitoína, fenitoína dihidrodiol, 4-aminofenitoína, N,N-diclorofenitoína, difeniltiohidantoína, acetato de difenilhidantoína-3-feniltricarbonilcromo etilo, 5,5'-difenilhidantoína-3-valerato-albúmina de suero bovino, fenitoína-1-metilnicotininato, 2-cianoguanidinofenitoína, fenitoína-bis-hidroxiisobutirato, N-acetilfenitoína, ácido difenilhidantoico, N'-3-oximetilglucurónido de fenitoína, difenilhidantil, 5-(4'-fluorofenil)-5-fenilhidantoína, azumoleno, 5,5-bis(4-trifluorometilfenil)hidantoína, 5,5-bis(4-metilfenil)hidantoína, 5,5-bis(4-metoxifenil)hidantoína, 5-(4-metoxifenil)-5-fenilhidantoína, y 5-(4-dimetilaminofenil)-5-fenilhidantoína, o una combinación de los mismos.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la invención, en la que la composición farmacéutica se proporciona mediante el método de la invención o en la que la composición farmacéutica es una composición de la invención.

Sin querer estar ligado a la teoría, en la neuropatía diabética, CIAP, SFN y CIPN, se supone que las dianas para tratar el dolor neuropático residen en la piel, especialmente en la epidermis. Aún sin querer estar ligados a la teoría, estas dianas para tratar el dolor neuropático que contribuyen al mecanismo de sensibilización periférica podrían basarse en la interacción entre tres actores diferentes: las terminaciones nerviosas de los nociceptores, los queratinocitos y las células inmunocompetentes. Todos estos factores expresan canales de sodio de diferentes clases (NaV1.3-1.5, 1.7, 1.8). Por lo tanto, dado que la fenitoína y la fenitoína sódica son agentes bloqueantes de los canales de sodio de amplia acción en la crema compuesta de la invención, desarrollada para el tratamiento tópico del dolor neuropático según la invención, dicha actividad bloqueante de los canales de sodio está en la base de la eficiencia y eficacia de la composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico.

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

Ejemplos

En los siguientes casos ejemplares de pacientes 1-14, descritos a continuación, todos los pacientes padecían un dolor neuropático periférico según el grupo B. En los casos, se demuestra el efecto de la crema de fenitoína tópica según la invención en pacientes con dolor neuropático periférico. Las composiciones farmacéuticas que contienen fenitoína según la invención contenían 5 % o 10 %, o 15 % o 20 % de fenitoína en peso en los siguientes ejemplos.

Los pacientes pertenecientes al grupo A y al grupo C resultaron en la mayoría de las ocasiones no respondedores a la crema de fenitoína de la invención, ejemplificados por los siguientes casos 1A y 2A para pacientes del grupo A y el caso 1C para un paciente del grupo C:

Grupo A

1A. Un paciente que sufría una neuropatía debida a niveles tóxicos de vitamina B6 en la sangre, por sobredosis, no respondía a la crema de fenitoína;

2A. Un paciente que sufría una neuropatía alcohólica no respondía a la crema de fenitoína; y

Grupo C

1C. Un paciente que padecía una polineuropatía autoinmune no respondía a la crema de fenitoína.

Caso 1. Dolor neuropático diabético

Un hombre de 69 años padecía desde 2007 dolor neuropático periférico en ambos pies delanteros debido a una diabetes mellitus de tipo 2. Puntuó su dolor promedio como 9 en la escala de calificación numérica (NRS) de 11 puntos. Su dolor se caracterizaba por ardor, descargas eléctricas, hormigueo, pinchazos, alodinia al acariciar suavemente y entumecimiento de la mano (anestesia dolorosa). Especialmente la alodinia en el pie izquierdo le molestaba por la noche, y puntuó este síntoma con 10 en la NRS. La pregabalina 75 mg dos veces al día no tuvo ningún efecto. Al paciente se le administró una crema de ketamina compuesta al 10 % en peso (Keppel Hesselink JM & Kopsky DJ, 2013). El resultado fue una reducción de la alodinia a 3 en la NRS. La reducción del dolor duró 6 horas, tras las cuales se despertó y tuvo que volver a aplicarse la crema de ketamina. Tras la aplicación de la crema de fenitoína al 5 % en peso según la invención, el paciente dejó de experimentar

alodinia durante la noche (0 en la NRS). El dolor se redujo a los 30 minutos de la aplicación y duró al menos 12 horas.

La composición farmacéutica de la invención que contenía 5 % en peso de fenitoína sódica en una crema tópica contenía además el potenciador de la penetración cutánea alcohol cetosteárilico (6.9 % en peso de la crema). El pH de la composición farmacéutica era de 11.3. El paciente se aplicó 0.5 FTU en cada parte anterior del pie durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.5 gramos a 0.6 gramos de crema, que contenía de este modo, aproximadamente 0.025 gramos a 0.03 gramos de fenitoína sódica. El paciente se aplicó la crema de la invención 2 veces al día. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 3 meses. Se pretende que el paciente siga utilizando la crema de la invención durante toda su vida, es decir, durante el resto de su vida.

Caso 2. Dolor neuropático diabético

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

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

La composición farmacéutica de la invención que contenía 5 % en peso de fenitoína sódica en una crema tópica contenía además el potenciador de la penetración cutánea alcohol cetosteárilico (6.9 % en peso de la crema). El pH de la composición farmacéutica era de 11.3. El paciente se aplicó 0.8 FTU en cada pie durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.8 gramos a 1.0 gramos de la crema, conteniendo, de este modo, entre aproximadamente 0.04 gramos a 0.05 gramos de fenitoína sódica. El paciente se aplicó la crema de la invención 3 veces al día. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 4 meses. Se pretende que el paciente siga utilizando la crema de la invención durante toda su vida, es decir, durante el resto de su vida.

Caso 3, Dolor neuropático debido a CIAP

Un hombre de 71 años, padece desde el año 2000 dolores CIAP en ambos pies y piernas hasta las rodillas. Puntuó el dolor como 8 en la NRS. El dolor se caracterizaba por ardor, hormigueo, entumecimiento, hipoestesia al tacto y al pinchazo, y alodinia a la caricia suave. La discriminación de calor y frío y los reflejos de sacudida del tobillo estaban disminuidos; la sensación de vibración estaba ausente en ambas primeras articulaciones metatarsófalangicas. La amitriptilina oral, la duloxetina, la pregabalina y el tramadol inducían demasiados efectos secundarios, tales como sedación, ansiedad, alteraciones del sueño y edema, para ser de utilidad. Tras el tratamiento con la crema de fenitoína al 5 % en peso según la invención, en 30 minutos el paciente experimentó una reducción del dolor de aproximadamente 50 %. Tras un mes de uso de crema de fenitoína al 5 % por peso experimentó una reducción global del dolor de 8 a 5 en la NRS. Especialmente la sensación de ardor disminuyó: de 8 a 4 en la NRS. El efecto reductor del dolor comenzó 10 minutos después de la aplicación, con una duración total del efecto de 3.5 horas.

La composición farmacéutica de la invención que contenía 5 % en peso de fenitoína sódica en una crema tópica contenía además el potenciador de la penetración cutánea alcohol cetosteárilico (6.9 % en peso de la crema). El pH de la composición farmacéutica era de 11.3. El paciente se aplicó 3 FTU en ambos pies y piernas durante cada administración, es decir, entre 1.5 y 1.8 gramos de la crema, que contenía entre 0.075 y 0.09 gramos de fenitoína sódica. El paciente se aplicó la crema de la invención de 3 a 4 veces al día. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 2.5 meses. Se pretende que el paciente siga utilizando la crema de la invención durante toda su vida, es decir, durante el resto de su vida.

Caso 4, CIAP y CIPN combinados

Un hombre de 71 años, sufría desde 2008 de CIAP, que empeoró tras la quimioterapia (vincristina), quimioterapia que recibió para el tratamiento de un linfoma no Hodgkin diagnosticado en 2010. La caracterización del dolor en sus pies y piernas era hormigueo, pinchazos, descargas eléctricas, ardor y calambres en las piernas, así como anestesia dolorosa. Puntuó el dolor con un 8 en la NRS. En el régimen de tratamiento del paciente se probaron las siguientes cremas compuestas: baclofeno al 5 % en peso, amitriptilina al 5 % en peso y crema de clonidina al 0.2 % en peso ((Keppel Hesselink JM, *et al* 2014); (Kopsky DJ & Hesselink JM, 2012); (Kopsky DJ & Keppel Hesselink JM, 2013); (Kopsky DJ, *et al.*, 2012)). Sin embargo, ninguna de estas cremas pudo reducir totalmente el dolor, aunque el paciente experimentó una analgesia adecuada. En 2013 se le diagnosticó un cáncer de próstata por el que se sometió a radioterapia local y también

recibió el compuesto antitesteronico leuprorelina (Eligard). Su dolor neuropático en el pie derecho reapareció y las cremas analgésicas prescritas perdieron la mayor parte de sus efectos analgésicos. Sin embargo, la aplicación de la crema de fenitoína al 5 % en peso según la invención redujo el hormigueo, los pinchazos y el ardor en 20 minutos, y el dolor se redujo desde 8 a 3 en la escala NRS. El paciente también percibió un efecto refrescante de la crema de fenitoína al 5 % en peso, y la duración del efecto fue superior a la observada con las otras cremas analgésicas, es decir, duró al menos 5 horas. La calidad del sueño del paciente mejoró considerablemente. Antes del uso de la crema de fenitoína al 5 % en peso según la invención, obtuvo una puntuación de 6 en la NRS que mide la interferencia del dolor con respecto a su sueño (0 ninguna interferencia, 10 interferencia completa). Tras la aplicación de la crema de fenitoína al 5 % en peso según la invención, obtuvo una puntuación de 0 en la NRS, lo que significa que su sueño ya no se vio perturbado.

La composición farmacéutica de la invención que contenía 5 % en peso de fenitoína sódica en una crema tópica contenía además el potenciador de la penetración cutánea alcohol cetosteárilico (6.9 % en peso de la crema). El pH de la composición farmacéutica era de 11.3. El paciente se aplicó 0.8 FTU en el pie derecho durante cada administración, es decir, aproximadamente 0.4 gramos a 0.5 gramos de la crema, que contenía de este modo entre aproximadamente 0.02 gramos a 0.025 gramos de la fenitoína sódica. El paciente se aplicó la crema de la invención 3 veces al día. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 2 meses. Se pretende que el paciente siga utilizando la crema de la invención durante toda su vida, es decir, durante el resto de su vida.

Caso 5. CIAP

Una mujer de 74 años sufría desde 2006 de dolor CIAP en ambos pies. Calificó el dolor como ardor y entumecimiento en la misma zona, y puntuó el dolor con 6 en la escala NRS. El dolor se agravaba al caminar. La pregabalina tenía demasiados efectos secundarios. El tratamiento de la paciente con amitriptilina al 10 % en peso, baclofeno al 5 % en peso y lidocaína al 3 % en peso combinada con crema de isosorbidedinitrato al 0.4 % en peso no redujo suficientemente el dolor (desde 6 a 5 en la NRS). La crema de fenitoína al 5 % en peso según la invención redujo el ardor desde 6 a 1 en la NRS. A los 10 minutos de la aplicación de la crema el dolor disminuyó considerablemente, y la duración del efecto fue de 5 horas. La paciente se aplicó la crema 3 veces al día. Gracias a la reducción del dolor, su estado de ánimo mejoró considerablemente y volvió a planear unas vacaciones.

La composición farmacéutica de la invención que contenía un 5 % en peso de fenitoína sódica en una crema tópica contenía además el potenciador de la penetración cutánea alcohol cetosteárilico (6.9 % en peso de la crema). El pH de la composición farmacéutica era de 11.3. La paciente se aplicó 1.4 FTU en ambos pies durante cada administración, es decir, aproximadamente 0.7 gramos a 0.8 gramos de la crema, que contenía de este modo, entre aproximadamente 0.035 gramos a 0.04 gramos de fenitoína sódica. La paciente se aplicó la crema de la invención 3 veces al día. La paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 4 meses. Se pretende que la paciente siga utilizando la crema de la invención durante toda su vida, es decir, durante el resto de su vida.

Caso 6. Neuralgia del trigémino

Una mujer de 86 años sufría desde hacía años fuertes dolores en el trigémino con sensaciones de ardor y hormigueo. La intervención con bisturí de rayos gamma, la gabapentina, el parche de lidocaína al 5 % en peso y la duloxetina no tuvieron ningún efecto. Clonazepam 0.5 mg 3 veces al día le hizo la vida aceptable, aunque puntuó su dolor alrededor del ojo todavía con un 9 en la NRS. La crema de ketamina al 10 % redujo algunas de las características agudas del dolor, pero su efecto fue apenas perceptible. Sin embargo, diez minutos después de la aplicación de la crema de fenitoína al 10 % en peso según la invención, el dolor se redujo desde 9 a 5 en la NRS. Tenía que aplicarse la crema con frecuencia, ya que el efecto analgésico sólo duraba de una a varias horas. Las sensaciones de ardor y hormigueo se redujeron desde 9-10 a 6-7 tras aplicar la crema. La sensación subjetiva de rigidez alrededor de la boca se redujo de 10 a 8. Siguió utilizando la crema durante más de un año.

La composición farmacéutica de la invención que contenía un 10 % en peso de fenitoína sódica en una crema tópica contenía además el potenciador de la penetración cutánea alcohol cetosteárilico (6.6 % en peso de la crema). El pH de la composición farmacéutica era de 11.3. La paciente se aplicó 0.2 FTU en el lugar del dolor durante cada administración, es decir, aproximadamente 0.1 gramos a 0.2 gramos de crema, que contenía de este modo entre aproximadamente 0.01 gramos a 0.02 gramos de fenitoína sódica. La paciente se aplicó la crema de la invención de 5 a 8 veces al día. La paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de más de un año. Se pretende que la paciente siga utilizando la crema de la invención durante toda su vida, es decir, durante el resto de su vida.

Caso 7. Neuralgia posherpética

Un hombre de 83 años, que sufría desde hacía 2 años de neuralgia posherpética torácica, puntuó su dolor con un 7 a 8 en la NRS, mientras utilizaba pregabalina 600 mg al día. La crema de lidocaína, el emplasto de

capsaicina al 8 % en peso y la amitriptilina no tuvieron efecto sobre su dolor. El tratamiento simple ciego con crema de ketamina al 10 % en peso en comparación con la crema de fenitoína al 10 % en peso según la invención demostró la superioridad de la crema de fenitoína. La reducción del dolor del 50 % apareció a los 20 minutos de la aplicación y duró aproximadamente 4-6 horas. La composición farmacéutica de la invención que contenía un 10 % en peso de fenitoína sódica en una crema tópica estaba compuesta además por el potenciador de la penetración cutánea alcohol cetosteárilico (6.6 % en peso de la crema). El pH de la composición farmacéutica era de 11.3. El paciente se aplicó 0.5 FTU en total en las partes de la piel infectada durante cada administración, es decir, aproximadamente 0.25 gramos a 0.3 gramos, que contenía de este modo entre aproximadamente 0.025 gramos a 0.03 gramos de fenitoína sódica. El paciente se aplicó la crema de la invención 3 veces al día. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 4 meses. Se pretende que el paciente siga utilizando la crema de la invención durante toda su vida, es decir, durante el resto de su vida.

Caso 8. CIPN

Un hombre de 48 años, con leucemia aguda fue tratado con mitroxantrona y etopósido en julio de 2014. La quimioterapia provocó el síndrome mano-pie (enrojecimiento y edema) y dolor neuropático en los pies. Describió su dolor como ardor, hormigueo, pinchazos, y puntuó el dolor con un 8.5 en la NRS en noviembre de 2015. La exploración física reveló hipoestesia al pinchazo y al tacto y alodinia. El dolor fue diagnosticado como dolor neuropático debido a la quimioterapia. La crema de amitriptilina al 10 % redujo el dolor considerablemente, las puntuaciones en la NRS disminuyeron desde 8.5 a 0. El único inconveniente de la crema de amitriptilina al 10 % era que el dolor neuropático reaparecía al cabo de 1 a 1.5 horas. En octubre de 2016, puntuó su dolor neuropático con un 6 en la NRS y recibió adicionalmente crema de fenitoína al 5 %, con lo que también desapareció por completo el dolor neuropático, aunque durante más tiempo: 3.5 horas, con un inicio del efecto a los 15 minutos de la aplicación.

La composición farmacéutica de la invención que contenía un 5 % en peso de fenitoína en una crema tópica estaba compuesta además por el potenciador de la penetración cutánea oleato de decilo (19 % en peso de la crema). El pH de la composición farmacéutica era de 4.5. El paciente se aplicó 0.8 FTU en cada pie, es decir, en total aproximadamente 0.8 gramos a 1.0 gramos de la crema, que contenía de este modo entre aproximadamente 0.04 gramos a 0.05 gramos de fenitoína. El paciente se aplicó la crema de la invención 3 veces al día. El paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 1 mes. Se pretende que el paciente siga utilizando la crema de la invención durante toda su vida, es decir, durante el resto de su vida.

Caso 9. CIPN

En mayo de 2016 una mujer de 54 años, recibió tratamiento de quimioterapia (bortezomib) debido a una amiloidosis por cadenas ligeras de inmunoglobulina (AL). Debido al dolor neuropático en ambas manos, el tratamiento tuvo que interrumpirse después de 5 inyecciones. El dolor neuropático en las manos disminuyó, sin embargo la paciente desarrolló dolor neuropático en ambos pies en mayo de 2016. Describió su dolor como ardor, frío doloroso, hormigueo, pinchazos. La paciente recibió gabapentina 2000 mg diarios, oxicodona 20 mg a 30 mg diarios para reducir el dolor, aunque puntuó todavía un 8 en la NRS en agosto de 2016. Otros medicamentos, tales como la amitriptilina y el tramadol, no tuvieron ningún efecto analgésico. La paciente tenía dificultades para dormir debido al dolor.

El examen físico reveló hipoestesia al pinchazo y al tacto y alodinia. La sensación de frío y calor se interrumpió en sus pies hasta los tobillos. No sintió vibraciones desde los pies hasta las rodillas. Sus reflejos de sacudida de tobillo estaban ausentes.

Las aplicaciones de prueba con cremas analgésicas revelaron que la crema de baclofeno al 5 % tenía un efecto reductor del dolor más profundo en comparación con otras dos cremas analgésicas compuestas: crema de clonidina al 0.2 % y crema de lidocaína al 3 % combinada con dinitrato de isosorbida al 0.4 %. El dolor pudo reducirse a un 3 en la NRS, aunque la alodinia seguía presente. Tras la aplicación de crema de ketamina al 10 % desapareció la alodinia.

En septiembre de 2016, la paciente recibió la crema de fenitoína al 5 % de la invención (preparada con fenitoína sódica) y se le pidió que comparara la reducción del dolor de esta nueva crema con la crema de baclofeno al 5 %. Antes de la aplicación de ambas cremas puntuó su dolor con 7 en la NRS. El tiempo de aparición fue de 20 minutos para la crema de baclofeno al 5 % y de 30 minutos para la crema de fenitoína al 5 %. La paciente puntuó su reducción del dolor con la crema de baclofeno al 5 % de 7 a 3 en la NRS, y con la crema de fenitoína al 5 % desde 7 a un valor sorprendentemente bajo, es decir, 0 en la NRS. La duración del efecto de la crema de fenitoína al 5 % fue de 4 horas. Tres semanas más tarde recibió crema de fenitoína al 5 % (preparada con fenitoína), con resultados comparables a los beneficios clínicos conseguidos con la aplicación de la crema de fenitoína sódica al 5 %. Este efecto se tradujo en una reducción de la oxicodona prescrita desde 20 mg a 10 mg diarios, y de la gabapentina de 2000 mg a 1600 mg diarios.

En octubre de 2016, recibió fenitoína al 10 % en crema de la invención con el fin de probar si una mayor concentración de fenitoína producía un efecto más profundo. Tras la aplicación de la crema de fenitoína al 10 %, el tiempo de aparición de la analgesia disminuyó, y sorprendentemente tan rápido como en 10 a 15 minutos experimentó una reducción del dolor desde 7 a 0 en la NRS. Además, la duración del efecto aumentó sorprendentemente desde 4 horas después de la administración de la crema de fenitoína al 5 % de la invención, hasta 6 horas después de la administración de la crema de fenitoína al 10 % de la invención.

La primera composición farmacéutica de la invención, que contenía un 5 % en peso de fenitoína sódica en una crema tópica, contenía además el potenciador de la penetración cutánea alcohol cetosteárilico (6.9 % en peso de la crema). El pH de esta composición farmacéutica era de 11.3. El paciente se aplicó 0.5 FTU en cada parte anterior del pie durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.5 gramos a 0.6 gramos de la crema, que contenía de este modo entre aproximadamente 0.025 gramos a 0.03 gramos de la fenitoína sódica. La paciente se aplicó la crema de la invención 3 veces al día y durante un periodo de 1 mes.

La segunda composición farmacéutica de la invención, que contenía un 5 % en peso de fenitoína en una crema tópica, estaba compuesta además por el potenciador de la penetración cutánea oleato de decilo (19 % en peso de la crema). El pH de la composición farmacéutica era de 4.5. El paciente se aplicó 0.5 FTU en cada pie, es decir, en total aproximadamente 0.5 gramos a 0.6 gramos de la crema, que contenía de este modo entre aproximadamente 0.025 gramos a 0.03 gramos de la fenitoína. La paciente se aplicó la crema de la invención 3 veces al día, durante un periodo de 1 mes.

La tercera composición farmacéutica aplicada de la invención que contenía 10 % en peso de fenitoína en una crema tópica consistía además en el potenciador de la penetración cutánea oleato de decilo (18 % en peso de la crema). El pH de la composición farmacéutica era de 3.9. El paciente se aplicó 0.5 FTU en cada pie, es decir, en total aproximadamente 0.5 gramos y 0.6 gramos de crema, que contenía de este modo entre aproximadamente 0.5 gramos y 0.6 gramos de fenitoína. La paciente se aplicó la crema de la invención 2 veces al día, durante un periodo de 1 mes. Se pretende que la paciente continúe utilizando la crema de fenitoína al 10 % de la invención durante toda su vida, es decir, durante el resto de su vida.

Caso 10. Neuropatía por compresión

Una mujer de 71 años sufría desde 1976 de dolores del antepié derecho debidos a una neuropatía periférica por compresión (n. digitalis proprius). A pesar de la nortriptilina 30 mg antes de la noche, puntuó su dolor con un 9.5 en la NRS. Las características del dolor eran ardor, frío doloroso y entumecimiento en la misma zona.

El examen físico reveló hipoestesia al tacto y al pinchazo. El examen ecográfico mostró que la grasa de las cámaras de grasa bajo las articulaciones metatarsianas se herniaba en el 3^{er} espacio web en posición de pie, lo que daba compresión sobre el n. digitalis proprius. El n. digitalis proprius estaba ligeramente engrosado (3.4 mm) en la ecografía.

Fase terapéutica: tras la aplicación de la crema de fenitoína al 10 %, el inicio del efecto analgésico fue de 10 minutos, y el dolor se redujo desde 9.5 a 6.5 en la NRS, con una duración del efecto analgésico de 3 horas. Dijo que había experimentado una reducción del dolor del 35 %.

A continuación, la paciente recibió un tubo que contenía la crema de fenitoína al 20 %. Tras la aplicación de esta crema, el dolor se redujo desde 9.5 a 4.5 en la NRS. La paciente informó de que había experimentado una reducción del dolor del 55 %. La duración del alivio del dolor fue de 4.5 horas. Se aplica la crema al 20 % 3 veces al día y no experimenta efectos secundarios.

La paciente comunicó a los inventores que la duración del efecto analgésico tras la aplicación de la crema de fenitoína al 20 % era de 6 horas, en lugar de 3.5 horas tras la aplicación de la crema de fenitoína al 10 %. La paciente continuó aplicándose crema de fenitoína al 20 % 4 veces al día para cubrir 24 horas, sin experimentar efectos secundarios.

La composición farmacéutica de la invención que contiene 20 % en peso de fenitoína sódica en una crema tópica estaba compuesta además por el potenciador de la penetración cutánea oleato de decilo (20 % en peso de la crema). El pH de la composición farmacéutica era de 5.0. La paciente se aplicó 1 FTU en su antepié derecho durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.5 gramos a 0.6 gramos de la crema, que contenía entre aproximadamente 0.1 gramos a 0.12 gramos de fenitoína. La paciente se aplicó la crema de la invención 4 veces al día. La paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 2 meses. Se pretende que la paciente siga utilizando la crema de la invención durante toda su vida, es decir, durante el resto de su vida.

Caso 11. Dolor neuropático diabético

Una mujer de 60 años sufría desde 2012 de dolor neuropático en ambos pies delanteros debido a una diabetes mellitus tipo II. Puntuó su dolor con un 10 en la NRS, y describió el dolor con las siguientes características: ardor, descargas eléctricas, hormigueo, pinchazos, picor y, en la misma zona, entumecimiento.

La exploración física reveló hipoestesia al tacto y al pinchazo, alodinia a las caricias suaves, alteración de la discriminación del calor y el frío en ambas puntas de los pies y ausencia de reflejos de sacudida del tobillo.

En el cuestionario de cribado DN-4 para dolor neuropático obtuvo una puntuación de 9 sobre 10.

5 Se suspendió el analgésico anterior, duloxetina, debido a la falta de efecto y a los efectos secundarios, y ganó 30 kilos. Otra medicación actual es metformina 850 mg una vez al día.

10 Al cabo de un día, se realizó una prueba de respuesta simple ciego comparando dos cremas activas: en el pie izquierdo crema de baclofeno al 5 % y en el pie derecho crema de fenitoína al 5 %. La paciente experimentó una reducción del dolor en el pie derecho (fenitoína al 5 %), pero ningún efecto reductor del dolor en el pie izquierdo tras la aplicación de crema de baclofeno al 5 %. De este modo, se prescribió crema de fenitoína al 5 % para su uso posterior, que redujo el dolor desde 10 a 6 en la NRS con un inicio del efecto de 15 minutos y efecto analgésico durante 4 horas. La paciente se aplicó crema de fenitoína al 5 % de 3 a 4 veces al día, sin experimentar efectos secundarios.

15 Comenzando después de aproximadamente nueve meses desde la primera prueba de respuesta simple ciego aquí descrita, el paciente recibió crema de fenitoína al 10 %. Aproximadamente seis semanas después, la paciente informó de que se sentía muy bien. La intensidad del dolor se redujo desde 10 a 2 en la NRS, con una duración de 6 horas, y el paciente se aplicó la crema ahora durante 3 veces al día. El inicio de la acción permaneció 15 minutos. De este modo, este caso muestra un claro efecto dosis-respuesta a favor de la crema de fenitoína al 10 %, tanto en el nivel de reducción del dolor, como en relación con la duración de la analgesia.

Caso 12. Estudio de SFN N-de-1

20 El siguiente caso se informa en el contexto de un estudio N-de-1 clínico simple ciego.

25 Una mujer de 77 años sufría desde 2012 de SFN, diagnosticada por el neurólogo. Experimentó ardor sólo por la noche en ambos pies y puntuó el dolor con un 6 en la NRS. En la misma zona había entumecimiento. La exploración física reveló una disminución de la sensación de vibración en las rodillas y una ausencia de sensación de vibración en los tobillos y las articulaciones metatarsianas; los reflejos de sacudida del tobillo estaban ausentes y los reflejos de la rodilla disminuidos; la discriminación calor/frío estaba ausente hasta 10 cm por debajo de las rodillas; la hipoestesia para el pinchazo y el tacto estaba presente, hasta 20 cm por debajo de las rodillas. La paciente suspendió el uso de pregabalina debido al exceso de efectos secundarios.

30 Posteriormente comenzó con la aplicación de la crema de fenitoína al 10 % antes de acostarse. Informó de que la administración de la crema de fenitoína al 10 % a menudo producía una reducción del dolor del 50 %, desde 6 a 3 en la NRS en 10 minutos de aplicación, con una duración de alrededor de 3.5 horas. Necesitó aplicarse crema de fenitoína al 10 % una vez más durante la noche, debido a la corta duración del efecto.

35 Con el fin de obtener una imagen más consistente, ella fue ingresada en un estudio N-de-1 simple ciego, comenzando en el día 0. El ardor en ese momento sólo se presentaba durante la noche. Este estudio simple ciego comparó cuatro dosis diferentes de fenitoína: 5 %, 10 %, 15 %, 20 % y crema placebo, suministrados en tubos de prueba numerados 4, 1, 2, 5 y 3, respectivamente. Se pidió a la paciente que calificara el dolor en la NRS y la interferencia del dolor durante el sueño (0 sin interferencia, 10 interferencia completa), una subescala del Inventario Breve de Dolor. Se indicó a la paciente que se aplicara la crema de los tubos de prueba antes de acostarse, sin sentir aún el dolor. Cada tres días consecutivos se aplicó crema del mismo tubo de prueba, empezando por el número 1 y terminando por el número 5. La duración total del estudio fue de 15 días. Recibió 40 terapia de escape, un tubo que contenía un 10 % de fenitoína en crema de la que ya conocía su efecto. Se probó el siguiente orden de cremas de fenitoína y placebo: 10 %, 15 %, placebo, 5 % y 20 %.

Tabla 1

Crema	NRS del dolor (3.00 a.m.)	Interferencia del dolor en el sueño en NRS	Aplicación extra a las 3.00 a.m.
Antes de la aplicación	5	5	
Placebo	5	5	sí
5 %	4	4	sí
10 %	5	5	sí

15 %	5	5	sí
20 %	3.5	1.5	no

La primera noche sin aplicar la crema de fenitoína al 10 % puntuó su dolor con un 5 en la NRS y la interferencia del dolor en el sueño. Todas las noches consecutivas, se aplicó la crema sobre las 23.30. A las 3.00 a.m. siempre se despertaba del dolor y/o con necesidad de ir al baño. A continuación, observó la intensidad del dolor y la interferencia del dolor en el sueño y anotó sus conclusiones. Tras la aplicación de placebo, 5 %, 10 % y 15 %, el paciente necesitó aplicar la crema de escape de fenitoína 10 % a las 3.00 horas (véase la tabla 1).

Tras la aplicación de la crema de fenitoína al 20 %, la paciente puntuó su dolor a las 3.00 a.m. con un 3.5 en la NRS, y la interferencia del dolor en el sueño se redujo claramente a 1.5 en la NRS. No necesitó aplicar la crema de escape de fenitoína al 10 % a las 3.00 a.m. después de la aplicación de la crema de fenitoína al 20 %. Observó que la duración de la analgesia tras la aplicación de la crema de fenitoína al 20 % era de aproximadamente 7 horas.

De este modo, el estudio simple ciego N-de-1 reveló que la aplicación de la crema de fenitoína al 20 % resultó en la mayor duración de la analgesia (7 horas) y la menor interferencia con su sueño.

En un posterior ensayo abierto posterior, la paciente recibió tubos de 10 %, 15 % y 20 % para observar el efecto al aplicar crema de fenitoína al 10 % en una pierna y crema al 15 % o 20 % en la otra pierna. La paciente comparó los efectos de las distintas cremas, sabiendo lo que utilizaba. Informó el día 77 que no hay diferencia clara en el efecto entre la crema de fenitoína al 10 % y al 15 %.

A continuación, comparó la crema de fenitoína al 10 % y al 20 %, cada una en un pie diferente. A continuación, informó de una clara diferencia a favor de la crema de fenitoína al 20 %. A continuación, optó por aplicarse crema de fenitoína al 20 % durante los días siguientes y, evidentemente, ya no necesitó utilizar la crema de escape. No informó de ningún efecto secundario tras la aplicación de todas las cremas.

La composición farmacéutica de la invención que contiene un 20 % en peso de fenitoína sódica en una crema tópica estaba compuesta además por el potenciador de la penetración cutánea oleato de decilo (20 % en peso de la crema). El pH de la composición farmacéutica era de 5.0. La paciente se aplicó 0.5 FTU en cada parte anterior del pie durante cada administración, es decir, en total aproximadamente 0.5 gramos a 0.6 gramos de la crema, que contenía de este modo entre aproximadamente 0.1 gramos a 0.12 gramos de la fenitoína. La paciente se aplicó la crema de la invención una vez al día. La paciente se aplicó la crema de la invención durante un periodo de 2 meses. Se pretende que la paciente siga utilizando la crema de la invención durante toda su vida, es decir, durante el resto de su vida.

Ejemplo: composiciones farmacéuticas de la invención sin potenciador de la penetración cutánea

La eficacia y la eficiencia con respecto al tratamiento del dolor neuropático periférico se demuestran para dos composiciones farmacéuticas de la invención, en las que dichas dos composiciones no comprenden ningún potenciador de la penetración cutánea. Composición y efectos clínicos de dos formulaciones: 10 % de fenitoína en peso de la composición farmacéutica según la invención, en vaselina, y 10 % de fenitoína en peso de la composición farmacéutica según la invención, en gel de carbómero.

Para elaborar 100 gramos de formulación de vaselina de fenitoína al 10 % (Tabla 14): agregar 10 g de fenitoína en polvo a 30 g de vaselina, y mezclar. Calentar la mezcla hasta el punto de fusión de la vaselina (alrededor de 50 °C) para facilitar la mezcla. Mezclar hasta que no queden granos. La concentración de fenitoína en la pasta homogénea tras la primera ronda de mezclado es del 40 % de fenitoína en peso de la composición. Posteriormente, se agregan otros 70 g de vaselina, se calientan hasta el punto de fusión y se mezclan de nuevo hasta alcanzar una sustancia homogénea. Dejar enfriar la sustancia mientras se dirige. El resultado fue una formulación blanca homogénea, con buenas propiedades de untabilidad y que indujo los efectos clínicos deseados, como se describe a continuación para el caso 13.

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

Caso 13. CIAP

Un hombre de 73 años padecía CIAP y se quejaba de ardor en la parte inferior de las piernas, especialmente en los pies. La puntuación promedio del dolor, caracterizado como ardor y pinchazos, fue de 7 a 8 en la NRS. El dolor se agravaba al sentarse y acostarse en la cama.

5 Durante la consulta, experimentó ardor en los pies y puntuó su dolor como 3 en la NRS. Se realizó una prueba simple ciego de respuesta al placebo. En el pie derecho se aplicó crema de placebo (1 FTU) y en el pie izquierdo se aplicó vaselina de fenitoína al 10 % (1 FTU), tal como se ha descrito anteriormente (Tabla 14). La información dada por el médico fue: "Una formulación tópica puede ayudar a disminuir su sufrimiento sin saber cómo funciona exactamente. La otra formulación tópica que me gustaría ofrecerle para probar en el otro pie, el mecanismo de trabajo es más clara. Después de 30 minutos volveré para evaluar el efecto de ambas formulaciones tópicas".

10 Después de 2 minutos se notó el efecto analgésico de la vaselina de fenitoína al 10 %. Puntuó el dolor en el pie izquierdo como 0.5 en la NRS y el pie derecho (placebo) como 2.5 en la NRS. Claramente, la vaselina de fenitoína al 10 % tuvo una reducción del dolor más pronunciada, de 2.5 puntos en la NRS, en comparación con el placebo, que sólo produjo una reducción del dolor de 0.5 puntos en la NRS. Posteriormente, se aplicó crema de fenitoína al 10 % según la composición indicada en la tabla 6 en el pie derecho (en el que se había aplicado placebo anteriormente) en la prueba de respuesta anterior. A los 2 minutos se notó la reducción del dolor, y cuando el médico volvió al cabo de 20 minutos el paciente informó de una reducción del dolor de 2.5 puntos en la NRS. Claramente, la vaselina de fenitoína al 10 % y la crema de fenitoína al 10 % con un potenciador de la penetración tuvieron efectos comparables en cuanto al inicio de la acción y el mismo efecto analgésico. La duración del efecto analgésico fue también comparable para ambas composiciones: de 5 a 6 horas.

15 La composición farmacéutica de la invención que contenía un 10 % en peso de fenitoína en vaselina no contenía ningún potenciador de la penetración cutánea. El paciente se aplicó 2 FTU en ambos pies durante cada administración, es decir, aproximadamente 1 gramo a 1.2 gramos del analgésico tópico, que contenía entre aproximadamente 0.1 gramos a 0.12 gramos de la fenitoína. Se pretende que el paciente continúe utilizando la formulación analgésica de la invención durante su vida, es decir, durante el resto de su vida, con la instrucción de aplicar el analgésico tópico hasta 4 veces al día.

20 Estos resultados muestran que la presencia de cualquier potenciador de la penetración cutánea en la composición farmacéutica de la invención no es un requisito para que dicha composición farmacéutica induzca un efecto beneficioso en el paciente con respecto a la reducción del dolor neuropático periférico.

30 Caso 14, CIPN

Un hombre de 72 años padecía desde junio de 2017 de CIPN, con dolor neuropático en ambos pies debido al tratamiento con oxaliplatino de un carcinoma de colon. Puntuó su dolor como 8 en la NRS, y el dolor se caracterizó como: descargas eléctricas, pinchazos, hormigueo y entumecimiento en la misma zona. La exploración física reveló ausencia de sensación de vibración hasta las rodillas, ausencia de reflejos espasmódicos de rodilla y tobillo, hipoestesia para el pinchazo y alodinia en ambos pies. También se interrumpió la discriminación de calor y frío en ambos pies.

35 Se realizó una prueba de respuesta al placebo simple ciego. En el pie izquierdo se aplicó crema de placebo (1 FTU) y en el pie derecho se aplicó gel de fenitoína al 10 % (1 FTU). El gel de fenitoína al 10 % era el gel descrito anteriormente (Tabla 15). La instrucción dada por el médico fue: "Una formulación tópica puede ayudar a disminuir su sufrimiento sin saber cómo funciona exactamente. La otra formulación tópica que me gustaría ofrecerle para probar para el otro pie, el mecanismo de trabajo es más clara. Después de 30 minutos volveré para evaluar el efecto de ambas formulaciones tópicas"

40 Después de 15 minutos se notó el efecto analgésico del gel de fenitoína al 10 %. El dolor en la zona en la que se aplicó el gel de fenitoína al 10 % se redujo desde 8 a 5.5 en la NRS, y el dolor en la zona en la que se aplicó la crema placebo se redujo desde 8 a 7 en la NRS. De este modo, el gel de fenitoína al 10 % produjo claramente una reducción del dolor neuropático.

45 Estos resultados muestran que la presencia de cualquier potenciador de la penetración cutánea en la composición farmacéutica de la invención no es un requisito para que dicha composición farmacéutica induzca un efecto beneficioso en el paciente con respecto a la reducción del dolor neuropático periférico.

50 La composición farmacéutica de la invención que contiene un 10 % en peso de fenitoína en el gel tópico fue aplicada por el paciente como 2 FTU en ambos pies durante cada administración, es decir, aproximadamente de 1 gramo a 1.2 gramos del gel, que contenía de este modo entre aproximadamente 0.1 gramos a 0.12 gramos de la fenitoína. Se pretende que el paciente continúe utilizando el gel de la invención durante su vida, es decir, durante el resto de su vida con la instrucción de aplicar el analgésico tópico hasta 6 veces al día.

55 Caso 15 Eficacia de la crema de fenitoína al 20 % y al 30 % en el dolor neuropático diabético

- Una mujer de 58 años padecía diabetes mellitus tipo 1, tratada con insulina, levotiroxina, glimepirida, metformina, enalapril, rosuvastatina y, como analgésicos, tanto paroxetina 60 mg como gabapentina 1200 mg diarios. Anteriormente, había respondido relativamente bien a diversas cremas tópicas, tales como amitriptilina al 10 %, ketamina al 10 % y gabapentina en crema al 10 %, aunque después de algunos años la respuesta analgésica se redujo. Cuando volvió a ingresar en la clínica, fue tratada con ketamina en crema al 10 %, porque sufría bastante alodinia, y la ketamina en crema al 10 % parecía ser capaz de reducir este síntoma. Sin embargo, el dolor volvió lentamente a una puntuación basal de 7 a 8 en la NRS y preguntó si una nueva crema analgésica podría ayudarla.
- La paciente recibió una cantidad igual (por ejemplo, una unidad de dedo: 0.5 gramos) de crema placebo y de crema de fenitoína 10 % de la invención para aplicar en este caso en el pie derecho respectivamente el pie izquierdo, y posteriormente crema de fenitoína 30 % de la invención en el pie derecho de nuevo (el pie tratado con placebo antes del cruce).
- La instrucción dada antes de aplicar las cremas era: "Me gustaría ofrecerle probar 2 cremas en las zonas con dolor, que creo que pueden ayudar a disminuir su sufrimiento sin saber cómo funciona exactamente una crema. El mecanismo de funcionamiento de la otra crema es más claro, aunque pueden producirse efectos secundarios. Tras un máximo de 30 minutos, nos dirá si hay diferencia en la puntuación del dolor en la NRS, y en base a su evaluación sabremos qué es lo mejor que podemos recetarle".
- Tras la aplicación de ambas cremas, la paciente declaró que en 10 minutos sólo había una diferencia de 1.5 en la NRS en la zona donde se aplicó la crema placebo, sin que pudiera describir exactamente esta diferencia. Sentía el pie más caliente y, por lo tanto, algo menos dolorido. La paciente no experimentó ninguna reducción del dolor en la zona sobre la que se aplicó la crema de fenitoína al 10 % de la invención, por lo tanto era una paciente que no responde al tratamiento.
- Posteriormente, se estableció un tratamiento cruzado con la aplicación de la crema de fenitoína al 30 % de la invención en el pie 'placebo', y en 5 minutos la paciente informó de una disminución inicial del dolor desde 6.5 a 3.5 en la NRS, que finalmente condujo a una disminución de 1 a 1.5 en la NRS. Posteriormente, la paciente pasó de recibir fenitoína en crema al 30 % de la invención a aplicarse fenitoína en crema al 20 % de la invención para continuar el tratamiento. Al cabo de 2 semanas, informó al médico de que el dolor tras la aplicación de la crema de fenitoína al 20 % de la invención disminuía en consecuencia a 1 a 1.5. De este modo, se concluye que para este caso la crema de fenitoína al 20 % de la invención fue tan eficaz como la crema de fenitoína al 30 % de la invención cuando se considera el grado de alivio del dolor de la paciente.

Composiciones ejemplares según la invención

Tabla 2 Crema de fenitoína sódica al 5 % en peso (100 gramos)	
Fenitoína sódica	5 g
Parafina líquida	5.7 g
Vaselina blanca	14.3 g
Ceteareth-20	1.7 g
Alcohol cetosteárilico	6.9 g
Dihidrógeno fosfato sódico deshidratado	0.3 g
Ácido ascórbico 1.5 %	0.15 g
Hidróxido de sodio	0.05 g
Agua purificada	65.9 g:
	agregar a 100 gramos
el pH es de 11.3	

Tabla 3 Crema de fenitoína sódica al 10 % en peso (100 gramos)
--

Fenitoína sódica	10 g
Parafina líquida	5.4 g
Vaselina blanca	13.5 g
Cetareth-20	1.6 g
Alcohol cetoestearílico	6.6 g
Dihidrógeno fosfato sódico deshidratado	0.3 g
Ácido ascórbico 1.5 %	0.15 g
Hidróxido de sodio	0.05 g
Agua purificada	62.4 g:
	agregar a 100 gramos
el pH es de 11.3	

Tabla 4 Crema de fenitoína sódica al 5 % en peso (100 gramos)	
Fenitoína sódica	5 g
Emulsionante cera cetomacrogol	14,2 g
Oleato de decilo	19 g
Sorbitol 70 % cristalizable	3.8 g
Ácido ascórbico	0.18 g
Agua purificada	57.82 g / agregar hasta 100 g
el pH es de 11.3	

Tabla 5 Crema de fenitoína al 5 % en peso (100 gramos)	
Fenitoína	5 g
Emulsionante cera cetomacrogol	14.2 g
Oleato de decilo	19 g
Sorbitol 70 % cristalizable	3.8 g
Ácido ascórbico	0.18 g
Agua purificada	57.82 g / agregar hasta 100 g
el pH es de 4.5	

Tabla 6 Crema de fenitoína al 10 % en peso (100 gramos)	
---	--

Fenitoína	10 g
Emulsionante cera cetomacrogol	13.5 g
Oleato de decilo	18 g
sorbitol 70 % cristalizable	3.6 g
Ácido ascórbico	0.17 g
Agua purificada	55.73 g / agregar hasta 100 g
el pH es de 3.9	

Tabla 7 Crema de fenitoína sódica al 5 % en peso (100 gramos)

Fenitoína sódica	5 g
Emulsionante cera cetomacrogol	14.3 g
Oleato de decilo	19 g
Sorbitol 70 % cristalizable	3.8 g
Ácido ascórbico	0.2 g
Ácido cítrico monohidratado	0.128
Agua purificada	57.572 g / agregar a 100 g
el pH es de 6.2	

Tabla 8 Crema de fenitoína al 20 % en peso (100 gramos)

Fenitoína	20 g
Emulsionante cera cetomacrogol	12 g
Oleato de decilo	16 g
Sorbitol 70 % cristalizable	3.2 g
Ácido ascórbico	0.2 g
Agua purificada	48.6 g / agregar hasta 100 g
el pH es de 5.0	

Tabla 9 Crema de fenitoína al 30 % en peso (100 gramos)

Fenitoína	30 g
Alcohol cetearílico	8.4 g
Ceteareth-20	2.1 g
Oleato de decilo	14 g
sorbitol 70 % cristalizable	2.8 g
ácido ascórbico	0.2 g
Agua purificada	42.5 g / agregar hasta 100 g
el pH es de 5.16	

Tabla 10 crema de fenitoína al 10 % en peso (100 gramos)	
Fenitoína	10g
Alcohol cetearílico	8.4 g
Ceteareth-20	2.1 g
Oleato de decilo	14 g
Sorbitol 70 % cristalizable	2.8 g
Ácido ascórbico	0.2 g
Contiene SLM 2026: Agua,	20 g
Triglicérido caprílico/cáprico,	
Hidrogenado	
Fosfatidilcolina, Pentileno	
Glicol, Glicerina,	
Manteca de Butyrospermum Parkii,	
Escualeno, Ceramida NP	
Agua purificada	42.5 g / agregar hasta 100 g
el pH es de 5.35	

- 5 Sin querer estar ligado a la teoría, los tres compuestos de las cremas de la invención enumerados anteriormente en las Tablas 2-10, que son de naturaleza lipofílica, y que facilitan así la penetración de la fenitoína lipofílica en las distintas partes de la epidermis, según la invención, son: emulsionante cera cetomacrogol, parafina líquida, vaselina blanca.

Ejemplo: crema de fenitoína y crema de fenitoína sódica para el tratamiento de 68 pacientes con dolor neuropático

- 10 El dolor neuropático es incapacitante y suele ser difícil de tratar. Las directrices para el tratamiento del dolor neuropático sólo contemplan un número limitado de terapias, y las cifras necesarias para tratar la mayoría de las intervenciones son decepcionantes entre 6 y 10 lo que indica que muchos pacientes siguen sufriendo dolor incluso después de recetarles los diversos analgésicos disponibles en la actualidad. Más de la mitad de los pacientes tratados actualmente abandonan el uso de medicación para el dolor neuropático en el plazo de un año, muy probablemente debido a efectos secundarios y/o resultados clínicos decepcionantes. Hasta ahora
- 15 sólo están registrados para el tratamiento del dolor neuropático el emplasto de lidocaína al 5 % y el emplasto de capsaicina al 8 %. Sin embargo, el emplasto de capsaicina al 8 % tiene que aplicarse en una clínica de

pacientes externos cada tres meses, y el emplasto de lidocaína al 5 % es molesto de manejar, sobre todo cuando se aplica en los pies de pacientes ancianos.

En un periodo de 3 años, los inventores recopilaron información clínica detallada sobre pacientes que sufrían dolor neuropático y eran tratados con una composición farmacéutica de la invención, de forma regular. A continuación se presentan los datos clínicos relativos a esta cohorte tratada, que consta de 68 pacientes que fueron tratados con crema que contenía un 5 % de fenitoína en peso total de la crema ('fenitoína 5 %', 'fenitoína sódica 5 %') y/o crema que contenía un 10 % de fenitoína en peso total de la crema ('fenitoína 10 %', 'fenitoína sódica 10 %').

Material y métodos

Los datos de los 68 pacientes que utilizaron la crema mencionada anteriormente de fenitoína al 5 % o al 10 % se recopilaron durante 44 meses. La intensidad del dolor se midió con la escala de calificación numérica (NRS) de 11 puntos. Se utilizaron estadísticas descriptivas para los datos sociodemográficos, los diagnósticos y las características del dolor. La herramienta de cribado del dolor neuropático (DN-4: Douleur Neuropathique, 4 preguntas) se utilizó para determinar las características del dolor. Las comparaciones preprueba/posprueba por protocolo se realizaron mediante pruebas de rangos con signo de Wilcoxon. El número de pacientes que alcanzan los criterios mínimos de eficacia (MEC) de alivio del dolor por encima de un valor basal del 30 % (beneficio moderado: MEC30) y 50 % (beneficio considerable: MEC50) medidos en la NRS. Se utilizó la prueba t independiente para analizar las diferencias entre 2 grupos diferentes (usuarios de fenitoína al 10 % y usuarios de fenitoína al 5 %). El análisis estadístico se realizó en SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Para la identificación precoz de los respondedores, los inventores desarrollaron un test de respuesta simple ciego. Esta prueba de respuesta simple ciega era sencilla y sólo se tardaba un minuto en realizarla. En primer lugar, se documentó el dolor basal con NRS de 2 zonas (por ejemplo, ambos pies). A continuación, los pacientes se administrarían una cantidad igual de crema placebo y de crema activa en las 2 zonas diferentes con las manos separadas para evitar la contaminación. Cuando un paciente experimentaba una reducción mínima del dolor de 2 puntos de diferencia de reducción en la NRS entre la crema activa y la crema placebo en 30 minutos, se le identificaba como respondedor a la crema de fenitoína al 10 %. Se recogió plasma para determinar los niveles de fenitoína en una subcohorte de 16 pacientes. La sangre se extrajo alrededor de T-máx, entre 1 y 3 horas después de la aplicación de la crema.

Resultados

Desde enero de 2014 hasta octubre de 2017, los pacientes fueron tratados con y crema de fenitoína sódica al 5 % y fenitoína sódica al 10 %, o fenitoína al 5 % fenitoína al 10 %. En total, se trató a 63 pacientes y se documentaron detalladamente el tratamiento y los resultados del tratamiento. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados por un neurólogo de dolor crónico debido a una neuropatía periférica. Treinta y dos pacientes eran varones (50.8 %) y 31 (49.2 %) mujeres. La edad de los pacientes oscilaba entre 43 y 89 años, con una edad media de 68.0 años (SD: 10.5). Los diagnósticos de los pacientes tratados con crema de fenitoína al 5 % o fenitoína al 10 % se resumen en la tabla 11. Siete pacientes utilizaron crema de fenitoína (sódica) al 5 %, y 56 pacientes utilizaron crema de fenitoína (sódica) al 10 %.

En la mayoría de los pacientes se realizó una prueba de respuesta abierta o simple ciego. Hasta la fecha, los pacientes descritos en esta cohorte han recibido tratamiento durante un periodo que va de unas pocas semanas a 34 meses, casi todos sin experimentar efectos secundarios.

Los pacientes que experimentan determinadas características de dolor neuropático según la definición del DN-4 se presentan en la tabla 12. Cuarenta y cuatro (70 %) pacientes experimentaron 3 o más características de dolor neuropático.

Tabla 13 se resumen diversos parámetros relacionados con la aplicación de la crema de fenitoína.

Diagnóstico	Fenitoína al 5 % N (%)	Fenitoína al 10 % N (%)
Total de pacientes	7 (100)	56 (100)
Polineuropatía diabética de tipo II	2 (28.6)	8 (14.3)
Polineuropatía axonal idiopática crónica	4 (57.1)	11 (19.6)
Neuropatía periférica e.c.i.	1 (14.3)	9 (16.1)

Neuropatía de fibra pequeña	8 (14.3)
Polineuropatía inducida por la quimioterapia	6 (10.7)
Neuralgia posherpética	6 (10.7)
Neuropatía periférica debida a la enfermedad de Lyme	1 (1.8)
Neuralgia del trigémino	1 (1.8)
Meralgia parestésica	1 (1.8)
Polineuropatía axonal postóxica	1 (1.8)
Neuropatía traumática	1 (1.8)
Radiculopatía	1 (1.8)
Neuropatía por compresión	1 (1.8)
Plexopatía	1 (1.8)

Tabla 12. Características del dolor neuropático

Características del dolor	Fenitoína al 5 % N (%)	Fenitoína al 10 % N (%)
Ardor	7 (100)	47 (83.9)
Frío doloroso	1 (14.3)	12 (21.4)
Descargas eléctricas	2 (28.6)	15 (26.8)
Hormigueo	6 (85.7)	35 (62.5)
Chuzones	5 (71.4)	39 (69.6)
Picor	1 (14.3)	9 (16.1)
Alodinia	2 (28.6)	21 (37.5)
Calambres	0(0)	5 (8.9)

Tabla 13. Características de uso y efecto de la crema de fenitoína

Características de uso y efecto	Fenitoína al 5 % Media (SD), [intervalo]	Fenitoína al 10 % Media (SD), [intervalo]
Horas de aplicación diaria	2.5 (0.9) [1.0-3.5]	2.3 (1.3) [0.1-7.0]
Gramos por aplicación	0.8 (0.3) [0.6-1.2]	0.9 (0.9) [0.2-6.7]
Gramos de aplicación diaria	1.8 (0.6) [0.9-2.4]	1.8 (1.4) [0.1-6.7]

Inicio de la acción (minutos)	18.0 (19.3) [3-60]	15.7 (14.3) [2-60]
Duración del efecto (horas)	5.4 (2.2) [3.5-10]	8.7 (10.0) [1-70]
Duración del uso (meses)	3.3 (2.7) [1-9]	3.0 (4.9) [1-36]
	N (%)	N (%)
30 % de reducción del dolor en NRS	7 (100)	51 (91.1)
50 % de reducción del dolor en NRS	5 (71.4)	40 (71.4)

El inicio de acción medio (inicio hasta el alivio perceptible del dolor) tras la aplicación fue de aproximadamente 15 minutos tanto para la crema de fenitoína al 5 % como para la crema de fenitoína al 10 %. La duración media de la analgesia fue de casi 5 horas para la crema de fenitoína al 5 %, mientras que los pacientes tratados con crema de fenitoína al 10 % informaron de una duración media de la analgesia significativa de casi 9 horas. La diferencia de 3.3 horas entre los 2 grupos no fue significativa ($t(59) = 0.9$, $p = 0.4$), utilizando la prueba t independiente.

Sólo 2 pacientes informaron de efectos secundarios locales: agravamiento transitorio de una sensación de ardor y, en un paciente, pápulas rojas tras la administración de la crema de fenitoína al 10 %, aunque en ese caso no tras la aplicación de la crema de fenitoína al 5 %. Estos efectos secundarios fueron transitorios y desaparecieron tras interrumpir el tratamiento.

Se tomaron muestras de plasma tras varios días de aplicación de la crema de fenitoína al 10 % en 16 pacientes.

Se midieron los niveles plasmáticos de fenitoína tras la aplicación de crema de fenitoína al 10 % en 16 pacientes. La mayoría de los pacientes aplicaron la crema de fenitoína durante 1 a 2 semanas para alcanzar un estado estable media de días de aplicación (SD), [intervalo]: 14 (25.1), [1-104]. La cantidad media (SD) [intervalo] diaria de crema de fenitoína al 10 % fue de 1.4 gramos (1.5) [0.3-6.7]. Se tomaron muestras de plasma, normalmente entre 1.5 y 3 horas después de la última aplicación de la crema, con una duración media en horas (SD), [intervalo]: 2.3 (1.8), [0.5-8.5]. Sorprendentemente, no se detectaron niveles plasmáticos de fenitoína (por debajo del límite de detección), incluso tras la aplicación de 6.7 gramos de crema de fenitoína al 10 % en un caso. De este modo, esta formulación inventada puede caracterizarse como una formulación epidérmica.

Los datos de los pacientes muestran que la crema de fenitoína es útil en el tratamiento del dolor neuropático. El rápido inicio de acción de la crema de fenitoína permite diferenciar a los respondedores de los no respondedores ('estratificación') mediante una prueba de respuesta simple ciego basada en una crema placebo y una crema activa que comprende la fenitoína o la fenitoína sódica, aplicadas en dos zonas diferentes de la piel. Este método tiene la ventaja de que la crema analgésica activa de la invención que comprende la fenitoína o la fenitoína sódica, se administra sólo a los respondedores, y de este modo el método proporciona la ventaja de poder individualizar la terapia dirigida específicamente a cada paciente. Además, esta prescripción específica reducirá las posibilidades de que los pacientes acaben por no responder a la crema, tras una respuesta placebo inicial de algunas semanas. Para la mayoría de los medicamentos orales contra el dolor neuropático, el inicio de acción tarda de días a semanas, cuyo inicio de acción es, de este modo, mucho más prolongado que el experimentado con la crema de fenitoína de la invención. Tanto el emplastro de capsaicina al 8 % como la pregabalina oral tienen un inicio de acción medio (≥ 30 % de reducción del dolor) de 7.5 días y 36 días, respectivamente. Otro estudio demostró que la pregabalina mostraba una reducción significativa del dolor al segundo día. También en el día 2, la gabapentina gastro-retentiva mostró un alivio del dolor significativamente mayor que el placebo. En el caso del parche de lidocaína al 5 %, el inicio de la acción se registró en 4 horas. De este modo, el inicio de la acción, de un promedio de 15 minutos, es muy rápido, si se compara con los métodos de tratamiento actualmente disponibles. Sin querer estar ligado a la teoría, el rápido inicio de acción de la composición farmacéutica de la invención podría deberse a los efectos de la fenitoína sobre las terminaciones nerviosas de la epidermis, y también al posible efecto sobre los queratinocitos y las células inmunocompetentes, que se sabe que interactúan con las terminaciones nerviosas y los nociceptores.

El porcentaje de pacientes que experimentan una reducción del dolor de al menos el 50 % en la NRS se sitúa en torno al 65 %.

La duración promedio del efecto analgésico de la fenitoína al 10 % es superior a 8 horas, lo que corresponde a una aplicación media diaria de 2.3 veces. Por lo tanto, los pacientes pueden aplicar la crema de fenitoína de la invención por la mañana y por la noche, y si es necesario también al mediodía, para cubrir todo el día.

- 5 No se han notificado efectos adversos sistémicos. Este hallazgo concuerda con el hecho de que los niveles plasmáticos de fenitoína estaban por debajo del límite de detección en 16 pacientes del conjunto de datos de pacientes tratados con una composición farmacéutica de la invención. Sólo 2 pacientes notificaron efectos adversos locales: agravamiento transitorio de la sensación de ardor y, en un paciente, pápulas rojas tras la administración de la crema de fenitoína al 10 %, aunque en ese caso no tras la aplicación de la crema de fenitoína al 5 % de la invención. Estos efectos adversos fueron transitorios y desaparecieron tras interrumpir el tratamiento.

- 10 La crema de fenitoína de la invención es segura y es eficaz en una cohorte de 63 pacientes que sufren de dolor neuropático. Dado que la mayoría de los pacientes anteriormente no respondían o respondían parcialmente a las intervenciones analgésicas descritas en las Guías, los datos muestran que dicha crema de la invención es eficaz y eficiente para el tratamiento del dolor neuropático periférico. En la mayoría de los pacientes el inicio de la acción es rápido, alrededor de 15 minutos. Esto es de especial interés, ya que la administración de la mayoría de los analgésicos orales puede llevar días o semanas antes de alcanzar una reducción suficiente del dolor. Además, el rápido inicio de acción hace posible una prueba ciega de respuesta controlada con placebo. De este modo, esta prueba de respuesta simple ciego controlada con placebo permite al clínico identificar directamente a los respondedores en la primera visita y prescribir posteriormente la crema de la invención.
- 15 Dicho enfoque, junto con el rápido inicio de la acción, también contribuye a potenciar el cumplimiento. Los efectos secundarios fueron escasos.

- 20 Constituyentes y sus cantidades en dos composiciones farmacéuticas ejemplares de la invención en las que no se incluyen potenciadores de la penetración cutánea, cuyas composiciones son eficientes y eficaces para reducir el dolor neuropático periférico cuando se administran por vía tópica a la piel de los pacientes.
- 25 Las composiciones farmacéuticas de la tabla 14 y la tabla 15 se refieren al caso 13 y al caso 14, respectivamente, descritos en detalle más arriba.

Tabla 14. Vaselina de fenitoína al 10 % en peso (100 gramos)

Fenitoína	10 g
Vaselina	90 g

Tabla 15. Gel de fenitoína al 10 % en peso (100 gramos)

Fenitoína	10 g
Carbómero 974P	0.9 g
Edetato disódico	0.09 g
Propilenglicol	9 g
Trometamol	0.9 g
Agua purificada	79.11 g
el pH es de 6.83	

Sumario de los resultados del caso 1-14

- 30 En la tabla 16 a continuación, se proporciona un sumario de la eficacia de las composiciones farmacéuticas de la invención administradas por vía tópica sobre la piel de pacientes humanos que sufren de dolor neuropático periférico.

Tabla 16: Resultados del tratamiento de pacientes con dolor neuropático periférico con composiciones farmacéuticas de la invención Caso 1-14

ES 2 991 885 T3

Caso	Composición farmacéutica	Inicio de la reducción del dolor tras la administración	Grado de reducción del dolor en la NRS	Duración de la reducción del dolor
1	Crema de fenitoína al 5 %	30 minutos	Desde 3 a 0	Al menos 12 horas
2	Crema de fenitoína al 5 %	1 hora	Desde 8 a 4	Aproximadamente 8 horas
3	Crema de fenitoína al 5 %	10 minutos	Desde 8 a aproximadamente 4 o 5	3.5 horas
4	Crema de fenitoína al 5 %	20 minutos	Desde 8 a 3 (dolor); desde 6 a 0 (interferencia del sueño)	5 horas (dolor); toda la noche (interferencia del sueño)
5	Crema de fenitoína al 5 %	10 minutos o menos	Desde 6 a 1	5 horas
6	Crema de fenitoína al 10 % en peso	10 minutos	Desde 9 a 5 (dolor); desde 9-10 a 6-7 (sensación de ardor y hormigueo)	De 1 a aproximadamente horas
7	Crema de fenitoína al 10 % en peso	20 minutos o menos	Desde 7-8 a 3-4	De 4 a 6 horas
8	Crema de fenitoína al 5 %	15 minutos	Desde 6 a 0	3.5 horas
9	Crema de fenitoína al 5 %	30 minutos	Desde 7 a 0	4 horas
9	Crema de fenitoína al 10 % en peso	En 10-15 minutos	Desde 7 a 0	6 horas
10	Crema de fenitoína al 10 % en peso	10 minutos	De 9.5 a 6.5	3 a 3.5 horas
10	Crema de fenitoína al 20 % en peso	n.a.	Desde 9.5 a 4.5	4.5 a 6 horas
11	Crema de fenitoína al 5 %	15 minutos	Desde 10 a 6	4 horas
11	Crema de fenitoína al 10 % en peso	15 minutos	Desde 10 a 2	6 horas
12	Crema de fenitoína al 10 % en peso	10 minutos	Desde 6 a 3	3,5 horas
12	Crema de fenitoína al 20 % en peso	n.a.	Desde 5 a 3.5 (dolor); desde 5 a 1.5 (interferencia del dolor en el sueño)	Aproximadamente 7 horas
13	Composición de fenitoína al 10 % en peso sin potenciador de la penetración cutánea	2 minutos	Desde 3 a 0.5	de 5 a 6 horas

14	Gel de fenitoína al 10 % en peso sin potenciador de la penetración cutánea	15 minutos	Desde 8 a 5.5	Alrededor de 4 horas
----	--	------------	---------------	----------------------

Aspectos de los compuestos de moléculas pequeñas

En la tabla 17, se enumeran algunos compuestos penetrantes de la piel.

Tabla 17: compuestos de moléculas pequeñas capaces de penetrar en la piel.

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

5

Prueba de respuesta simple ciego con crema de fenitoína al 10 % en 20 pacientes

10 Aquí anteriormente, se ha descrito que, por ejemplo, la crema de fenitoína al 5 %, 10 % y 20 % es eficiente y eficaz en el tratamiento del dolor neuropático periférico cuando se aplica por vía tópica a la piel de pacientes humanos. El alivio del dolor se produce en 30 minutos y los pacientes informan de un efecto positivo sobre el sueño cuando se les administra por vía tópica sobre la piel una composición farmacéutica de la invención.

Resultados en sumario de una prueba de respuesta simple ciego controlada con placebo que evalúa la eficacia de una composición farmacéutica de la invención

15 En una prueba de respuesta simple ciego controlada con placebo con 20 pacientes que padecían dolor neuropático periférico, se evaluó la eficacia de la crema de fenitoína al 10 %, entre otros parámetros. La mayoría de los pacientes sufrían dolor neuropático periférico simétrico, con al menos una puntuación de dolor de 3 en la escala de calificación numérica (NRS) de 11 puntos. En esta prueba de respuesta simple ciego, los pacientes compararon el efecto analgésico de la fenitoína al 10 % con el de la crema placebo, que se aplicó en diferentes zonas dolorosas, normalmente en ambos pies. La respuesta se definió como una diferencia de 2 puntos en la reducción del dolor medida por la NRS entre las zonas en las que se aplicó crema de fenitoína al 10 % y crema placebo. A los respondedores se les prescribió posteriormente crema de fenitoína al 10 %. De los 20 pacientes, el 75 % respondieron a la crema de fenitoína al 10 %. La reducción media medida con la NRS en la zona de crema de fenitoína al 10 % fue de 3.4 (SD: 1.3) y en la zona de crema placebo 1.2 (SD: 1.2). La diferencia del porcentaje medio de reducción del dolor entre la crema de fenitoína al 10 % y la crema placebo fue del 37.0 % (SD: 23.1, $p < 0.001$). Si se toma una reducción del 50 % en la NRS como criterio de respuesta completa, hubo un 60 % de respondedores con la crema de fenitoína al 10 % y sólo un 10 % de respondedores con la crema de placebo. La prueba de respuesta única ayudó a los pacientes y a sus médicos a identificar rápidamente el tratamiento adecuado y contribuyó al establecimiento de la medicina personalizada.

Resultados detallados de la prueba de respuesta simple ciego controlada con placebo que evalúa la eficacia de una composición farmacéutica de la invención

30 En total, se inscribieron 20 pacientes en la prueba de respuesta simple ciego controlada con placebo. Nueve pacientes eran mujeres (45 %) y 11 hombres (55 %). La edad de los pacientes oscilaba entre 49 y 89 años, con una edad media de 66.2 años (SD: 9.6). Los diagnósticos se resumen en la tabla 18. La mayoría de los

pacientes (N=12, 60 %) experimentaron dolor neuropático sólo en ambos pies; las demás localizaciones se resumen en la tabla 19. La duración del dolor neuropático osciló entre 1 y 150 meses, con una duración media de 47.4 meses (SD: 43.5).

Tabla 18: Diagnóstico.

Diagnóstico	N
Neuropatía periférica idiopática	6
CIAP	4
CIPN	3
Neuropatía DM de tipo II	2
SFN	2
PHN	1
Post Guillain Barre	1
HMSN tipo 2	1

5

10

La reducción media en la NRS en la zona del 10 % de fenitoína fue de 3.4 (SD: 1.3) y en la zona placebo 1.2 (SD: 1.2). La diferencia del porcentaje medio de reducción del dolor entre la crema de fenitoína al 10 % y la crema placebo fue del 37.0 % (SD: 23.1, $p < 0.001$). Una prueba de rangos con signo de Wilcoxon mostró que había una diferencia significativa ($Z = -3.828$, $p < 0.001$) entre las puntuaciones. En total, el 75 % de los pacientes experimentaron una diferencia de al menos 2 puntos de reducción del dolor en la NRS a favor de la crema de fenitoína al 10 %. Una prueba exacta de McNemar determinó que existía una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de MEC50 tras la aplicación de crema de fenitoína al 10 % y crema placebo, $p = 0.002$ (véase la tabla 20). Lo mismo ocurre con MEC30, $p < 0.001$ (véase la tabla 3).

Tabla 19: Localización del dolor neuropático.

Ubicaciones	N
Ambos pies	12
Ambos pies y la parte inferior de las piernas	6
Piernas y pies completos	1
Parte superior de la pierna derecha	1

15

Tabla 20: Comparaciones del efecto entre la aplicación de crema de fenitoína al 10 % y placebo.

	Fenitoína al 10 %	Placebo NRS
NRS antes del tratamiento (SD)	6.2 (1.5)	6.0 (1.5)
NRS después del tratamiento (SD)	2.9 (1.8)	4.8 (1.7)
Reducción media del dolor % (SD)	56.8 % (22.9)†	19.8 % (17.6)
MEC50 % [N]	60 % [12]*	10 % [2]

MEC30 % [N]	90 % [18]**	25 % [5]
Inicio medio del efecto en minutos (SD) [N]	15.4 (9.5) [20]	17.8 (9.5) [12]
†p < 0.001 con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon *p = 0.002 con la prueba de McNemar, **p < 0.001 con la prueba de McNemar		

En 6 pacientes de esta cohorte de 20 pacientes, se determinaron los niveles plasmáticos de fenitoína después de 1 a 2 semanas de aplicación de la crema de fenitoína al 10 %. Las muestras de plasma se tomaron entre 1.5 y 3 horas después de la última aplicación. No se detectaron niveles plasmáticos de fenitoína (por debajo del límite de detección). En otros 10 pacientes no se detectaron niveles plasmáticos incluso tras la aplicación de 6.7 gramos de la crema de fenitoína al 10 % en un caso.

Referencias

- Babaei S, Ghanbarzadeh S, Adib ZM, Kouhsoltani M, Davaran S, Hamishehkar H. Enhanced skin penetration of lidocaine through encapsulation into nanoethosomes and nanostructured lipid carriers: a comparative study. *Pharmazie*. 2016; 71(5):247-51.
- Bailey DN. Percutaneous absorption of tricyclic antidepressants: amitriptyline, nortriptyline, imipramine, and desipramine. *J Anal Toxicol*. 1990;14(4):217-218.
- Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol*. 2000;9(3):165-9.
- Callaghan, B. C., R. S. Price, K. S. Chen & E. L. Feldman (2015) The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy: A Review. *JAMA Neurol*, 72, 1510-8.
- Derry, S., P. J. Wiffen, R. A. Moore & J. Quinlan (2014) Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, Cd010958.
- Ellis, A. & D. L. Bennett (2013) Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *Br J Anaesth*, 111, 26-37.
- Glinn, M.A., A. J. Lickteig, L. Weber, S. Recer, M. Salske, A. Harvey, B. Rappold, J. Stensland & P. Bell (2017) Urinary Concentrations of Topically Administered Pain Medications. *J Anal Toxicol*. 41, 127-133.
- Jay, G. W. & R. L. Barkin (2014) Neuropathic pain: etiology, pathophysiology, mechanisms, and evaluations. *Dis Mon*, 60, 6-47.
- Keppel Hesselink, J. M. & D. J. Kopsky (2013) Treatment of chronic regional pain syndrome type 1 with palmitoylethanolamide and topical ketamine cream: modulation of nonneuronal cells. *J Pain Res*, 6, 239-45.
- Keppel Hesselink, J. M., D. J. Kopsky & N. L. Sajben (2014) Vulvodynia and proctodynia treated with topical baclofen 5 % and palmitoylethanolamide. *Arch Gynecol Obstet*, 290, 389-93.
- Keskin G. et al. Doxepin incorporated into a dermatologic cream: an assessment of both doxepin antipruritic action and doxepin action as an inhibitor of papules, in allergen and histamine-caused pruritus. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999;27(5):265-70.
- Kopsky, D. J. & J. M. Hesselink (2012) High doses of topical amitriptyline in neuropathic pain: two cases and literature review. *Pain Pract*, 12, 148-53.
- Kopsky, D. J. & J. M. Keppel Hesselink (2013) Neuropathic pain as a result of acromegaly, treated with topical baclofen cream. *J Pain Symptom Manage*, 46, e4-5.
- Kopsky, D. J., R. Liebrechts & J. M. Keppel Hesselink (2012) Central neuropathic pain in a patient with multiple sclerosis treated successfully with topical amitriptyline. *Case Rep Med*, 2012, 471835.
- Korin G, Wellner T, Schaller KH, Drexler H. Potential de la octanol-water partition coefficient (logP) to predict the dermal penetration behaviour of amphiphilic compounds in aqueous solutions. *Toxicol Lett*. 2012;215(1):49-53.
- L. Lund G, Alvan A, Berlin B, Alexanderson. Pharmacokinetics of single and multiple doses of phenytoin in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* March 1974, Volume 7, Issue 2, pp 81-86

- Moulin, D., A. Boulanger, A. J. Clark, H. Clarke, T. Dao, G. A. Finley, A. Furlan, I. Gilron, A. Gordon, P. K. Morley-Forster, B. J. Sessle, P. Squire, J. Stinson, P. Taenzer, A. Velly, M. A. Ware, E. L. Weinberg & O. D. Williamson (2014) Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*, 19, 328-35.
- 5 Petersen B1, Rovati S. Diclofenac epolamine (Flector) patch: evidence for topical activity. *Clin Drug Investig*. 2009;29(1):1-9.
- Rajabally, Y. A., D. Adams, P. Latour & S. Attarian (2016) Hereditary and inflammatory neuropathies: a review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- 10 Serajuddin, A. T. & C. I. Jarowski (1993) Influence of pH on release of phenytoin sodium from slow-release dosage forms. *J Pharm Sci*, 82, 306-10.
- Tse S. et al. Skin permeability and pharmacokinetics of diclofenac epolamine administered by dermal patch in Yorkshire-Landrace pigs. *J Pain Res*. 2012;5:401-8.
- Uceyler, N., W. Kafke, N. Riediger, L. He, G. Nacula, K. V. Toyka & C. Sommer (2010) Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. *Neurology*, 74, 1806-13.
- 15 Uceyler, N., N. Riediger, W. Kafke & C. Sommer (2015) Differential gene expression of cytokines and neurotrophic factors in nerve and skin of patients with peripheral neuropathies. *J Neurol*, 262, 203-12.
- Uceyler, N., J. P. Rogausch, K. V. Toyka & C. Sommer (2007) Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*, 69, 42-9.
- 20 Vincent, A. M., B. Calabek, L. Roberts & E. L. Feldman (2013) Biology of diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol*, 115, 591-606.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende un analgésico como principio activo farmacéutico y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que el analgésico se selecciona entre fenitoína y/o una sal de la misma, o cualquier combinación de las mismas, para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, en el que dicho uso es el uso tópico en el tratamiento del dolor neuropático periférico.
2. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la reivindicación 1, en la que dicho uso es el uso tópico en el tratamiento del dolor neuropático periférico a través de la piel del paciente.
3. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según la reivindicación 1 o 2, en la que dicho uso es en el tratamiento de un ser humano.
4. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el analgésico es fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas.
5. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el dolor neuropático periférico se debe a una inflamación neurogénica de grado bajo a moderado seleccionada de una cualquiera o más de: neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética de tipo 1 y 2, polineuropatía axonal idiopática crónica, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, polineuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía traumática, neuropatía por compresión y neuropatía infecciosa en remisión.
6. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición farmacéutica comprende un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico seleccionado entre una crema, un gel, una dispersión, una emulsión, una espuma, una niebla, un enjuague bucal, una loción, un bálsamo, un ungüento, un pulverizador, un aerosol, un aceite, un emplastro, un parche, una suspensión o un supositorio, preferiblemente el portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico es una crema.
7. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el dolor está causado al menos por una inflamación neurogénica periférica localizada de grado bajo a moderado en y alrededor de los aferentes sensoriales en la piel, los nociceptores y el tejido alrededor de dichos aferentes.
8. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición farmacéutica se administra entre ocho veces al día y una vez cada dos días.
9. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición farmacéutica se administra durante un periodo de al menos una semana.
10. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la dosis unitaria del analgésico está entre 0.0005 gramos y 2.0 gramos.
11. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición farmacéutica contiene entre 0.5 % a 40 % en peso de analgésico, y en la que se administra entre 0.1 gramos y 4 gramos de la composición farmacéutica.
12. Método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, que comprende las etapas de:
 - a. proporcionar constituyentes solubles en aceite entre 20°C a 95°C, y proporcionar por separado constituyentes solubles en agua de un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico;
 - b. proporcionar un analgésico seleccionado entre fenitoína y/o una sal de la misma, o cualquier combinación de las mismas, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas;
 - c. mezclar los constituyentes solubles en aceite entre 20°C y 95°C de la etapa a., agitando, y por separado, disolver los constituyentes solubles en agua de la etapa a. en agua, en la que el agua se calienta opcionalmente entre 20°C y 95°C mientras se disuelven los constituyentes solubles en agua de la etapa a., proporcionando así una solución acuosa;
 - d. combinar los constituyentes solubles en aceite mezclados de la etapa c. con la solución acuosa de la etapa c., en la que la temperatura de dichos constituyentes solubles en aceite mezclados y dicha solución acuosa es

aproximadamente la misma, preferiblemente aproximadamente 70°C, y mezclar agitando, proporcionando así el portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico; y

e. mezclar el analgésico seleccionado de la etapa b. con el portador farmacéuticamente aceptable de la etapa d. agregando dicho analgésico seleccionado a dicho portador mientras se agita entre 5 y 20 minutos, preferiblemente a aproximadamente 20°C; y

f. opcionalmente, ajustar el pH de la solución acuosa entre 4.0 y 6.5 o entre 10.0 y 12.0.

13. Método de preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico, que comprende las etapas de:

a. proporcionar un portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico, cuyo portador farmacéuticamente aceptable es una crema;

b. proporcionar un analgésico seleccionado entre fenitoína y/o una sal de la misma, o cualquier combinación de las mismas, preferiblemente fenitoína o fenitoína sódica o una combinación de las mismas;

c. mezclar los constituyentes de las etapas a. y b. a una temperatura entre 15°C y 30°C, preferiblemente a aproximadamente 18°C en un mezclador de alto cizallamiento, preferiblemente en la primera mitad y 3 minutos a 500 rpm a 1000 rpm y posteriormente de 1 a 4 minutos a 1000 rpm a 2000 rpm;

d. repetir la etapa c. entre 1 y 8 veces, preferiblemente 3 veces, con una pausa de 8 a 12 minutos, preferiblemente 10 minutos entre cada ronda de mezclado para dejar enfriar la crema a temperatura ambiente; y

e. opcionalmente, ajustar el pH de la solución acuosa entre 4.0 y 6.5 o entre 10.0 y 12.0.

14. Método según la reivindicación 12 o 13, en el que el portador farmacéuticamente aceptable para uso tópico comprende al menos un potenciador de la penetración cutánea.

15. Composición farmacéutica obtenible por el método de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en la que la composición farmacéutica contiene entre 3 % a 40 % en peso del analgésico seleccionado entre fenitoína y/o una sal de la misma, o cualquier combinación de las mismas.

FIGURA 1

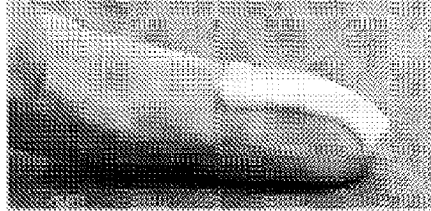


FIGURA 2

