



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 787**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/415** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00973624 .0**

96 Fecha de presentación : **18.10.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1248613**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.10.2002**

54 Título: **Preparaciones de clonidina.**

30 Prioridad: **26.10.1999 US 427367**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.05.2011**

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

72 Inventor/es: **Borgman, Robert, J.**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 359 787 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

Preparaciones de clonidina.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere al alivio de los síndromes de dolor neuropático periférico mantenido por vía simpática, y en particular, a unas composiciones en gel que contienen clonidina.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Los síndromes de dolor neuropático periférico mantenido por vía simpática de origen agudo o crónico pueden comprender la neuropatía diabética dolorosa (NDD), la neuralgia posherpética (NPH), los síndromes de dolor regional complejo (SDRC) y los síndromes de dolor neuropático crónico no maligno. Los pacientes que presentan síndromes de dolor neuropático periférico mantenido por vía simpática presentan generalmente un dolor independiente de estímulos (en curso) y un dolor dependiente de estímulo (hiperalgesia).

20 Los tratamientos convencionales para estos síndromes dolorosos incluyen la administración por vía oral de antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos y otros agentes neurológicos diferentes. Se ha intentado anteriormente tratar los síndromes de dolor neuropático periférico mantenido por vía simpática con compuestos adrenérgicos como clonidina o fentolamina.

25 La clonidina, en particular, es un agonista parcial  $\alpha_2$ -adrenérgico potente utilizado principalmente para el tratamiento de la hipertensión (Jarrott et al., "Clonidine: Understanding its disposition, sites, and mechanism of action", Clin. Exp. Pharm. Physiol., 14, 471-479 (1987)). Este fármaco estimula los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos en los centros vasomotores, que causan una reducción del flujo simpático del sistema nervioso central. Tanto la carga cardíaca como la resistencia periférica se reducen dando como resultado una disminución de la presión sanguínea. Unas concentraciones superiores causan una vasoconstricción mediante la activación de receptores posinápticos en el músculo cardíaco. Sin embargo, las ventajas significativas del fármaco resultan contrarrestadas por unos efectos secundarios molestos que incluyen sequedad de boca y un malestar desalentador. Por lo tanto, la concentración sanguínea de clonidina se puede controlar dentro de un estrecho margen terapéutico.

35 La clonidina y los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos relacionados han demostrado que modifican la nocicepción en los modelos animales. Ver Yaksh, T.L., "Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing", Pharmacol. Biochem. Behav., 22, 845-858 (1985); y Nakamura et al., "Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances", Eur. J. Pharmacol., 146, 223-228 (1988). En estudios clínicos, las dosis unitarias de clonidina epidural han demostrado que alivian el dolor postoperatorio (Mendez et al., "Epidural clonidine analgesia alter cesarean sections", Anesthesiology, 73, 848-852 (1990)), cancer pain (Eisenach et al., "Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: phase I", Anesthesiology, 71, 647-552 (1989)), y el dolor debido a la aracnoiditis (Glynn et al., "A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain", Pain, 34, 123-128 (1988)).

45 En un ensayo controlado con dosis únicas orales de 0,2 miligramos (mg) de clonidina en 40 pacientes con neuralgia posherpética, el alivio del dolor observado fue superior al producido por dosis de placebo o por 120 mg de codeína, pero la analgesia moderada presentó unos niveles algo problemáticos de sedación y mareos en el momento de los niveles pico de la clonidina. (Max et al., "Association of pain relief with drug side effects in posherpetic neuralgia: a single-dose study of clonidine, codeine, ibuprofen and placebo", Clin. Pharmacol. Ther., 43, 363-371 (1988)).

50 Se ha intentado aliviar el dolor, la alodinia y la hiperalgesia utilizando unos parches transdérmicos que contienen clonidina, pero los efectos conseguidos se limitaron a la piel que se encuentra por debajo del parche. La hiperalgesia se define como un cambio hacia a la izquierda de la función estímulo respuesta, se observan fenómenos como la disminución del umbral del dolor o un incremento del estímulo del dolor o ambos efectos. La disminución del umbral del dolor a los estímulos mecánicos o térmicos puede ser de modo que golpeando ligeramente la piel manifiesta dolor, un fenómeno al que algunas veces se hace referencia como alodinia.

55 Por ejemplo, Davis et al., en "Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain", Pain, 47, 309-318 (1991) describen que la liberación de clonidina mediante unos parches transdérmicos alivia la hiperalgesia mantenida por vía simpática en la piel adyacente al parche.

60 De forma similar, Campbell en la patente US nº 5.447.947 describe el alivio de la hiperalgesia con unos parches transdérmicos que liberan una dosis sistémica de 0,2 mg y 0,3 mg de clonidina/día (es decir, 30 microgramos/cm<sup>2</sup>/día), pero la zona de alivio se limitó generalmente al área de la piel del parche o de la zona adyacente al mismo produciendo una irritación de la piel que circunda el parche y se manifestaron unos efectos adversos.

65

En un ensayo cruzado controlado con placebo del dolor en pacientes con neuropatía diabética dolorosa que utiliza parches transdérmicos de clonidina no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en Zeigler et al., "Transdermal clonidine versus placebo in painful diabetic neuropathy", *Pain*, 48, 403-408 (1992). En un estudio de control con placebo controlado del dolor en pacientes similares con neuropatía diabética dolorosa, los parches transdérmicos de clonidina se evaluaron utilizando un diseño de inclusión enriquecido de dos etapas por Byas-Smith et al., "Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using two-stage enriched enrollment design", *Pain*, 60, 267-274 (1995). Sólo doce de los cuarenta y un pacientes (29%) que completaron el curso inicial del tratamiento fueron considerados como respondedores a clonidina. Estos doce respondedores a clonidina se reintrodujeron en un segundo estudio controlado con placebo que utiliza la dosificación más elevada disponible con el sistema de parche transdérmico. La reducción del dolor relativa al placebo tendió a ser modesta a pesar de que fue estadísticamente significativa ( $p < 0,015$ ).

Sobre la base de los intentos realizados puede parecer que resulten necesarias unas concentraciones relativamente superiores de clonidina en el punto dolorido. Desafortunadamente, con las formas farmacéuticas utilizadas, no se pueden proporcionar unas dosis superiores sin unos efectos adversos sistémicos no deseados. Aunque la clonidina es un fármaco analgésico potente deseable, presenta un margen terapéutico estrecho.

Un tratamiento deseable para los síndromes de dolor neuropático periférico mantenido por vía simpática, puede ser una composición tópica de clonidina que se puede extender por toda la zona dolorida para liberar unas concentraciones altas dirigidas al punto dolorido aunque sea obteniendo unas concentraciones sistémicas mínimas.

La composición en gel presente cubre la necesidad de liberar unas cantidades terapéuticamente eficaces de clonidina directamente a la zona afectada de los pacientes que sufren unos síndromes de dolor neuropático periférico por vía simpática al mismo tiempo que se evitan los efectos sistémicos indeseables.

## Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un gel acuoso tópico adecuado para aliviar el síndrome de dolor neuropático periférico mantenido por vía simpática y está constituido por clonidina, agua, y una cantidad gelificante en agua de un agente gelificante farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un adyuvante humectante de la piel, un agente para ajustar el pH, conservante(s), y/o un anestésico tópico; presentando el gel acuoso tópico un valor de pH tolerable fisiológicamente en el que la clonidina está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,25 por ciento en peso, basado en el peso del gel.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la utilización de la clonidina, una cantidad gelificante en agua de un agente gelificante farmacéuticamente aceptable para la preparación de un gel acuoso que presenta un valor de pH fisiológicamente tolerable para el alivio de los síndromes de dolor neuropático periférico mantenido por vía simpática, en el que la clonidina está presente en un gel acuoso en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,25 por ciento en peso, basado en el peso del gel, y el gel acuoso se aplica tópicamente en una cantidad que alivia el dolor en la zona afectada de un paciente que padece dicho dolor, estando el gel acuoso constituido por clonidina, agua, una cantidad de agente gelificante en agua de un agente gelificante aceptable y opcionalmente un adyuvante humectante de la piel, un agente para ajustar el pH, conservante(s), y/o un anestésico tópico.

Las formas de realización preferidas de los aspectos de la presente invención se exponen a continuación en las reivindicaciones 2 a 17 y 19 a 23.

El gel acuoso presenta un valor de pH fisiológicamente tolerable. Los geles contienen clonidina en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,25 por ciento en peso basado en el peso del gel. Un gel preferido contiene clonidina en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,075 por ciento en peso, basado en el peso del gel.

Preferentemente, el agente gelificante es un carbómero, un poliacrilato de glicerina o su mezcla. El agente gelificante puede proporcionar humedad, así como los beneficios humectantes a la piel. También puede presentar un conservante, un anestésico tópico y un complemento humectante de la piel.

El alivio del dolor se consigue cantidades aplicadas tópicamente a unas dosis preferentemente en el intervalo de aproximadamente 2 miligramos al día a aproximadamente 6 miligramos al día.

Ventajosamente, los geles tópicos de clonidina se pueden aplicar y se extienden por toda la zona afectada de un paciente que padece un síndrome de dolor neuropático periférico por vía simpática, como la neuropatía diabética, neuralgia posherpética y síndromes de dolor neuropático periférico similares. Además, estos geles tópicos de clonidina pueden liberar unas cantidades relativamente altas de clonidina directamente a la zona afectada en la que se requiere, al mismo tiempo que limita la cantidad total de clonidina que se dirige a la circulación general para evitar o por lo menos minimizar los efectos adversos sistémicos.

**Breve descripción de las figuras**

En las gráficas,

5 La figura 1 es una gráfica que representa las concentraciones plasmáticas de clonidina en nanogramos/mililitros siguiendo unos regímenes de aplicaciones tópicas de unos geles acuosos que contienen clonidina al 0,1% aplicada en dosis unitarias que proporcionan las cantidades diarias totales de aproximadamente 3 miligramos y aproximadamente 6 miligramos de clonidina/día según la presente invención.

10 **Descripción de la forma de realización preferida**

El término “clonidina” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a N-(2,6- diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amino e incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, su sal clorhidrato.

15 El término “farmacéuticamente aceptable” tal como se utiliza en la presente memoria hace referencia al ingrediente que es conocido que no irrita ni produce reacción de sensibilidad en la piel humana ni que se haya prohibido ni restringido su utilización en productos tópicos para la piel por la Food and Drug Administration.

20 El término “gel” tal como se utiliza en la presente memoria hace referencia a unas composiciones acuosas, viscosas que contienen preferentemente por lo menos el 85 por ciento en peso de agua en base al peso total del gel y una cantidad suficiente de una gente gelificante en agua para producir una composición viscoelástica que presenta una viscosidad tixotrópica.

25 Se prepararon unos geles tópicos que contienen clonidina para proporcionar un alivio superior a más pacientes que padecen síndromes de dolor neuropático periférico por vía simpática mediante la liberación de clonidina directamente a toda la zona afectada que utilizan unas concentraciones de clonidina superior a las que se han utilizado en los intentos anteriores de la técnica.

30 Los factores siguientes son significativos en el desarrollo de formulaciones tópicas de gel de clonidina para el tratamiento de síndrome de dolor neuropático periférico por vía simpática:

35 1. La zona del dolor varía en función de la patología que se debe tratar, por ejemplo, la neuropatía diabética dolorosa puede implicar sólo un pie o ambos pies, o el pie y la mano, o los pies, pantorillas y manos. Por consiguiente, la dosis total proporcionada variará en función de la zona implicada y la cantidad correspondiente de gel necesaria para cubrir las zonas afectadas. Si se aplica demasiada clonidina, las concentraciones sistémicas de clonidina aumentan a unos niveles adecuados para una terapia antihipertensiva y provocan así la aparición de los efectos adversos que limitan el tratamiento. Los efectos adversos del tratamiento en la población normotensa pueden incluir mareos, sedación, sequedad de boca, bradicardia e hipotensión. Por consiguiente, las formulaciones presentes y los procedimientos de liberación equilibran la cantidad aplicada (concentración y cantidad total) con el tamaño de la zona que se va a tratar de modo que se evitan las concentraciones sanguíneas sistémicas elevadas de clonidina.

45 2. Otro factor es la variabilidad en la percepción del dolor de cada persona y la respuesta al tratamiento. Puede disponerse una dosis suficientemente elevada en los pacientes que presentan unos umbrales superiores de tolerancia del dolor. Estos pacientes tienen pocas probabilidades para responder a unas concentraciones sistémicas que se pueden obtener por administración oral o por aplicación de un parche.

50 3. Se necesita un vehículo en gel adecuado para facilitar la administración del fármaco, la solubilidad y la estabilidad del fármaco, así como una concentración de fármaco y un valor de pH para proporcionar la cantidad de fármaco no ionizado necesaria con la actividad termodinámica necesaria para una liberación tópica eficaz y una buena biodisponibilidad.

55 La composición de un gel acuoso tópico de clonidina efectivo que comprende la presente invención comprende los constituyentes siguientes:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Conc. (% p/p)</u>
	Clonidina HCl	0,01 a 0,25%
	Agente gelificante en agua	0,1 a 2
60	Conservante	0,1 a 2
	Anestésico tópico	0 a 5
	Humectante cutáneo	0 a 5
	Agente que ajusta el pH a un	
	pH final 7,5 a 8,5	c.s.
65	Agua purificada USP	c.s.p hasta 100%

La clonidina se utiliza en una cantidad terapéuticamente eficaz, preferentemente en forma de clonidina base. La concentración real de clonidina puede variar, en función de la naturaleza y el grado de síndrome de dolor que se debe tratar y si el fármaco se administra con fines terapéuticos o profilácticos. Preferentemente, la cantidad diaria total de clonidina absorbida por el paciente que necesita tratamiento a partir de las dosis de gel aplicado tópicamente no es superior a aproximadamente 0,2 nanogramos/mililitro, basado en las concentraciones sanguíneas plasmáticas para evitar unos efectos sistémicos no deseados.

El gel tópico de clonidina presente contiene clonidina en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,25 por ciento en peso, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,075 por ciento en peso, basado en el peso del gel.

Los agentes gelificantes en agua farmacéuticamente aceptables son carbómeros, poliacrilatos de glicerilo, y sus combinaciones. Los carbómeros son una serie de homopolímeros gelificantes en agua de ácido acrílico reticulado con un éter alilo de pentaeritritol, un éter alilo de sacarosa, o un éter alilo de propileno disopnible en varios grados de viscosidad que se comercializa bajo la marca comercial CARBOPOL<sup>®</sup> por B.F. Goodrich Company, Cleveland, Ohio. El CARBOPOL<sup>®</sup> 980 resulta particularmente preferido. Los poliacrilatos de glicerilo son ésteres de glicerina y ácido poliacrílico disponibles en varios grados de viscosidad comercializado como una gelatina acuosa bajo la marca comercial, HISPAGEL, por Hispano Química, S.A., Barcelona, Spain. Cuando se utiliza una combinación de carbómero y un poliacrilato de glicerilo como agente gelificante en agua, el poliacrilato de glicerilo preferentemente es una porción menor de la cantidad total del agente gelificante en agua utilizado. El poliacrilato de glicerilo, si está presente, también contribuye a un efecto hidratante de la piel.

El agente gelificante en agua proporciona una consistencia tixotrópica, viscosa deseable al gel tópico cuando se mezcla con la clonidina y el agua. Preferentemente, el gel contiene por lo menos aproximadamente 85 por ciento en peso de agua, más preferentemente 95 por ciento en peso de agua, basado en el peso total del gel. La cantidad de agente gelificante puede variar en función del grado de viscosidad del gel deseado. Preferentemente la cantidad de agente gelificante en agua se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2 por ciento del peso, más preferentemente desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1,5 por ciento del peso, más preferentemente no más de aproximadamente 1 por ciento en peso, basado en el peso total del gel.

Es conocido que la piel de los pacientes que padecen síndrome de dolor neuropático periférico por vía simpática, y especialmente los pacientes diabéticos que padecen neuropatía diabética, tiende a ser seca. Convencionalmente, estos pacientes se aplican generalmente sobre la piel unos productos hidratantes. En los geles tópicos de la presente invención, el agente gelificante en agua puede proporcionar también algunos beneficios hidratantes sobre la piel manteniendo el nivel de hidratación en la zona afectada, sin por ello interferir en la eficacia aliviadora del dolor de la clonidina, minimizando así la necesidad de aplicar unos productos hidratantes adicionales.

Opcionalmente, también se pueden incluir unos adyuvantes solubles en agua, hidratantes de la piel, suplementarios, que presentan unas propiedades hidratantes de la piel, siempre y cuando no interfieran en la capacidad aliviadora del dolor de la clonidina. Los ejemplos de hidratantes para la piel comprenden de manera no limitativa los alcoholes polihídricos que presentan de dos a seis átomos de carbono por molécula, como la glicerina, sorbitol, propilenglicol y poligliceroles que presentan de dos a diez unidades de glicerina y similares. La cantidad de hidratante para la piel, cuando está presente, puede estar comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 por ciento en peso, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso, basado en el peso total del gel.

Las soluciones acuosas de polímeros de carbómero forma geles cuando se neutralizan con una base. Las bases solubles en agua que se han utilizado para potenciar la gelificación de los carbómeros como las series de CARBOPOL<sup>®</sup> de polímeros incluyen, por ejemplo, bases inorgánicas, como una solución acuosa de NaOH, y bases orgánicas, como las alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alcanolaminas, dialcanolaminas, trialcanolaminas que presentan de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquilo o alcohol y similares. Una base inorgánica preferida en la presente invención es el NaOH, y una base orgánica preferida es monoetanolamina o trietanolamina.

El componente farmacéuticamente eficaz de la composición de gel, clorhidrato de clonidina, es por sí mismo ácido en solución acuosa, por lo que generalmente es necesaria una neutralización con una base para promover la gelificación del carbómero. A un valor de pH de aproximadamente 8, el gel tópico de clonidina puede comprender clonidina tanto como clorhidrato como en forma de base libre.

Los conservantes se pueden incorporar en una cantidad eficaz para la inhibición del crecimiento de microbios, como las bacterias, levaduras y hongos durante el almacenamiento del gel. Se puede utilizar cualquier conservante convencional frente a la contaminación microbiana del producto siempre que sea farmacéuticamente aceptable, no reaccione con la clonidina, y no sea irritante ni cause sensibilidad en la piel humana. Los conservantes preferidos son los alcoholes aromáticos antimicrobianos, como el alcohol bencílico, fenoxietanol, alcohol fenetílico y similares y los ésteres del ácido parahidroxibenzoico comúnmente denominados productos parabenos, como metilo, etilo, propilo y los butiléteres del ácido parahidroxibenzoico y similares y sus mezclas, pero no se limitan a los mismos. El alcohol

bencílico y el fenoxietanol son particularmente preferidos. La cantidad de conservante es preferentemente no más del dos por ciento en peso, basado en el peso total del gel.

5 Opcionalmente, se puede incluir un agente anestésico tópico preferentemente soluble en agua, como lidocaína y similares. Si está presente, la cantidad de agente anestésico puede estar comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 5 por ciento en peso.

10 El valor de pH del gel se puede encontrar dentro de un intervalo fisiológicamente tolerable de aproximadamente 4 a aproximadamente 9, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 8,5, más preferentemente de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 8,25. El término "fisiológicamente aceptable" como se utiliza en la presente memoria se refiere a un medio gel que no es irritante para la piel humana.

15 Se puede utilizar un de los procedimientos adecuados para ajustar el valor del pH del gel acuoso. Preferentemente, se añade hidróxido sódico (NaOH) como solución acuosa concentrada (10 a 20 por ciento en peso) al vehículo acuoso que contiene el agente gelificante para proporcionar el valor de pH en el nivel deseado. Cuando se utiliza un carbómero, la viscosidad del gel aumenta generalmente cuando el carbómero en el gel se neutraliza con una base, por ejemplo, con NaOH o trietanolamina, siguiendo las instrucciones del fabricante del carbómero para la disolución y la neutralización del carbómero.

20 Los ingredientes descritos anteriormente se pueden combinar en un orden y forma que produzcan un gel acuoso de una fase con la consistencia deseada y el valor de pH con la clonidina disuelta en el mismo y sustancialmente distribuida homogéneamente o dispersa en el mismo.

25 Un procedimiento preferido para la preparación de dicho gel implica preparar una solución acuosa de clonidina con una porción del contenido de agua y después disolver en ella el agente gelificante. El conservante, los ingredientes opcionales restantes (es decir, anestésico tópico y adyuvante hidratante de la piel) se pueden incluir posteriormente, y se ajusta a continuación el pH de la mezcla mediante la adición de un agente para ajustar el pH según se necesite para formar simultáneamente un gel que presente la viscosidad y el valor de pH deseados.

30 Otro procedimiento para la preparación de las composiciones de gel implica preparar una solución acuosa de un agente gelificante, que a continuación se denominará "Parte A", mediante la disolución del agente gelificante en una porción del contenido de agua según las indicaciones del fabricante. Preferentemente, el agente gelificante se disuelve en agua purificada, como agua destilada. Se puede preparar una solución acuosa separada "Parte B" que comprende clonidina, y si está presente, el conservante, el agente anestésico tópico, y el adyuvante hidratante de la piel. Las partes A y B se combinan después, y el pH de la mezcla se ajusta mediante la adición de un agente para ajustar el pH según se necesita para formar simultáneamente un gel que presente la viscosidad y el valor de pH deseados.

40 Alternativamente, la clonidina, el conservante y los agentes opcionales restantes (es decir, el anestésico tópico y el adyuvante hidratante de la piel) se pueden incluir separadamente o conjuntamente o bien en la parte A o en parte B.

45 El gel se embla preferentemente en un contenedor adecuado que indica la utilización y como se puede o bien extrudir o dispensar, como un tubo flexible, una jeringa o similares, directamente sobre la zona afectada. El volumen de gel así contenido se selecciona convenientemente y preferentemente para constituir una dosis unitaria predeterminada, como una dosis única diaria, o dos o más dosis diarias, o similares, para facilitar la administración de la dosis controlada deseada a la zona dolorosa afectada del paciente. El embalaje se puede sellar inicialmente y se puede abrir en el momento de la utilización. Si existe más de una dosis única, el embalaje es preferentemente sellable de nuevo mediante unos medios de cierre adecuados.

50 Un embalaje adecuado es un recipiente, como una botella o similares, provisto de una bomba dispensadora que suministra una dosis unitaria estandarizada predeterminada al activarla.

55 Otro embalaje preferido en la presente invención es un paquete impermeable a la humedad que contiene una dosis única. El paquete se puede sellar inicialmente y se puede abrir en el momento de utilizarlo mediante rasgado, corte o similar en la localización deseada o planeada en el paquete siendo a continuación el paquete apretado manualmente de modo que los contenidos son administrables directamente como se desee.

60 La cantidad de clonidina contenida en unos intervalos de dosis desde aproximadamente 0,05 miligramos (mg) hasta aproximadamente 3,5 mg, más preferentemente en el intervalo desde aproximadamente 0,15 hasta aproximadamente 0,6 mg, más preferentemente en el intervalo desde aproximadamente 0,3 hasta aproximadamente 0,5 mg. Esta cantidad de dosis unitaria se puede administrar de una a cuatro veces al día, a unos intervalos espaciados en un solo día y durante un periodo de días según necesidad. La dosis diaria total así dispensada puede estar comprendida entre aproximadamente 0,1 y no más de aproximadamente 6 mg de clonidina.

65 Un procedimiento de administración preferido en la presente invención consiste en utilizar una dosis unitaria de gel para liberar una dosis de aproximadamente 0,3 mg de clonidina administrada de una a cuatro veces al día en la

zona dolorida afectada. Los expertos en la materia observarán que los niveles de dosis siguientes se proporcionan de forma ilustrativa, y que se pueden emplear unos niveles de dosis superiores e inferiores sin por ello alejarse de la presente invención.

5 De forma deseada, el gel tópico de clonidina de la presente invención se puede extender sobre toda la zona dolorosa afectada de un paciente para liberar unas concentraciones diana elevadas al punto dolorido y proporciona  
 10 unas concentraciones sistémicas mínimas. Esto se puede conseguir con el gel tópico variando la concentración de clonidina en el gel y variando el número de aplicaciones del gel al día para proporcionar unas cantidades terapéuticamente eficaces al mismo tiempo que minimiza la posibilidad de efectos sistémicas. El gel tópico de clonidina se puede aplicar directamente sobre la zona afectada preferentemente aplicando el gel y después extendiendo el gel sobre la piel.

15 Se realizaron dos estudios preliminares para caracterizar la farmacocinética de la aplicación del gel de clonidina. En el primer estudio, se aplicó una dosis única de 2 mg del gel de clonidina sobre la piel de unos voluntarios normotensos y se midieron las concentraciones plasmáticas de clonidina utilizando el análisis por cromatografía de gases y espectroscopia de masas que presenta un límite de cuantificación de 0,025 nanogramos/mililitro (ng/ml). Con esta dosis, todas las concentraciones plasmáticas de clonidina se encontraron por debajo de los límites de cuantificación. En el segundo estudio, se aplicó una dosis diaria de 7,5 mg de clonidina. Además de producir unas concentraciones plasmáticas medibles, la dosis de 7,5 mg de clonidina al día produjo unos efectos adversos, de modo que los voluntarios abandonaron prematuramente debido a unos efectos adversos intolerables después de siete días. Después del abandono del tratamiento las concentraciones plasmáticas de clonidina tienen una vida media calculada de 39-80 horas que sugieren una absorción prolongada de los sitios de unión tisulares en la sangre.

20 Se realizó un tercer estudio farmacocinético descrito en el ejemplo 2 a continuación, el cual compara las dosis diarias tópicos de 3 mg y 6 mg de clonidina y se encontró que las concentraciones plasmáticas medias no eran superiores a aproximadamente 0,2 nanogramos/ml como se muestra en la figura 1 y no se observaron efectos adversos.

25 Se ha observado que las aplicaciones tópicas del gel de clonidina presenta una eficacia analgésica particular en dos síndromes de dolor neuropático periférico mantenido por vía simpática; neuralgia posherpética y la neuropatía diabética dolorosa. Los ensayos piloto en pacientes con estos síndromes dolorosos mostraron que el alivio eficaz del dolor se produce con un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 5 mg de clonidina. Aunque las dosis de clonidina superiores a cinco mg al día producen asimismo un efecto analgésico, no se observa un incremento beneficioso aparente en la analgesia cuando se utilizan dosis superiores pero la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos sistémicos relacionados con la clonidina aumentaron.

30 Se ha observado que la formulación tópica de gel de clonidina que contiene de 0,05 a 0,1 por ciento en peso de clonidina aplicada sobre la piel de las extremidades inferiores, como el piel o la zona de la pierna una vez hasta tres veces al día proporciona unas concentraciones plasmáticas sistémicas de clonidina inferiores o en el límite inferior de los límites requeridos para la terapia antihipertensiva. Ventajosamente, estos geles tópicos de clonidina proporcionan una cantidad de concentración de clonidina *in situ* para el alivio del dolor y proporcionan al paciente la oportunidad de aplicar las concentraciones necesarias a zonas dolorosas más grandes del cuerpo, por ejemplo: ambos pies en los pacientes con neuropatía diabética, pies, pantorrillas y manos/dedos en el paciente diabético o áreas más grandes del tórax o la espalda en los pacientes de neuralgia posherpética.

45 Los ejemplos siguientes ilustran más la presente invención.

**Ejemplo 1**

50 Se preparó un lote de un kilogramo (Kg) de gel que presenta la fórmula siguiente:

<u>Componentes</u>	<u>% (p/p)</u>	<u>Cantidad gramos</u>
Clorhidrato de clonidina USP	0,05	0,5
Alcohol benzílico NF	1	10
55 Carbómero <sup>1</sup>	0,5	5
Hidróxido sódico NF (10% en agua) hasta pH 8	c.s	c.s
Agua purificada USP hasta 100%	c.s	c.s hasta 1 kg

60 <sup>1</sup> Carbopol 980 NF, B.F Goodrich Corporation

65 Se preparó una solución acuosa de clonidina en aproximadamente 80% del contenido total de agua con agitación vigorosa utilizando un agitador de tipo propelente (mezclador Lightnin) durante aproximadamente cinco minutos o hasta su homogeneización. Mientras se mantiene un vórtex de agitación, se tamiza el carbómero sobre el vórtex de la solución acuosa de clonidina y se disuelven con una agitación vigorosa continuada hasta que se obtiene una

dispersión líquida, turbia, homogénea. Se añadió el alcohol benzílico a la dispersión líquida y se mantuvo la agitación durante por lo menos diez minutos.

5 El pH de la mezcla se midió y después se ajustó y después de gelificó mediante la adición de hidróxido sódico acuoso y se mezcló durante aproximadamente 15-30 minutos. Para esta etapa del procedimiento, la dispersión se agitó con un agitador de pala (mezclador Hobart). El pH y el contenido en agua se ajustaron según necesidad para el producto en gel final.

10 Durante el tratamiento, el valor de pH puede estar comprendido en el intervalo de aproximadamente 7,8 a aproximadamente 8,2, y si es necesario, se puede añadir ácido clorhídrico acuoso NF (10%) hasta ajustar el pH hasta 8.

El mismo procedimiento se puede utilizar para preparar un gel tópico que presente clonidina al 0,1%.

## 15 **Ejemplo 2**

Se realizó un estudio farmacocinético para comparar la absorción y otras características farmacocinéticas después de las aplicaciones tópicas de las dosis diarias de 3 mg y 6 mg de clonidina que utiliza un gel tópico que contiene clorhidrato de clonidina al 0,1 por ciento en peso. El estudio mimetiza la utilización real del gel tópico de clonidina por un paciente con neuropatía diabética dolorosa en pies y piernas. Para este estudio, se seleccionaron ocho adultos voluntarios normales (es decir, sin dolor), sin embargo, sin resultados de eficacia que cumplen los criterios de inclusión siguientes.

### 25 Criterios de inclusión

1. 18 años de edad o mayor.
2. Presión sanguínea sistólica entre 100 y 140 mm Hg; presión sanguínea diastólica entre 60 y 90 mm Hg, pulso superior a 50 latidos por minuto (lpm).
3. Consentimiento notificado por escrito que se proporciona durante el proceso de cribado.
- 30 4. Abstención de tomar cafeína durante los días de toma de muestras de sangre (último día de cada tratamiento)

Los excluidos del estudio fueron adultos que cumplen los criterios de exclusión siguientes:

### 35 Criterios de exclusión

1. Alergia conocida o hipersensibilidad a la clonidina.
2. Presencia de integridad alterada de la piel que comprende de manera no limitativa, heridas de la piel, abrasiones de la piel o un estado patológicos que afecta la integridad dérmica o la estructura en unos puntos de aplicación designados.
- 40 3. Sospecha de embarazo o embarazo confirmado.
4. Resultados anómalos durante los análisis clínicos durante el cribado (hematología, bioquímica sanguínea y análisis de orina)
5. Administración de cualquier medicación por alguna vía durante la semana de inicio del estudio (a los sujetos que toman anticonceptivos orales se les permitió seguir con esta medicación), o se restringió todavía más la
- 45 administración de productos tópicos que comprenden de manera no limitativa cremas, ungüentos, lociones y geles a la zona de aplicación designada durante los dos días anteriores a la entrada en el estudio.
6. Historia o presencia de unas patologías médicas graves.
7. Participación en otro estudio de fármacos en fase de investigación o la utilización de otro producto que contiene clonidina durante el último mes.
- 50 8. Fumador o historial de drogas ilegales.
9. Anemia de cualquier etiología.

El estudio se diseñó como un ensayo ciego aleatorio cruzado en el que se comparan dos niveles de dosis de clonidina (3 mg y 6 mg al día) para evaluar si la saturación tisular está relacionada con la dosis si se asume que la clonidina tópica forma un reservorio en unos sitios de unión no específicos dentro de la piel. El régimen comprendía los seis periodos de estudio clínico siguientes:

60 (1) Periodo de cribado: se midieron las constantes vitales iniciales (presión sanguínea, pulso, temperatura) por la mañana.

(2) Periodo de aplicación de clonidina tópica durante los primeros catorce días (días 1 a 14 del estudio). En el día 1 del estudio de la aplicación del gel tópico de clonidina, se midieron las constantes vitales por la mañana y las muestras de sangre se tomaron tanto por la mañana como por la tarde para determinar la concentración plasmática de clonidina por análisis de cromatografía de gases/espectrometría de masa, que presenta una sensibilidad a la clonidina de 0,025 ng/ml. En los días 2-13 de aplicación de gel tópico de clonidina, se midieron las constantes vitales y se tomaron las muestras de sangre sólo por la mañana. Durante el día 14, sólo se aplicó la dosis de la mañana del



gel tópico de clonidina y se midieron las constantes vitales y se tomaron las muestras de sangre por la mañana. Las muestras de sangre también se tomaron después de 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la aplicación de esta última dosis.

5 (3) Periodo de muestreo de la sangre los primeros siete días (días 15-21 del estudio). Se midieron las constantes vitales y se tomaron las muestras sanguíneas por la mañana.

(4) Una semana, periodo de limpieza sin tratamiento (días 22-28 del estudio). No se realizó ningún estudio clínico ni ningún tratamiento.

10 (5) Segundo periodo de catorce días de aplicación tópica de clonidina con muestreo sanguíneo (días 29-42 del estudio.) Se repitió el procedimiento clínico del periodo de estudio (3).

15 (6) Segundo periodo de siete días de muestreo sanguíneo (días 43-49 del estudio.) Se repitió el procedimiento clínico del periodo de estudio (2).

20 La mitad de la población aleatorizada inició la secuencia de tratamiento con una dosis de 3 mg/día durante el periodo de estudio (2) y se siguió a continuación con una secuencia cruzada de la dosis de 6 mg/día durante el periodo de estudio (5). La otra mitad de la población inició el tratamiento primero con la dosis de 6 mg/día durante el periodo de estudio (2) y después siguieron con la secuencia cruzada de la dosis de 3 mg/día durante el periodo de estudio (5). Se utilizó el protocolo siguiente para la aplicación tópica de clonidina.

25 Dosis de clonidina de tres mg/día: Se aplicó tópicamente una dosis de un mg de gel de clonidina sobre el área seleccionada de la piel en la parte inferior de la pierna derecha tres veces al día para una aplicación total de tres mg de clonidina al día sobre la misma área de la piel designada para un periodo de 14 días consecutivos, durante el periodo de estudio (2) o bien el periodo de estudio (5),

30 Dosis de clonidina de seis mg/día: Se aplicó tópicamente una dosis de un mg de gel de clonidina sobre el área seleccionada de la piel en la pierna derecha tres veces al día y se aplicó un mg de gel de clonidina sobre la misma área seleccionada correspondiente en la pierna derecha tres veces al día para una administración total de 6 mg de clonidina al día durante 14 días consecutivos, durante el periodo de estudio (2) o bien el periodo de estudio (5),

35 El gel se aplicó y se friccionó sobre la piel. Se dejó el sitio de aplicación seco al tacto después de la aplicación del gel antes de que la ropa esté en contacto con la piel.

40 Se suministraron a cada uno de los voluntarios unos tubos individuales de gel tópico con clonidina al 0,1% en peso. De estos tubos, las dosis diarias totales se dividieron en tres porciones y se aplicaron tres veces al día aproximadamente cada ocho horas. El equipo investigador clínico midió, distribuyó y observó la aplicación de las dosis de la mañana y la tarde y los voluntarios midieron y aplicaron la dosis antes de acostarse.

45 La cantidad real de gel aplicado para una dosis total de 3 mg clonidina/día se encontró que presentaba un valor medio de aproximadamente 3,1 mg/día y para una dosis total de 6 mg de clonidina/día se encontró que correspondía a un valor medio de aproximadamente 6,2 mg/día.

50 Las concentraciones plasmáticas sistémicas observadas con las aplicaciones tópicas de 3 mg y 6 mg de clonidina al día se representan en la figura 1. Los datos presentados en la figura 1 muestran una concentración plasmática media máxima de aproximadamente 0,2 nanogramos/ml para la dosis de 6 mg/día y aproximadamente 0,05 nanogramos/ml para la dosis de 3 mg/día. Estas concentraciones plasmáticas se encuentran en el límite o por debajo del intervalo considerado como umbral terapéutico antihipertensivo de 0,2 o 0,3 nanogramos/ml. No se han observado efectos adversos en los ocho voluntarios a los que se aplicó la formulación del 0,1% a las dosis de 3 mg o 6 mg al día durante 14 días consecutivos.

### Ejemplo 3

55 Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos para determinar las concentraciones sanguíneas a partir de la aplicación tópica así como la efectividad terapéutica en los pacientes con síndromes de dolor neuropático periférico mantenido por vía simpática.

60 Se seleccionaron unos pacientes que padecen un dolor neuropático mantenido por vía periférica para dos ensayos clínicos, estudio A y estudio B, realizados para determinar la eficacia terapéutica de un gel que contiene clonidina al 0,1 por ciento en peso de clorhidrato de clonidina. En el estudio A, también se determinó la concentración sanguínea sistémica de clonidina después de la administración tópica.

65 En el estudio A, se seleccionaron nueve pacientes que padecían neuropatía diabética dolorosa bilateral de las extremidades inferiores. En el estudio B, se seleccionaron nueve pacientes que padecían neuralgia posherpética en áreas bastante irregulares del tronco.

5 La intensidad del dolor neuropático existente se evaluó subjetivamente según una escala numérica gráfica del dolor (NGPS) comprendida entre cero (0) = “sin dolor” y 10 = “el dolor más fuerte posible”. El alivio del dolor también se graduó subjetivamente en una escala análoga de alivio del dolor comprendida entre -1 = más dolor; cero (0) = sin cambio; 1 = un poco de alivio; 2 = alivio moderado; y 3 = alivio completo. Se evaluó un nivel basal del valor de NGPS antes de iniciar el ensayo, y se evaluaron tanto el valor de NGPS como las escalas de alivio del dolor cada semana de aplicación tópica después del ensayo del gel tópico de clonidina.

10 Cada tratamiento ocupó un periodo de siete días. El gel de clonidina fue aplicado por el paciente sobre la zona dolorosa afectada del cuerpo y se friccionó sobre la piel. Se aplicó suficiente gel tópico para proporcionar una dosis unitaria predeterminada de clonidina y una cantidad total de miligramos (mg) de dosis de lonidina/día. La cantidad de dosis de clonidina/día se incrementó semanalmente aumentando el número de aplicaciones al día como se describe en el protocolo siguiente.

15 Estudio A

Semana 1: Se aplicó gel suficiente para proporcionar una cantidad de dosis unitaria de aproximadamente 0,625 mg de clonidina por pie, dos veces al día para una dosis diaria total de 2,5 mg de clonidina.

20 Semana 2: Se aplicó gel suficiente para proporcionar una cantidad de dosis unitaria de aproximadamente 0,625 mg de clonidina por pie, tres veces al día, separados por intervalos de aproximadamente 8 horas, para proporcionar una dosis diaria total de 3,75 mg de clonidina.

25 Semana 3: Se aplicó gel suficiente para proporcionar una cantidad de dosis unitaria de aproximadamente 0,625 mg de clonidina por pie, cuatro veces al día, separados por intervalos de aproximadamente 6 horas, para proporcionar una dosis diaria total de 5 mg de clonidina.

30 Para el estudio B, se repitió el protocolo del estudio A, excepto que cada dosis unitaria aplicada fue de 0,5 mg de clonidina para una dosis diaria total de clonidina durante la semana 1 fue de 1 mg, durante la semana 2 fue de 1,5 mg; y durante la semana 3 fue de 2 mg.

Los datos individuales y de las media de NGPS y los resultados de alivio del dolor para el estudio A y el estudio B, respectivamente, se representan en las tablas 1 y 2 siguientes.

35 **Tabla 1 – ESTUDIO A**

Datos de resultados de neuropatía diabética dolorosa (dosificación en mg de clonidina /día) gel de clonidina al 0,1%

Paciente	NGPS basal	NGPS 2,5 mg	NGPS 3,75	NGPS 5 mg	Alivio del dolor 2,5 mg	Alivio del dolor 3,75 mg	Alivio del dolor 5 mg
1	10	6	3	2	2	1	2
2	10	5	5	8	1	0	2
3	8	1	0	0	2	2	2
4	5	3	7	5	1	-1	1
5	10	5	8	5	0	0	0
6	8	5	4	4	1	1	1
7	8	6	5	0	2	1	2
8	7	8	7	DC	0	1	DC
9	4	6	1	1	1	2	2
Media	7,8	4,1	4,4	3,1	1,1	0,8	1,5

40 NGPS (Escala gráfica numérica del dolor) las escalas están comprendidas entre 0 “sin dolor” y 10, “dolor lo más fuerte que puede ser”.

Las escalas de alivio del dolor están comprendidas entre -1, más dolor; 0, sin cambio; 1, un poco de alivio; 2, alivio moderado; y 3, alivio completo.

DC = discontinuado.

Ocho de los nueve pacientes con una neuropatía diabética dolorosa bilateral de las extremidades inferiores, describió unas escalas de dolor inferiores o unas escalas de alivio de dolor superiores. La concentración sanguínea de clonidina fue inferior al límite de detección (0,025 ng/ml) en todos excepto dos de las 38 muestras sanguíneas.

5

**Tabla 2 – ESTUDIO B**

Datos de resultados de neuralgia posherpética (dosificación en mg de clonidina /día) gel de clonidina al 0,1%

10

Paciente	NGPS basal	NGPS 1 mg	NGPS 1,5 mg	NGPS 2 mg	Alivio del dolor 1,0 mg	Alivio del dolor 1,5 mg	Alivio del dolor 2 mg
1	4	2	1	1	2	2	2
2	7	7	7	6	0	1	1
3	8	5	3	3	0	1	1
4	3	2	2	2	1	1	1
5	3	3	3	4	0	0	1
6	7	7	5	4	0	1	2
7	3	2	2	2	1	1	2
8	7	4	5	10	1	1	1
9	6	6	4	3	1	1	1
Media	5,3	4,2	3,5	3,9	0,7	1,0	1,3

NGPS (Escala gráfica numérica del dolor) las escalas están comprendidas entre 0 “sin dolor” y 10, “dolor lo más fuerte que puede ser”.

Las escalas de alivio del dolor están comprendidas entre -1, más dolor; 0, sin cambio; 1, un poco de alivio; 2, alivio moderado; y 3, alivio completo.

15

Siete de los nueve pacientes informaron de unas escalas del dolor más bajas. Todos los pacientes informaron por lo menos “un poco de alivio” con la dosis de 2 mg/dosis diaria.

Los datos muestran que 15 de los 18 pacientes (83%) se consideraron respondedores a la clonidina. Más significativamente, el dolor neuropático que experimentan estos pacientes no había respondido a intervenciones anteriores.

20

#### Ejemplo 4

25

Se repitió el procedimiento del ensayo clínico del ejemplo 3 (Estudio A), a excepción de que se seleccionaron diez pacientes que padecían una neuropatía diabética dolorosa bilateral en las extremidades inferiores y el periodo de tratamiento se incrementó a dos semanas. Se llevó a cabo el ensayo de seis semanas (Estudio C) que utiliza un gel de clonidina del ejemplo 1 que contiene 0,05 por ciento en peso de clorhidrato de clonidina. Los pacientes aplicaron un gel tópico suficiente a la zona afectada para proporcionar una cantidad de dosis predeterminada de clonidina y la cantidad total en mg de dosis de clonidina/día se incrementó cada dos semanas cambiando el número de aplicaciones como se describe en el protocolo siguiente.

30

Semanas 1 y 2: Se aplicó dos veces al día gel suficiente para proporcionar una dosis de aproximadamente 0,31 mg de clonidina por pie para proporcionar una dosis diaria total de 1,25 mg de clonidina.

35

Semanas 3 y 4: Se aplicó tres veces al día gel suficiente para proporcionar una dosis de aproximadamente 0,31 mg de clonidina por pie a unos intervalos de aproximadamente ocho horas para proporcionar una dosis diaria total de 1,875 mg de clonidina.

40

Semanas 5 y 6: Se aplicó cuatro veces al día gel suficiente para proporcionar una dosis de aproximadamente 0,31 mg de clonidina por pie a unos intervalos de aproximadamente seis horas para proporcionar una dosis diaria total de 2,5 mg de clonidina.

El NGPS medio y el individual y el resultado del alivio del dolor se presentan en la Tabla 3 siguiente.

**Tabla 3 – ESTUDIO C**

5

Datos de resultados de neuropatía diabética dolorosa  
(dosificación en mg de clonidina /día)  
gel de clonidina al 0,05 %

Paciente	NGPS basal	NGPS 1,25 mg	NGPS 1,875 mg	NGPS 2,5 mg	Alivio del dolor 1,25 mg	Alivio del dolor 1,875 mg	Alivio del dolor 2,5 mg
1	5	5	3	3	1	2	2
2	6	4	2	4	1	2	2
3	6,5	7	6	6	2	2	2
4	5	5	3	2	1	2	2
5	4	3,5	2	1	2	2	2
6	6	5	5,5	4,5	1	1	2
7	4	1,5	1	2	2	2	2
8	8	5	5	0	2	2	3
9	8	7	7	0	2	2	3
10	3	1	3	0	2	2	3
Media	5,5	4,4	3,75	2,2	1,6	1,9	2,3

10

NGPS (Escala gráfica numérica del dolor) las escalas están comprendidas entre 0, "sin dolor" hasta 10, "el dolor más fuerte posible".

Las escalas de alivio del dolor están comprendidas entre -1, más dolor; 0, sin cambio; 1, un poco de alivio; 2, alivio moderado; y 3, alivio completo.

15

Los diez pacientes con neuropatía diabética dolorosa, bilateral en las extremidades inferiores disminuyeron las escalas de dolor e incrementaron las escalas de alivio.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Gel acuoso tópico adecuado para el alivio del síndrome de dolor neuropático periférico mantenido por vía simpática y que está constituido por clonidina, agua, una cantidad gelificante en agua de un agente gelificante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un adyuvante humectante de la piel, un agente que ajusta el pH, conservante(s) y/o anestésico tópico, presentando el agente acuoso tópico un valor de pH fisiológicamente tolerable en el que la clonidina está presente en una cantidad en el intervalo de 0,01 a 0,25 por ciento en peso, basado en el peso del gel.
- 10 2. Gel acuoso tópico según la reivindicación 1, en el que la clonidina está presente en una cantidad en el intervalo de 0,01 a 0,075 por ciento en peso, basado en el peso del gel.
3. Gel acuoso tópico según la reivindicación 1, en el que el valor de pH del gel se encuentra en el intervalo de 4 a 9.
- 15 4. Gel acuoso tópico según la reivindicación 1, en el que el valor de pH del gel se encuentra en el intervalo de 6 a 8,5.
5. Gel acuoso tópico según la reivindicación 1, en el que el valor de pH del gel es de aproximadamente 8.
- 20 6. Gel acuoso tópico según la reivindicación 1 que incluye además un conservante.
7. Gel acuoso tópico según la reivindicación 6, en el que el conservante es el alcohol bencílico.
8. Gel acuoso tópico según la reivindicación 6, en el que el conservante es un compuesto parabeno.
- 25 9. Gel acuoso tópico según la reivindicación 6, en el que el conservante es el fenoxietanol.
10. Gel acuoso tópico según la reivindicación 1 que incluye además un anestésico tópico.
- 30 11. Gel acuoso tópico según la reivindicación 10, en el que el anestésico tópico es la lidocaína.
12. Gel acuoso tópico según la reivindicación 1, en el que el agente gelificante es un carbómero.
- 35 13. Gel acuoso tópico según la reivindicación 12 que incluye además poliacrilato de glicerina como una porción menor del agente gelificante.
14. Gel acuoso tópico según la reivindicación 1, en el que el agente gelificante es el poliacrilato de glicerina.
- 40 15. Gel acuoso tópico según la reivindicación 1 que incluye además un adyuvante humectante de la piel seleccionado de entre el grupo constituido por alcoholes polihídricos y poligliceroles.
16. Gel acuoso tópico según la reivindicación 1, en el que por lo menos parte de la clonidina está presente como clorhidrato de clonidina.
- 45 17. Gel acuoso tópico según la reivindicación 1, en el que la clonidina está presente tanto como clorhidrato de clonidina como clonidina base libre.
- 50 18. Utilización de la clonidina y de una cantidad gelificante en agua de un agente gelificante farmacéuticamente aceptable para la preparación de un gel acuoso que presenta un valor de pH fisiológicamente tolerable para el alivio de los síndromes de dolor neuropático periférico mantenido por la vía simpática, en la que la clonidina está presente en el gel acuoso en una cantidad en el intervalo de 0,01 a 0,25 por ciento en peso, basado en el peso del gel, y el gel acuoso se aplica tópicamente en una cantidad que alivia el dolor en la zona afectada de un paciente que padece este dolor, y el gel acuoso está constituido por clonidina, agua, una cantidad gelificante en agua de un agente gelificante farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un adyuvante humectante de la piel, un agente que ajusta el pH, conservante(s) y/o un anestésico tópico.
- 55 19. Utilización según la reivindicación 18, en la que el gel acuoso se aplica por lo menos una vez al día.
- 60 20. Utilización según la reivindicación 18, en la que el gel acuoso se aplica de dos a cuatro veces al día.
21. Utilización según la reivindicación 18, en la que la cantidad aplicada de clonidina se encuentra en el intervalo de 0,1 miligramos al día a 6 miligramos al día.
- 65 22. Utilización según la reivindicación 18, en la que después de la aplicación sobre la zona afectada el gel acuoso es friccionado.

23. Utilización según la reivindicación 18, en la que la cantidad de gel acuoso aplicada es suficiente para producir una concentración en plasma sanguíneo de clonidina no superior a aproximadamente 0,2 nanogramos por mililitro.

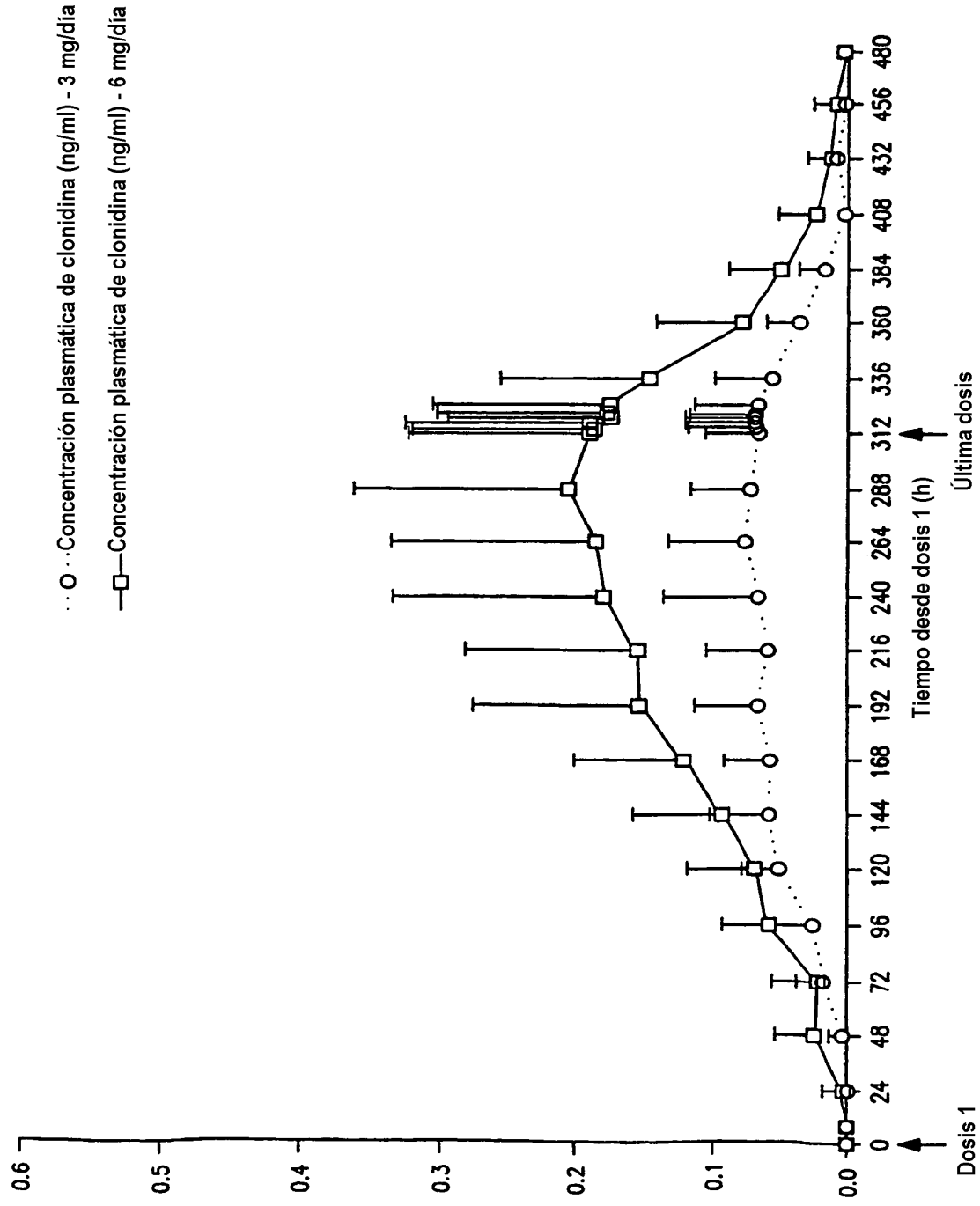


FIG. I