



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 033**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4168** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06837161 .6**  
96 Fecha de presentación : **07.11.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1962836**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

54 Título: **Tratamiento de la neuropatía dependiente de la longitud.**

30 Prioridad: **08.11.2005 US 734423 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.04.2011**

73 Titular/es: **ARCION THERAPEUTICS, Inc.**  
**2400 Boston Street Suite 330**  
**Baltimore, Maryland 21224, US**

72 Inventor/es: **Campbell, James, N.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 033 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**

La presente solicitud reivindica prioridad de acuerdo a tenor de 35 U.S.C. § 119 respecto al documento U.S.S.N 60/734.423 presentado el 8 de noviembre de 2005 por James N. Campbell.

**CAMPO DE LA INVENCION**

5 La invención se refiere a clonidina y a formulaciones de dosificación que la comprenden para su uso en el tratamiento del dolor asociado con neuropatías dependientes de la longitud que dan como resultado dolor, que no es dolor mantenido por el simpático como puede ser el resultado de diabetes y otras afecciones.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

10 El dolor se desarrolla con frecuencia a partir de enfermedades que afectan al sistema somatosensitivo. Una enfermedad que está implicada con frecuencia es la diabetes mellitus. La diabetes puede afectar al sistema nervioso de diferentes formas, pero uno de los trastornos clásicos es la neuropatía dependiente de la longitud. Aquí, los axones con axones más largos están implicados preferentemente en una neuropatía que está asociada tanto con la degeneración como con la sensibilización de nociceptores. La característica clásica es dolor urente que implica típicamente a los pies dado que los axones hacia los pies representan las vías aferentes primarias más largas en el cuerpo. Este problema puede suceder antes o después en la enfermedad, y de hecho puede suceder en la denominada prediabetes, que es una afección que representa un trastorno del metabolismo de la glucosa sin que se cumplan estrictamente los criterios para la diabetes mellitus. Se aprecia ahora que la diabetes no es sino una causa de una neuropatía dependiente de la longitud. Los síntomas dolorosos que acompañan a estos trastornos, incluyendo una neuropatía de fibras pequeñas idiopática, son casi idénticos a los observados en la diabetes mellitus. Los tratamientos dirigidos al tratamiento de la propia diabetes mellitus pueden ayudar a ralentizar la progresión de la neuropatía, pero no abordan necesariamente el dolor. No existen tratamientos conocidos para la neuropatía de fibras pequeñas dependiente de la longitud idiopática. Ciertos fármacos quimioterápicos inducen una neuropatía dependiente de la longitud asociada con dolor. Este dolor puede limitar la dosificación y, por tanto, afectar a la conveniencia del tratamiento del cáncer. Los tratamientos sistémicos del dolor incluyen el uso de opioides, anticonvulsivantes, antidepresivos y estabilizantes de membrana. Todas estas terapias son con frecuencia ineficaces y, típicamente, su uso se acompaña de un perfil de efectos secundarios adversos considerable. Las terapias sistémicas pueden administrarse por vía oral, o mediante parches aplicados en la piel. Pueden aplicarse parches de lidocaína en la piel. Su valor en el tratamiento del dolor asociado con neuropatías dependientes de la longitud es limitado debido al entumecimiento de la piel. La capsaicina puede aplicarse localmente en la piel pero su aplicación está asociada con un dolor significativo, y la capsaicina destruye la función nociceptora.

35 También se han realizado algunos intentos previos para tratar la neuropatía diabética dolorosa con clonidina, un agonista parcial  $\alpha_2$ -adrenérgico potente usado principalmente para el tratamiento de la hipertensión (Jarrott y col., "Clonidine: Understanding its disposition, sites, and mechanism of action", Clin. Exp. Pharm. Physiol., 14, 471-479 (1987)). La clonidina se ha aplicado tópicamente a áreas lejanas al área dolorosa como alternativa a la administración oral para efectuar una administración sistémica. Por ejemplo, en un ensayo del dolor con grupos cruzados controlado con placebo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes que recibieron clonidina sistémica administrada con parches transdérmicos y pacientes que recibían parches de placebo (Zeigler y col. Pain 48: 403-408 (1992)). En un estudio del dolor de seguimiento controlado con placebo en pacientes similares con neuropatía diabética dolorosa, se evaluaron parches transdérmicos que administraban niveles sistémicos de clonidina usando un diseño de inscripción enriquecido en dos fases (Byas-Smith y col. Pain 60: 267-274 (1995)). Sólo doce de cuarenta y un pacientes (29%) que completaron el ciclo inicial de tratamiento se consideró que respondían a la clonidina. Estos doce que respondían a la clonidina se reexpusieron después en un segundo estudio controlado con placebo que usaba la mayor dosificación disponible con el sistema de parche transdérmico. La reducción del dolor respecto al placebo tendía a ser modesta aunque estadísticamente significativa ( $p < 0,015$ ). El sitio de acción de la clonidina no se estudió en este estudio. En principio, el sitio de acción podía ser central o periférico. En otras afecciones dolorosas se ha determinado una acción analgésica central de la clonidina. Este tratamiento implicaba la administración sistémica de clonidina con un parche transdérmico aplicado lejos del área dolorosa, dando como resultado niveles sanguíneos sistémicos que superaban 0,2 ng/ml.

60 Son documentos adicionales relacionados con el tratamiento del dolor US 6.147.102 A, WO 92/14453 A, US 6.054.461 A y WO 2007/025613 A. Dicho último documento se publicó después de la fecha de presentación de la presente patente (solicitud), pero reivindica fechas de prioridad y presentación que son anteriores a las fechas de prioridad y presentación de la presente patente (solicitud), respectivamente.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos y composiciones para tratar eficazmente o aliviar el dolor en neuropatías dependientes de la longitud o de otro tipo, que pueden estar asociadas con diabetes, por administración local típica en el área dolorosa de un agonista alfa-2 adrenérgico.

## 5 BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

10 Se proporciona clonidina y composiciones que la comprenden para el tratamiento del dolor debido a una neuropatía dependiente de la longitud, por administración local o tópica de concentraciones del agonista alfa<sub>2</sub>-adrenérgico clonidina, en el área dolorosa, sin producir niveles sistémicamente eficaces de la clonidina. Los compuestos se administran en o adyacentes a áreas dolorosas en pacientes con neuropatía dependiente de la longitud que da como resultado dolor asociado con enfermedad o daño en las fibras aferentes (sensitivas) primarias de señalización del dolor y sus receptores, no dolor mantenido por el simpático. Por ejemplo, en un paciente con neuropatía diabética dolorosa en el que la queja es dolor urente en los pies, el agonista alfa-2 se aplica tópicamente en los pies en la región dolorosa. Un compuesto para el tratamiento de pacientes con neuropatía diabética es clonidina aplicada en una pomada, gel, loción o parche transdérmico, en el que la dosificación es suficiente para proporcionar una dosis eficaz en el área dolorosa o áreas inmediatamente adyacentes sin producir niveles sanguíneos sistémicos farmacológicamente activos.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20 La Figura 1 es una gráfica de la puntuación del dolor con el tiempo (1-9 semanas), que muestra la reducción media de la NGPS por semana, rombos, clonidina al 0,1%; cuadrados, clonidina al 0,2%, y círculos, placebo.

25 La Figura 2 es una gráfica de las concentraciones plasmáticas medias de clonidina con el tiempo desde la primera dosis (en días) de clonidina al 0,1% para el tratamiento A (círculos oscuros): 3,15 g/día (3,1 mg de clonidina HCl), y tratamiento B (círculos en blanco) 6,23 g/día (6,2 mg de clonidina HCl).

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### I. Formulaciones

#### A. Agonista $\alpha_2$ -adrenérgico

30 El tratamiento o la reducción de los síntomas (es decir, dolor urente) asociados con neuropatías dependientes de la longitud incluye administrar local o tópicamente una cantidad eficaz de un agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico o una combinación de los mismos. Los expertos en la materia conocen agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Véase, por ejemplo, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8ª Edición, Gill, A. G., T. W. Rall, A. S. Nies, P. Taylor, editores (Pergamon Press, Co., Inc., NY 1990).

De acuerdo con la presente invención, el agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico a usar es la clonidina.

35 Aunque se ha descrito anteriormente con referencia específica al compuesto, también se pueden utilizar sales del compuesto activo. Los expertos en la materia conocen procedimientos para la síntesis de este compuesto. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales minerales o de ácidos orgánicos de restos básicos tales como aminas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácido inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor, que contiene un resto básico, por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse por reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed. (Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418).

#### B. Excipientes

55 • Estos compuestos se han administrado previamente por vía sistémica (por vía oral, parche cutáneo o por inyección). La administración sistémica no funciona o requiere altas dosis y, por lo

tanto, está asociada con efectos secundarios sistémicos tales como fatiga, mareos, cansancio, cefalea, estreñimiento, náuseas, vómitos, diarrea, insomnio y sequedad de boca. La administración tópica se describe para el tratamiento del dolor mantenido por el simpático en la Patente de Estados Unidos Nº 5.447.947, expedida el 5 de septiembre de 1995 a Campbell, y en las Patentes de Estados Unidos Nº 6.534.048, expedida el 18 de marzo de 2003 a Borgman y 6.147.102, expedida el 15 de noviembre de 2000 a Borgman.

- En el procedimiento descrito en el presente documento, los compuestos se administran por vía local o tópica directamente en o adyacentes al área dolorosa, en un vehículo farmacéutico adecuado, muchos de los cuales conocen los expertos en la materia. El vehículo puede estar en forma de una loción, pomada, gel, solución o parche transdérmico. La administración tópica también incluye la iontoforesis, en la que una corriente eléctrica impulsa el fármaco, en forma de unión tal como una sal farmacéuticamente aceptable, hacia la piel. La aplicación tópica permite que el fármaco alcance una alta concentración en el área dolorosa o tejido inmediatamente adyacente a la misma, evitando muchos de los efectos secundarios de estos compuestos observados después de la administración sistémica.

La formulación del fármaco se analiza en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1975), y Liberman, H. A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N. Y. (1980). Los compuestos activos (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden administrarse por sí mismos o en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto o compuestos activos están mezclados o en una mezcla con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de forma convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que puedan usarse farmacéuticamente.

### C. Terapias de Combinación

La formulación de dosificación puede administrarse en solitario o en combinación con una terapia tal como un opioide, anticonvulsivante, estabilizante de membrana y/o fármaco psicoactivo (por ejemplo, antidepresivo).

Estos pueden formularse con el agonista en el vehículo farmacéuticamente aceptable para su administración tópica o local o administrarse en una formulación separada, administrándose la otra terapia localmente (por inyección subcutánea o intramuscular), tópicamente o sistémicamente al paciente.

## II. Procedimientos de Administración

### A. Paciente a Tratar

Una diversidad de enfermedades pueden afectar al sistema nervioso periférico. Muchos de estos trastornos no son dolorosos, pero si se ve afectado el sistema de señalización del dolor, entonces puede obtenerse como resultado dolor. La neuropatía dolorosa prototipo es el resultado de la diabetes.

Los efectos más comunes sobre el sistema nervioso son el resultado de una neuropatía dependiente de la longitud. Esto significa que cuanto más largo es el axón sensitivo, más probable es que pueda afectarse el axón. Dado que los axones que van a los pies son las vías aferentes primarias más largas en el cuerpo, estas fibras se ven afectadas primero. A medida que avanza la enfermedad, se ven afectados otros axones más cortos de longitud. Las neuropatías dependientes de la longitud pueden estar causadas por una diversidad de enfermedades. La más común (60-70%) es la diabetes. Estas neuropatías también pueden estar causadas por enfermedad renal, desequilibrios hormonales, deficiencias vitamínicas, alcoholismo, enfermedades autoinmunes, toxinas, quimioterapia e infecciones (por ejemplo, SIDA).

En una realización preferida, el compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico y/o la formulación de dosificación son para su uso en el tratamiento de pacientes como se especifica en las reivindicaciones adjuntas 1 y 9, que son pacientes con una neuropatía que es el resultado de diabetes mellitus. En otra realización preferida, el compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico y/o la formulación de dosificación son para su uso en el tratamiento de pacientes como se especifica en las reivindicaciones adjuntas 1 y 9, que son pacientes con una neuropatía periférica sensitiva en la región dolorosa. En otra realización más, el compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico y/o la formulación de dosificación son para su uso en el tratamiento de pacientes como se especifica en las reivindicaciones adjuntas 1 y 9, que son pacientes con una neuropatía de fibras pequeñas en la región dolorosa.

### B. Dosificaciones y Regímenes de Tratamiento

La formulación de dosificación se administra de una vez a la semana a varias veces al día,

5 dependiendo del paciente. En una realización, el agente terapéutico clonidina se administra en una concentración de entre clonidina al 0,1 y al 10%. La dosis se determina por la región de dolor. Debido a que el efecto de la clonidina es local, debe aplicarse en el área dolorosa. Por lo tanto, en pacientes con áreas más amplias de dolor será necesaria una dosis mayor de clonidina, aunque el porcentaje de concentración permanezca constante. El área tratada está limitada por la dosificación sistémica. Cuando se aplica clonidina al 0,5% en ambos pies, pueden presentarse efectos sistémicos ya que los niveles sanguíneos se aproximarán a los observados en el tratamiento de la hipertensión. En el estudio realizado con clonidina al 0,1% y al 0,2% descrito a continuación, el nivel sanguíneo medio estaba bien por debajo de 0,1 ng/mg (un tercio de los pacientes no tenían clonidina detectable en la sangre), mientras que los niveles en sangre superaban los 0,2 ng/ml con la administración sistémica.

#### 10 **Ejemplo 1: Formulación de Nenclon™ (clonidina) Gel Tópico al 0,1%**

El Nenclon™ (clonidina) Gel Tópico al 0,1% contiene 0,1 mg de clorhidrato de clonidina por 1,0 gramos de gel. El gel se formula a pH 8,0 para maximizar la cantidad de base libre de clonidina en el producto. El clorhidrato de clonidina tiene un pKa de 8,2. La formulación se muestra en la Tabla 1.

15 **Tabla 1. Formulación de Nenclon™ (clonidina) Gel Tópico al 0,1%**

Ingrediente	% (p/p)
Clorhidrato de clonidina USP	0,1%
Alcohol bencílico NF	1,0%
Carbopol 980 NF	0,6%
Hidróxido sódico NF	ajustar a pH 8
Ácido clorhídrico NF	ajustar a pH 8 (si es necesario)
Agua purificada USP	cs hasta 100%

#### **Ejemplo 2: Tratamiento de pacientes con neuropatía diabética dolorosa**

20 El objetivo de este estudio era ensayar los efectos analgésicos del gel de clonidina tópico al 0,1% y 0,2% en comparación con un gel de placebo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa, crónica, de las extremidades inferiores.

##### Materiales y Procedimientos

25 Ciento sesenta y seis (166) pacientes adultos con neuropatía diabética dolorosa, crónica, de las extremidades inferiores que cumplían los criterios de admisión en el estudio se inscribieron en este estudio multicéntrico. Los pacientes diabéticos con un diagnóstico clínico de dolor neuropático tenían que tener una puntuación de dolor diaria media de 5 o superior en la Escala Gráfica Numérica del Dolor de 11 puntos (NGPS). Se permitió que los pacientes continuaran usando otras medicaciones para el dolor neuropático, con tal de que la dosificación con estas medicaciones no se cambiase durante los 30 días anteriores a su inscripción ni durante el estudio.

30 Los pacientes se aleatorizaron en gel de clonidina tópica al 0,1% o al 0,2% o gel de placebo para este estudio de 10 semanas de diseño paralelo a ciegas. El tratamiento farmacológico duró 8 semanas, comenzando con una dosificación dos veces al día durante dos semanas y aumentando a escala hasta tres veces al día durante las seis semanas restantes.

35 Se evaluó la eficacia analgésica semanalmente durante el primer mes y bisemanalmente durante el segundo mes mediante el uso de los instrumentos de evaluación siguientes: Escala Gráfica Numérica del Dolor (NGPS), Escala del Alivio del Dolor, Escalas de Alodinia para tacto y enfriamiento, evaluaciones de Mejora Global por Paciente e Investigador y Escalas de Interferencia Funcional. Los pacientes mantuvieron diarios de evaluación de los resultados diaria durante la duración del estudio.

40 Los datos demográficos de los pacientes para los tres grupos de tratamiento eran similares, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos demográficos de los pacientes para todos los grupos de tratamiento

Grupo	Edad en Años (Intervalo)	Género	Duración de la Diabetes en Años (Intervalo)	Diabetes Tipo II	Raza*	Duración del Dolor en Años (Intervalo)
0,1%	61,2 (35-84)	46,3 % F	13,3 (1-44)	83,3%	83,3% C, 9,3% N, 7,4% H	5,5 (1-16)
0,2%	61,0 (30-84)	55,6% F	12,4 (1-44)	84,2%	77,8% C, 3,7% H, 14,8% H, 3,7% O	5,6 (1-21)
Placebo	61,2 (37-83)	54,4% F	10,5 (1,37)	84,2%	82,4 % C, 8,8% N, 8,8% H	4,4 (1-20)

\*C = Caucásica, N = Negra, H = Hispánica, O = Otra

5 Un total de 14 pacientes se salieron del estudio: 8 en el gel al 0,1%, 5 en el gel al 0,2% y 1 en el placebo. Los resultados de un análisis de varianza de medidas repetidas de 3 factores (Investigador, Tiempo y Tratamiento) no pusieron de manifiesto diferencias significativas con respecto al Tiempo ( $p=1,00$ ) o al Investigador ( $p=0,598$ ) ni interacciones significativas entre Tiempo y Tratamiento ( $p=0,817$ ) y Tratamiento e Investigador ( $p=0,805$ ).

#### Resultados

10 Los pacientes aleatorizados en gel de clonidina al 0,1% tenían una reducción significativamente superior en el promedio de NGPS con el tiempo, en comparación con pacientes con placebo (Análisis de Medidas Repetidas con última observación llevada adelante [LOCF] para cualquier valor que falte  $p=0,015$ ). Los resultados del análisis del promedio de NGPS con el tiempo de pacientes en el grupo del 0,2% en comparación con el placebo estaban en el límite de ser significativos (Análisis de Medidas Repetidas con LOCF  $p=0,054$ ). Ninguna de las variables de eficacia secundarias para los grupos de 15 tratamiento con clonidina era significativamente diferente del placebo. Sin embargo, los promedios semanales de puntuaciones de NGPS de los diarios de los pacientes, las puntuaciones de alivio del dolor y las puntuaciones de interferencia funcional favorecieron las formulaciones con clonidina activa.

20 La analgesia del gel de clonidina al 0,1%, en comparación con el placebo, se demostró tan pronto como la primera semana de tratamiento. En la semana 1, el cambio medio desde la línea basal era -1,87 para el grupo con clonidina al 0,1% frente a -0,59 para el grupo con placebo ( $p=0,003$ ). Una semana después de la interrupción del tratamiento (semana 9) la analgesia continuaba con un cambio medio desde la línea basal de -2,43 para el grupo con clonidina al 0,1% y de -0,95 para el grupo con placebo ( $p=0,009$ ). El cambio medio en la NGPS desde la línea basal hasta la visita final, llevando la última 25 observación adelante para representar las salidas del estudio o las visitas que faltaban era de -1,96 para el placebo, -2,52 para la formulación al 0,2% y -2,96 para la formulación al 0,1%. La Figura 1 muestra la reducción media de la NGPS por semana.

30 No había diferencias significativas intrapaciente en las observaciones de presión arterial media o pulso cuando se compararon las previas al tratamiento, las de durante el tratamiento y las posteriores al tratamiento. Asimismo, no había diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento. No se observó hipertensión de rebote después de la interrupción brusca del tratamiento.

Se analizaron las concentraciones plasmáticas de clonidina en un grupo de pacientes que completaron el ensayo. También se analizó al mismo tiempo un número similar de muestras de un ensayo anterior de clonidina al 0,05%. La Tabla 3 resume estos resultados.

Tabla 3. Concentraciones plasmáticas de clonidina en pacientes

Formulación	0,05%	0,1%	0,2%
Dosis de Clonidina Diaria	2,5	3,9	6,0
Nº Muestras	25	24	25

Nº Muestras con Concentraciones de Clonidina Medibles (>0,025 ng/ml)	13	16	14
Media de Concentraciones Medibles (ng/ml)	0,0831	0,0749	0,0827
Intervalo de Concentraciones Medibles (ng/ml)	0,0290-0,286	0,0281-0,176	0,0346-0,177
Concentraciones Medias para Todas las Muestras	0,0572	0,0589	0,0583

En conclusión, los pacientes con neuropatía diabética dolorosa con gel de clonidina al 0,1% tenían un promedio de respuesta analgésica significativamente mejor estadísticamente con el tiempo ( $p=0,015$ ) en comparación con la respuesta para el grupo con placebo. Aunque el gel con clonidina al 0,2% no era estadísticamente superior al gel con placebo ( $p=0,054$ ), la tendencia hacia una superioridad apoya la analgesia con clonidina tópica.

Además, las concentraciones de clonidina en plasma tendían a estar muy por debajo de los niveles umbrales que son necesarios para un efecto antihipertensor (0,2 ng/ml). La ausencia de cambios intrapaciente o intergrupo significativos en la presión sanguínea y la ausencia de hipertensión de rebote indican que la aplicación tópica de clonidina está relativamente libre de los acontecimientos adversos de la clonidina sistémica típicos.

### **Ejemplo 3: Estudio farmacocinético de dosis única con gel de clonidina al 0,1%**

#### Materiales y Procedimientos

Seis voluntarios se aplicaron dosis únicas de gel de clonidina al 0,1% hasta un máximo de 2 mg de clonidina HCl por día. Se realizó un análisis de la concentración plasmática de clonidina y consistió en un procedimiento de cromatografía de gases/espectroscopía de masas validado con un límite cuantitativo de 0,025% ng/ml.

#### Resultados

El análisis de la concentración plasmática de clonidina en el grupo de seis voluntarios mostró que todas las muestras estaban por debajo del límite de cuantificación. Por lo tanto, las dosis únicas, aun cuando sean tan grandes como de 2,0 mg/día de gel de clonidina tópico al 0,1%, no se absorben lo bastante como para tener ningún efecto antihipertensor o ninguna consecuencia clínica.

### **Ejemplo 4: Estudio farmacocinético de dosis múltiples con gel de clonidina al 0,1%**

#### Materiales y Procedimientos

Esta investigación se realizó como un estudio de diseño con grupos cruzados, con dos tratamientos, de dosis múltiple, aleatorizado, al descubierto usando 8 voluntarios adultos. Los dos tratamientos eran: 1) aplicación de 3,15 g/día (3,1 mg de clonidina HCl/día) (tratamiento A) de gel de clonidina al 0,1% administrado en tres dosis divididas durante 14 días en la parte inferior de la pierna derecha y 2) aplicación de 6,23 g/día (6,2 mg de clonidina HCl/día) (tratamiento B) de gel de clonidina al 0,1% administrado en tres dosis divididas durante 14 días en la parte inferior de ambas piernas. El tratamiento duró 14 días, seguido de un periodo de observación sin tratamiento de 7 días. El análisis de la concentración plasmática de clonidina se realizó como en el Ejemplo 3.

#### Resultados

Los datos de concentración plasmática de clonidina después de 14 días de tratamiento controlado en voluntarios normales mostraron que la absorción sistémica de clonidina después de la aplicación tópica era lenta, incompleta y variable entre sujetos. Después del inicio de la terapia con el gel de clonidina tópico al 0,1%, se producía un retraso de tiempo de 48 a 96 horas antes de que se observase absorción sistémica de clonidina en el plasma. El  $(CV)t_{retraso}$  medio era de 93,0 horas con el tratamiento A y de 78,0 horas con el tratamiento B ( $p>0,1$ , A frente a B). Después del tiempo de retraso, las concentraciones plasmáticas de clonidina aumentaban gradualmente hasta que se alcanzaba el estado estacionario entre los días de estudio 11 y 13. Después de la última dosis, las concentraciones plasmáticas de clonidina disminuyeron con un  $t_{1/2}$  de eliminación (CV) medio de 38,5 horas para el tratamiento A y de 35,3 horas para el tratamiento B ( $p>0,1$ ). Pasaron 7 días antes de que las concentraciones de clonidina disminuyeran por debajo del nivel de detección. La Figura 2 muestra una representación de las concentraciones plasmáticas medias en función del tiempo.

La farmacocinética aparente dependiente de la dosis con el gel de clonidina tópico es de una importancia clínica limitada en vista de las concentraciones plasmáticas en estado estacionario

5 sustancialmente inferiores, en comparación con las descritas después de dosis clínicamente aplicables de clonidina oral y transdérmica. La  $C_{máx}$  media de 0,067 ng/ml durante el tratamiento A y de 0,181 ng/ml durante el tratamiento B, están ambas por debajo del umbral de las concentraciones plasmáticas de clonidina asociadas con los efectos antihipertensores del fármaco (0,2 ng/ml). Además, no se produjeron cambios clínicamente importantes en la presión arterial o la frecuencia cardíaca en ningún sujeto durante el estudio.

10 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece la invención desvelada. Aunque cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento puede usarse en la práctica o el ensayo de la presente invención, los procedimientos, dispositivos y materiales preferidos son como se describen.

15 Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de determinar, usando no más que una experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descrita en el presente documento. Dichos equivalentes pretenden incluirse en la medida de protección que determinen las siguientes reivindicaciones, que deberán interpretarse usando la descripción y los dibujos.



## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una neuropatía dolorosa dependiente de la longitud en un paciente que lo necesite, que comprende administrar localmente o tópicamente en, o adyacente a, áreas dolorosas el compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico en una cantidad eficaz en el sitio de tratamiento y no por vía sistémica, en el que el paciente es un paciente con una neuropatía dependiente de la longitud que da como resultado dolor, que no es dolor mantenido por el simpático, en el que el compuesto es clonidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 2. El compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se formula en un vehículo para administración tópica.
3. El compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se aplica clonidina del 0,01% al 1,0% en el área dolorosa afectada por la neuropatía.
4. El compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la clonidina se administra de una vez por semana a varias veces al día.
- 15 5. El compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tratamiento se administra a pacientes con una neuropatía que es el resultado de la diabetes mellitus.
6. El compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tratamiento se administra a pacientes con una neuropatía periférica sensitiva en la región dolorosa.
- 20 7. El compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tratamiento se administra a un paciente con una neuropatía de fibras pequeñas en la región dolorosa.
8. El compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además administrar una terapia seleccionada del grupo que consiste en opioides, anticonvulsivantes, estabilizantes de membrana y fármacos psicoactivos, tales como antidepresivos.
- 25 9. Una formulación de dosificación para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una neuropatía dolorosa dependiente de la longitud en un paciente que lo necesite,  
comprendiendo la formulación de dosificación un compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico en un vehículo farmacéuticamente aceptable para su administración local o tópica,  
el procedimiento que comprende administrar localmente o tópicamente en, o adyacente a áreas dolorosas, el compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico en una cantidad eficaz en el sitio de tratamiento y no por vía sistémica,  
30 en el que el paciente es un paciente con una neuropatía dependiente de la longitud que da como resultado dolor, que no es dolor mantenido por el simpático,  
en el que el compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico es clonidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 35 10. La formulación de dosificación para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el vehículo se selecciona del grupo de parches transdérmicos, geles, pomadas, lociones, formulaciones liposomales, cremas y emulsiones.
11. La formulación de dosificación para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la clonidina está a una concentración entre clonidina al 0,1% y al 10%.
- 40 12. La formulación de dosificación para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende clonidina del 0,1% al 1,0%.
13. La formulación de dosificación para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende además un compuesto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en opioides, anticonvulsivantes, estabilizantes de membrana y fármacos psicoactivos.
- 45 14. El compuesto agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se formula en un vehículo tópico seleccionado del grupo que consiste en parches transdérmicos, geles, pomadas, lociones, formulaciones liposomales, cremas y emulsiones.

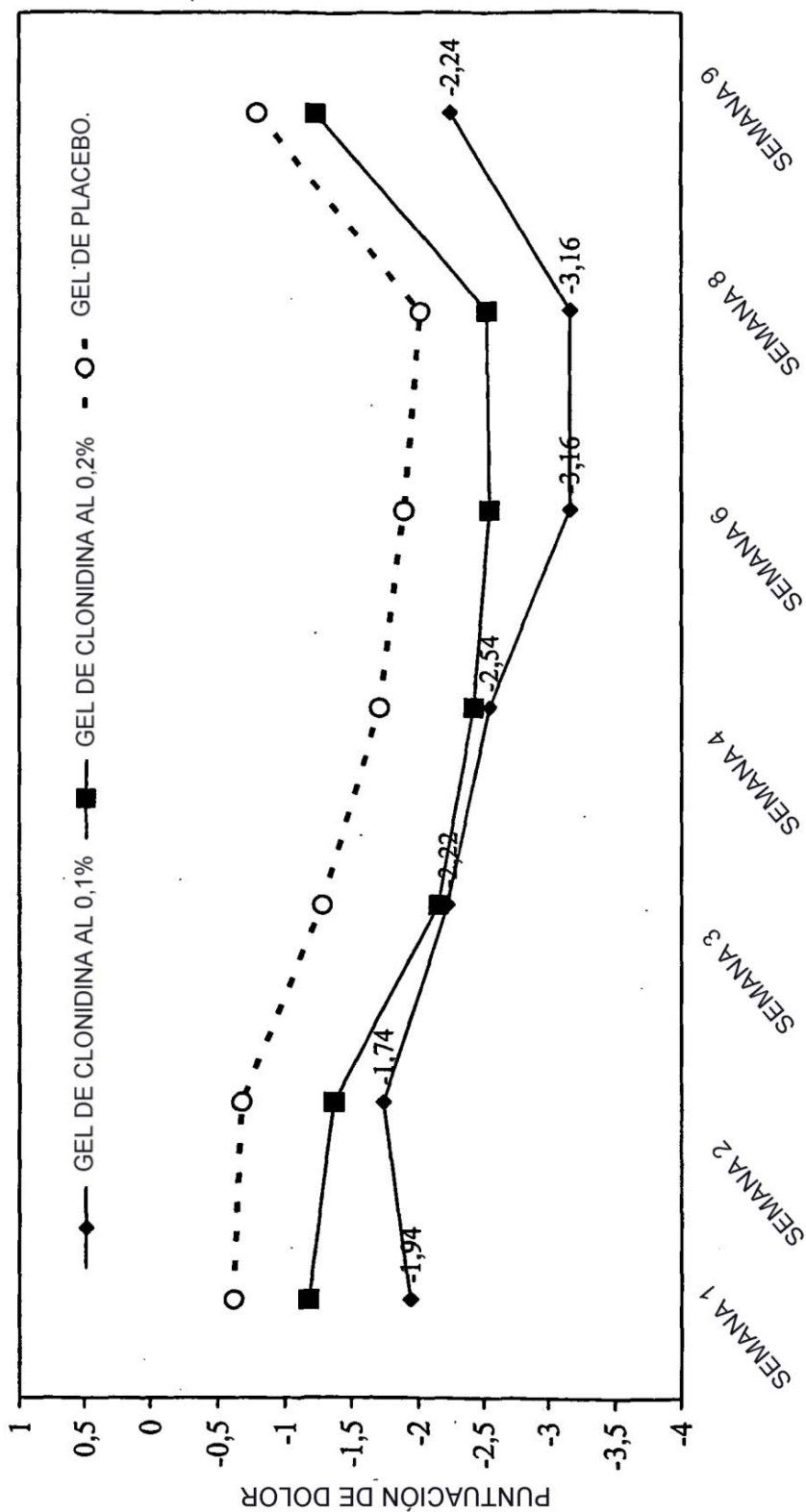


Figura 1

Figura 2

Concentraciones plasmáticas medias de clonidina con gel de clonidina tópico al 0,1%

1) Tratamiento A: 3,15 g/día (3,1 mg de Clonidina HCl) aplicados durante 14 días en la parte inferior de la pierna derecha

2) Tratamiento B: 6,23 g/día (6,2 mg de Clonidina HCl) aplicados durante 14 días en la parte inferior de ambas piernas

