

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 045**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

A61P 23/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2004 E 04750050 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 1610742**

54 Título: **Usos y composiciones para administración de capsaicina**

30 Prioridad:

10.04.2003 US 462040 P

10.04.2003 US 462457 P

29.08.2003 US 499062 P

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

04.05.2015

73 Titular/es:

VANDERBILT ROYALTY SUB L.P. (100.0%)

300 Atlantic Street, Suite 600

Stamford, CT 06901, US

72 Inventor/es:

MUHAMMAD, NAWEED;

JAMIESON, GENE;

BLEY, KEITH y

CHANDA, SANJAY

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 535 045 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

Usos y composiciones para administración de capsaicina

Campo de la invención

5 La invención se refiere a composiciones y métodos para reducir la densidad de fibras nerviosas sensoriales en tejido y a la mejora de las afecciones sensibles a capsaicina, y encuentra aplicación en el campo de la medicina.

Antecedentes

10 El receptor de potencial transitorio vainilloide 1 (TRPV1) es un canal catiónico regulado por ligando sensible a capsaicina expresado selectivamente en fibras nerviosas periféricas pequeñas no mielinadas (nociceptores cutáneos). Véanse Caterina y Julius, 2001, "The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway," *Annu. Rev. Neurosci.* 24: 487-517 y Montell *et al.*, 2002, "A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels," *Mol. Cell.* 9: 229-31. Cuando el TRPV1 se activa por agonistas tales como capsaicina y otros factores tales como calor y acidosis, el calcio entra en la célula y se inician las señales de dolor. Después de enfermedad o lesión, los nociceptores cutáneos pueden volverse persistentemente hiperactivos, transmitiendo espontáneamente señales de dolor excesivo a la médula espinal en ausencia de estímulos dolorosos y dando como resultado diversos tipos de dolor crónico. Cuando el TRPV1 se activa continuamente por una exposición prolongada a un agonista (p.ej., capsaicina), entra excesivo calcio en la fibra nerviosa, iniciando procesos que dan como resultado una disfunción de la función nociceptora a largo plazo aunque reversible. Se cree que este es el mecanismo mediante el cual la aplicación de capsaicina proporciona remisión del dolor.

20 La capsaicina puede ser eficaz para la mejora de afecciones o enfermedades distintas del dolor, también. Por ejemplo, la capsaicina actúa como agente antiinflamatorio, contrairritante, antiprurítico, antipsoriásico y antipruriginoso (para revisión, véase Szallasi y Blumberg, 1999, "Vanilloid (Capsaicin) Receptors and Mechanisms", *Pharm. Revs.*, 51: 159-211). Además, se ha reseñado que la capsaicina causa apoptosis y/o inhibe la proliferación de células cancerosas malignas (para revisión, véase Surh, 2002, "More Than Spice: Capsaicin in Hot Chili Peppers Makes Tumor Cells Commit Suicide," *J. Nat. Cancer Inst.*, 94: 1263-65) y reduce los pólipos senonasaes (Baudoin *et al.*, 2000, "Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps" *Acta Otolaryngol.* 120: 307-11).

30 Las cremas de capsaicina a baja concentración se han usado durante años para tratar neuropatías dolorosas y dolor musculoesquelético, pero su uso está limitado debido a que son dolorosas e inconvenientes para aplicar, requiriendo normalmente aplicaciones diarias múltiples para una remisión solo moderada. Recientemente, se ha desarrollado un parche de capsaicina a alta concentración (NGX-4010; NeurogesX, Inc.) que se cree que proporciona una remisión eficaz y mantenida del dolor. El documento US 5665378 se refiere a una formulación terapéutica transdérmica que comprende capsaicina, un antiinflamatorio no esteroideo y pamabrom. El documento US 5654337 se refiere a una composición útil en el suministro de agentes farmacéuticamente activos a través de la piel.

La presente invención proporciona métodos y composiciones adicionales para la administración de capsaicina y otros agonistas de TRPV1.

Breve resumen de la invención

40 La invención se refiere a composiciones para la administración de capsaicina a individuos necesitados de tratamiento. En consecuencia, la presente invención proporciona el uso de capsaicina y un sistema disolvente en la fabricación de una disolución líquida para tratar una afección sensible a capsaicina en un sujeto mediante la administración no oclusiva o no adherente de dicha formulación líquida, en el que dicho sistema disolvente contiene dos, tres, cuatro, cinco, o más de cinco potenciadores de la penetración, en el que los potenciadores de la penetración comprenden: (a) alcohol oleico y propilenglicol, (b) n-hexano y ácido metilnonenoico o (c) mentona y metanol, en el que dicha disolución líquida suministra al menos 3 nmol de capsaicina a un área de 1 cm² de piel en 15 minutos medido en un ensayo de absorción de piel de ratón, y en el que la afección sensible a capsaicina es dolor neuropático, dolor producido por etiologías nociceptiva y neuropática mixtas, hiperalgesia inflamatoria, vulvodinia, cistitis intersticial, vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática, rinitis, hipersensibilidad rectal, glosodinia, mucositis oral, herpes, hipertrofia prostática, dermatitis, pruritis, picor, acúfenos, psoriasis, verrugas, cánceres de piel, cefaleas o arrugas.

50 Se describen en la presente memoria métodos de reducción de la densidad de fibras nerviosas nociceptivas funcionales en una región seleccionada de un sujeto mediante la puesta en contacto de la región con una composición que contiene capsaicina y un sistema disolvente mediante dos o más potenciadores de la penetración, en los que dicha composición suministra al menos 3 nmol de capsaicina a la piel medido en un ensayo de absorción de piel de ratón. La composición puede ser una composición de liberación inmediata. La puesta en contacto puede ser en condiciones no oclusivas. La puesta en contacto puede ser en condiciones no adherentes. Pueden suministrarse al menos aproximadamente 5 µl de la composición a cada cm² de la región en aproximadamente 15 minutos. Una aplicación de 15 minutos de la composición a la piel de un mamífero puede dar como resultado una reducción de la densidad de fibras nerviosas nociceptivas funcionales de al menos aproximadamente un 20 %. La

densidad de las fibras nerviosas nociceptivas funcionales puede reducirse en al menos aproximadamente un 50 %. El mamífero puede ser un ratón. El mamífero puede ser un ser humano.

5 Se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de una afección sensible a capsaicina en un sujeto mediante la administración de una composición que contiene capsaicina y al menos dos potenciadores de la penetración, en los que dicha composición suministra al menos aproximadamente 3 nmol de capsaicina a la piel medido en un ensayo de absorción de piel de ratón. La composición puede ser una composición de liberación inmediata. La administración puede ser no oclusiva y/o no adherente. La afección sensible a capsaicina es dolor neuropático, dolor producido por etiologías nociceptiva y neuropática mixtas, hiperalgesia inflamatoria, vulvodinia, 10 cistitis intersticial, vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática, rinitis, hipersensibilidad rectal, glosodinia, mucositis oral, herpes, hipertrofia prostática, dermatitis, pruritis, picor, acúfenos, psoriasis, verrugas, cánceres de piel, cefaleas o arrugas. La composición puede aplicarse a un área sobre la superficie de la piel o mucosa.

15 Se describen también en la presente memoria métodos de tratamiento de una afección sensible a capsaicina en un sujeto mediante la administración de una composición que contiene capsaicina y al menos dos potenciadores de la penetración, en los que dicha composición suministra al menos aproximadamente 3 nmol de capsaicina a la piel medido en un ensayo de absorción de piel de ratón.

La composición puede suministrar al menos aproximadamente 6 nmol de capsaicina a la piel, al menos aproximadamente 16 nmol, al menos aproximadamente 32 nmol, al menos aproximadamente 49 nmol o al menos aproximadamente 65 nmol de capsaicina a la piel en un ensayo de absorción de piel de ratón.

20 La composición puede tener un efecto prolongado menor de aproximadamente 0,25 medido en un ensayo de absorción de piel de ratón. El efecto prolongado puede ser menor de aproximadamente 0,1, menor de aproximadamente 0,02 o menor de aproximadamente 0,001.

25 La composición puede contener la capsaicina y un sistema disolvente, en la que el potenciador o potenciadores de la penetración forman al menos un 20 % (v/v) del sistema disolvente. El potenciador o potenciadores de la penetración pueden formar al menos un 50 % (v/v), al menos un 90 %, al menos un 95 % o sustancialmente todo el sistema disolvente. La composición puede comprender la capsaicina a una concentración de 0,05 (p/v) a 60 % (p/v).

30 El sistema disolvente puede contener un potenciador de la penetración que es un éter, éster, alcohol, ácido graso, éster de ácido graso, alcohol graso, poliol, terpeno o amina. El sistema disolvente puede contener un potenciador de la penetración seleccionado de 1-mentona, isosorbida de dimetilo, alcohol caprílico, alcohol láurico, alcohol oleico, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, trietilenglicol, butilenglicol, ácido valérico, ácido pelargónico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido láurico, ácido oleico, ácido isovalérico, butirato de isopropilo, hexanoato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de metilo, valerato de metilo, oleato de etilo, poloxámero, d-piperitona, ácido metilnonenoico, alcohol metilnonenílico y d-pulegona.

35 La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas. En consecuencia, la invención proporciona un sistema que comprende una disolución líquida y un dispositivo aplicador no oclusivo o no adherente, comprendiendo la disolución líquida una cantidad terapéuticamente eficaz de capsaicina y un sistema disolvente que contiene dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco potenciadores de la penetración, en el que los potenciadores de la penetración comprenden: (a) alcohol oleico y propilenglicol, (b) n-hexano y ácido metilnonenoico o (c) mentona y metanol, y en el que dicha disolución líquida suministra al menos 3 nmol de capsaicina a un área de 1 cm² de piel en 15 minutos medido en un ensayo de absorción de piel de ratón. Se describen también en la presente memoria composiciones 40 farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de capsaicina y dos o más potenciadores de la penetración, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales, en las que dicha composición suministra al menos aproximadamente 3 nmol de capsaicina a la piel medido en un ensayo de absorción de piel de ratón. La composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para administración a un sujeto. La concentración de capsaicina puede ser mayor del 0,05 % y menor del 20 %.

45 La composición que comprende capsaicina, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales, está en un sistema disolvente con dos o más potenciadores de la penetración, en la que dichos dos o más potenciadores de la penetración, tomados conjuntamente, constituyen al menos aproximadamente un 50 % (v/v) y hasta un 100 % del sistema disolvente. La composición puede contener otro agente terapéuticamente activo tal como un anestésico local.

50 La invención proporciona un sistema para tratar una afección sensible a capsaicina, conteniendo el sistema la composición o microemulsión de capsaicina y un dispositivo aplicador no oclusivo no adherente para aplicar la formulación a la piel o superficie mucosa. El dispositivo aplicador puede prellenarse con la composición. Como alternativa, la composición puede estar contenida en un recipiente separado del dispositivo. Puede proporcionarse un kit que contiene la composición o sistema y una composición limpiadora para la retirada de agonista.

55 Se describe en la presente memoria una microemulsión que contiene capsaicina, así como métodos de tratamiento que usan la microemulsión.

Se describe en la presente memoria un método para clasificar dos o más composiciones según su utilidad para el suministro terapéutico de un agonista de TRPV1 a un sujeto mediante la determinación para cada composición del efecto prolongado para una disolución consistente en la composición y el agonista de TRPV1 o un agonista de TRPV1 diferente, la comparación de los valores obtenidos para cada composición y la clasificación de las composiciones según los valores, en el que una composición con un valor inferior se clasifica como más adecuada para suministro terapéutico del agonista de TRPV1.

Se describe en la presente memoria un método para aumentar la cantidad de una molécula aplicada por vía tópica que entra en las capas epidérmica y dérmica mediante aplicación tópica de la molécula en una composición que contiene alcohol metilnonenílico o ácido metilnonenoico. En otro aspecto relacionado, una composición farmacéutica puede contener capsaicina y alcohol metilnonenílico o ácido metilnonenoico.

Se describe en la presente memoria un método de suministro de capsaicina a la epidermis y dermis subyacentes de un área de 1 cm² de piel o superficie mucosa de un mamífero mediante la puesta en contacto del área con una composición que comprende capsaicina y al menos dos potenciadores de la penetración, en el que 15 o 30 minutos después de poner en contacto se retienen al menos aproximadamente 3 nmol de capsaicina en epidermis y dermis. La densidad de fibras nerviosas nociceptivas funcionales en epidermis y dermis puede reducirse en al menos aproximadamente un 20 % cuando se mide después de la etapa de puesta en contacto.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la reducción de la densidad de fibras nerviosas en la piel (ratón atómico) después de la administración de un agonista de TRPV1.

La Figura 2 muestra la reducción de la densidad de fibras nerviosas en la vulva (de rata) después de la administración de agonistas de TRPV1. Transcutol® es dietilenglicolmonoetiléter (DGME).

La Figura 3 muestra el comportamiento ante el dolor después de la aplicación de agonista de TRPV1 a la vulva (de rata).

La Figura 4 muestra el comportamiento ante el dolor después de la aplicación de agonista de TRPV1 a la piel (dorso de pata de rata).

Descripción detallada

1. Introducción

Los presentes inventores se refieren, en parte, al descubrimiento de que la administración de agonista de TRPV1 en condiciones en que se suministra rápida y eficazmente una cantidad significativa de agonista a la piel, y se retiene en ella, proporciona sorprendentes beneficios. En particular, dicho suministro da como resultado una reducción significativa de la densidad de fibras nerviosas nociceptoras cutáneas o mucosas funcionales en un área tratada después de solo una breve exposición al agonista (véanse, p.ej., los ejemplos 1, 2 y 3 siguientes). Además, se cree que el malestar asociado por lo común al contacto con agonistas de TRPV1 tal como la capsaicina se reduce cuando el agonista se suministra rápida y eficazmente a la piel o mucosa, y se retiene en ella (véanse, p.ej., los ejemplos 4 y 5 siguientes).

Se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de afecciones sensibles a capsaicina en un sujeto mediante la administración tópica de una composición que contiene capsaicina u otro agonista de TRPV1 en condiciones en que se suministra rápida y eficazmente una cantidad significativa de agonista a la piel o mucosa, y se retiene en ella.

Puede ponerse en contacto una composición que contiene un agonista de TRPV1 según la reivindicación 1, que contiene opcionalmente un agente o agentes terapéuticamente activos adicionales y que contiene opcionalmente otros componentes como se describen a continuación, con la región diana del cuerpo del sujeto (p.ej., piel o mucosa). Por claridad, se hace referencia a veces a esta composición como la "composición administrada". El sistema disolvente puede caracterizarse porque uno o más potenciadores de la penetración forman una alta proporción del sistema disolvente.

2. Definiciones y convenciones.

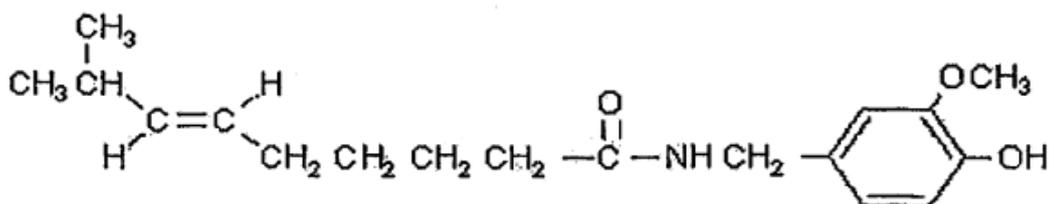
Las siguientes definiciones se proporcionan para ayudar al lector a comprender la invención. A menos que se definan de otro modo, se pretende que todos los términos de la materia, notaciones y otros términos o terminología científicos o médicos usados en la presente memoria tengan los significados entendidos comúnmente por los especialistas en los campos de la química y medicina. En algunos casos, los términos con significados entendidos comúnmente se definen en la presente memoria por claridad y/o por facilidad de referencia, y la inclusión de dichas definiciones en la presente memoria no debería considerarse necesariamente que represente una diferencia sustancial frente a la definición del término como se entiende generalmente en la materia.

- 5 “Cantidad terapéuticamente eficaz” o “dosis terapéuticamente eficaz” hace referencia a la cantidad o dosis de un agente requerida para producir un resultado clínicamente deseado tal como una respuesta biológica o química (p.ej., reducción de la densidad de fibras nerviosas nociceptoras cutáneas o mucosas funcionales en un sujeto necesitado de dicha reducción), alivio o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o afección, disminución de la extensión de una enfermedad o estado estabilizado de una enfermedad.
- 10 “Tratar” una afección o paciente hace referencia a dar los pasos para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Con fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, alivio o mejora de uno o más síntomas o disminución de la extensión de la enfermedad, retraso o freno de la progresión de la enfermedad, mejora, paliación o estabilización del estado patológico y otros resultados beneficiosos descritos a continuación.
- 15 “Sal farmacéuticamente aceptable” hace referencia a una sal ácida o básica que es toxicológicamente segura para administración a un sujeto, incluyendo sin limitación, sales de fosfato, sulfato, lactato, napsilato, mesilato, hidrocloreuro, sodio, potasio, n-metilglucamina y trometamina.
- 20 “Administración local”, “administración tópica”, “por vía tópica” y equivalentes gramaticales hacen referencia a la administración de un compuesto biológicamente activo a un área predefinida o definida del cuerpo, tal como a un área definida o limitada de la superficie de la piel, membrana mucosa, un órgano especificado, una extremidad o región especificada (p.ej., pie). La administración local o tópica, como se usa en la presente memoria, no incluye la administración por inyección subdérmica.
- 25 “Totalmente soluble” o “completamente disuelto” o “totalmente en disolución” hacen referencia a una disolución homogénea visualmente transparente sustancialmente sin partículas suspendidas o no disueltas de agentes terapéuticamente activos. Puede hacerse una determinación cuantitativa de la claridad de la disolución mediante medidas de turbidimetría, p.ej., la reducción de la transparencia de un líquido causada por la presencia de material no disuelto (véase Lawler, 1995, “Turbidimetry and Nephelometry Encyclopedia of Analytical Science”, ed. P. Worsfold, Academic Press Ltd, RU). Pueden usarse instrumentos tales como el turbidímetro modelo 2100AN o 2100N (Hach Co., Loveland, CO). Habitualmente, la turbidez de una composición que contiene un agente terapéuticamente activo es menor de aproximadamente 10 UTN (unidad de turbidez nefelométrica), más habitualmente menor de aproximadamente 5 UTN o menor de aproximadamente 3 UTN.
- 30 “Estrato córneo” hace referencia a la capa externa de la piel que es la capa de barrera principal. El estrato córneo crea la barrera limitante de la velocidad para la difusión de un agente activo a través de la piel.
- “Potenciador de la penetración” hace referencia a un agente que mejora la velocidad de transporte percutáneo de un agente activo a través de la piel para el uso y suministro de agentes activos a organismos tales como mamíferos.
- Un “individuo” o “sujeto” es un vertebrado, preferiblemente un mamífero y a menudo un ser humano. Los mamíferos incluyen, pero sin limitación, seres humanos, primates no humanos, animales de modelo experimental (p.ej. ratones y ratas), animales agrícolamente importantes y mascotas.
- 35 Como se usa en la presente memoria, fabricado o formulado “según las normas de las BPF”, cuando se hace referencia a una composición farmacéutica, significa que la composición está totalmente conforme con todas las normas de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de la Dirección General de Fármacos y Alimentos (FDA) de EE.UU.
- 40 “Funcionalidad de fibras nerviosas (FFN)” es una medida de la inactivación funcional o estructural de fibras nerviosas sensoriales nociceptivas (que expresan TRPV1). Un cambio en la FFN puede expresarse como un cambio en la densidad de las fibras nerviosas funcionales identificado por inmunotinción y morfología, como se describe a continuación. Como alternativa, un cambio en la FFN puede expresarse como un cambio en la sensibilidad de la fibra nerviosa (p.ej., ante cambios de temperatura).
- 45 Como se usan en la presente memoria, los términos “suministro”, “suministrar” y equivalentes gramaticales (p.ej., como en “suministro de agonista a epidermis y dermis”) hacen referencia a adoptar medidas que den como resultado la transferencia de un agente (p.ej., agonista de TRPV1) a un tejido diana (p.ej., epidermis y dermis). Por ejemplo, la capsaicina puede suministrarse a la dermis aplicando una composición que contiene capsaicina de la invención a la superficie intacta de la piel que recubre la dermis.
- 50 Como se usa en la presente memoria, el término “retenido” (p.ej., como en “agonista retenido en la piel”) hace referencia a la cantidad de agente encontrado en un tejido especificado (p.ej., epidermis y dermis) en un punto temporal especificado (p.ej., 15 minutos después de la aplicación de una composición que contiene agonista).
- 55 Se usan en la descripción siguiente las siguientes convenciones y abreviaturas: A menos que se indique otra cosa, las temperaturas están en grados centígrados y todas las medidas se hacen a 100 kPa y a una temperatura de 23 a 32 °C. Las abreviaturas usadas en esta divulgación incluyen “μl,” (microlitro); “ml” (mililitro); “nmol” (nanomol); “PP” (potenciador de la penetración); “ATA” (agente terapéuticamente activo); peso/volumen (p/v); volumen/volumen (v/v). Las referencias a un tiempo especificado después de la administración de una composición que contiene agonista

de TRPV1 (p.ej., "15 minutos") hacen referencia al tiempo a partir del primer contacto inicial de la composición con el sujeto (p.ej., el momento de aplicación). Si no se especifica otra cosa o resulta evidente por el contexto, los ensayos pueden realizarse 15 o 30 minutos después de administrar una composición, y normalizarse los valores a la administración a 1 cm² de área.

5 3. Agonistas de TRPV1

Los agonistas de TRPV1 incluyen capsaicina, análogos y derivados de capsaicina y otros compuestos de bajo peso molecular (concretamente, PM < 1000) que agonizan el TRPV1. La capsaicina puede considerarse el agonista de TRPV1 prototípico. La capsaicina (también llamada 8-metil-*N*-vanillil-trans-6-nonenamida; (6*E*)-*N*-[(4-hidroxi-3-metoxifenil) metil]-8-metil-6-enamida; *N*-[(4-hidroxi-3-metoxifenil) metil]-8-metil-(6*E*)-6-nonenamida; *N*-(3-metoxi-4-hidroxibencil)-8-metilnon-trans-6-enamida; (E)-*N*-[(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]-8-metil-6-nonenamida) tiene la siguiente estructura química:



Además de la capsaicina, son útiles una variedad de análogos y derivados de capsaicina y otros agonistas de TRPV1. Los vainilloides, tales como capsaicinoides, son un ejemplo de agonistas de TRPV1 útiles. Los vainilloides ejemplares incluyen *N*-vanillilalcanodienamidas, *N*-vanillilalcanodienilos, *N*-vanillil-cis-alquenamidas monoin saturadas, capsaicina, dihidrocapsaicina, norhidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina y homodihidrocapsaicina.

Un agonista de TRPV1 puede ser un compuesto que carece de la función vainillilo, tal como piperina o un sesquiterpeno dialdehídico (por ejemplo, warburganal, poligodial o isoveleral). Puede ser un agonista de TRPV1 un triprenilfenol tal como escutigeral. Se describen agonistas de TRPV1 ejemplares adicionales en las patentes de EE.UU. nº 4.599.342, 5.962.532, 5.762.963, 5.221.692, 4.313.958, 4.532.139, 4.544.668, 4.564.633, 4.544.669, 4.493.848, 4.532.139, 4.564.633 y 4.544.668 y la publicación PCT WO 00/50387. Otros agonistas de TRPV1 útiles incluyen gingeroles, piperinas y shogaoles farmacológicamente activos, y más específicamente guayacol, eugenol, zingerona, civamida, nonivamida, nuvanilo, olvanilo, NE-19550, NE-21610 y NE-28345 (véanse Dray *et al.*, 1990, Eur. J. Pharmacol. 181: 289-93 y Brand *et al.*, 1990, Agents Actions 31: 329-40), resiniferatoxina, análogos de resiniferatoxina y derivados de resiniferatoxina (p.ej., tiniatoxina). Puede usarse cualquier isómero geométrico o estereoisómero activo de los agonistas anteriores.

Son otros agonistas de TRPV1 vainilloides que tienen restos de unión al receptor TRPV1 tales como bencilamina monofenólica monosustituida amidada con una sustitución alifática ciclada normal o ramificada. Pueden identificarse fácilmente aún otros agonistas de TRPV1 útiles usando metodología estándar, tal como la descrita en la publicación de patente de EE.UU. US20030104085. Los ensayos útiles para la identificación de agonistas de TRPV1 incluyen, sin limitación, ensayos de unión a receptor, valoraciones funcionales de la estimulación del flujo de entrada de calcio o del potencial de membrana en células que expresan el receptor TRPV1, ensayos de la capacidad de inducir la muerte celular en dichas células (p.ej., eliminación selectiva de las neuronas de fibras C) y otros ensayos conocidos en la materia.

Pueden usarse también mezclas de agonistas y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Véanse Szallasi y Blumberg, 1999, Pharmacological Reviews 51: 159-211, patente de EE.UU. nº 5.879.696 y las referencias en los mismos.

4. Suministro rápido y en alta cantidad de agonistas de TRPV1

La presente invención se refiere, en parte, al descubrimiento de que la administración de un agonista de TRPV1 en condiciones en que se suministra rápidamente una cantidad significativa de agonista a la piel, y preferiblemente se retiene en ella, proporciona sorprendentes beneficios.

En un aspecto, la invención se refiere a métodos para tratar una afección sensible a capsaicina mediante la administración de una disolución líquida que contiene capsaicina y un sistema disolvente que contiene dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco potenciadores de la penetración, en los que los potenciadores de la penetración comprenden: (a) alcohol oleico y propilenglicol, (b) *n*-hexano y ácido metilnonenoico o (c) mentona y metanol, y en los que la afección sensible a capsaicina es dolor neuropático, dolor producido por etiologías nociceptiva y neuropática mixtas, hiperalgesia inflamatoria, vulvodinia, cistitis intersticial, vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática,

rinitis, hipersensibilidad rectal, glosodinia, mucositis oral, herpes, hipertrofia prostática, dermatitis, pruritis, picor, acúfenos, psoriasis, verrugas, cánceres de piel, cefaleas o arrugas. La disolución líquida suministra al menos aproximadamente 3 nmol de capsaicina a la piel medido en un ensayo de absorción de piel de ratón. El ensayo de absorción de piel de ratón se describe con detalle a continuación. Como se discute a continuación, el suministro de una cantidad molar especificada de agonista a la piel en un ensayo de absorción de piel de ratón hace referencia a la cantidad suministrada por 1 cm² (normalizada a partir de un área de 0,8 cm² de piel usada en el ensayo) en quince (15) minutos en las condiciones de ensayo.

En un aspecto relacionado, se describe en la presente memoria un método de reducción de la densidad de fibras nerviosas nociceptivas funcionales en un tejido seleccionado de un sujeto mediante la puesta en contacto del tejido con una composición que contiene capsaicina y un sistema disolvente que contiene dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco potenciadores de la penetración, en el que los potenciadores de la penetración comprenden: (a) alcohol oleico y propilenglicol, (b) n-hexano y ácido metilnonenoico o (c) mentona y metanol. La composición puede suministrar al menos aproximadamente 3 nmol de agonista a la piel medido en un ensayo de absorción de piel de ratón.

En un aspecto relacionado, se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que contiene capsaicina y un sistema disolvente que contiene dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco potenciadores de la penetración, en la que los potenciadores de la penetración comprenden: (a) alcohol oleico y propilenglicol, (b) n-hexano y ácido metilnonenoico o (c) mentona y metanol, en la que la composición suministra al menos 3 nmol de agonista a la piel medido en un ensayo de absorción de piel de ratón.

Cuando el agonista de TRPV1 es capsaicina, la cantidad de agonista suministrado puede ser de al menos aproximadamente 3 nmol, al menos aproximadamente 6 nmol, al menos aproximadamente 9 nmol, al menos aproximadamente 16 nmol, al menos aproximadamente 32 nmol, al menos aproximadamente 49 nmol o al menos aproximadamente 65 nmol medido en un ensayo de absorción de piel de ratón. Cuando el agonista de TRPV1 es capsaicina, la cantidad de agonista suministrada puede estar en el intervalo de aproximadamente 3 nmol a aproximadamente 290 nmol, tal como un intervalo acotado por un límite inferior de 3 nmol, 6 nmol, 9 nmol, 16 nmol, 32 nmol o 49 nmol, y un límite superior seleccionado independientemente de 6 nmol, 9 nmol, 16 nmol, 32 nmol, 49 nmol, 65 nmol, 75 nmol, 90 nmol, 120 nmol, 200 nmol y 290 nmol, en que el límite superior es mayor que el límite inferior.

La composición puede suministrar la capsaicina con un efecto prolongado significativo. Como se usa en la presente memoria, el "efecto prolongado" hace referencia a la retención del agonista en la piel en un ensayo de piel de ratón, y es la relación de cantidad de agonista que atraviesa la piel a la cantidad retenida en la piel en el ensayo de absorción de piel de ratón.

Por tanto, se describe en la presente memoria un método para tratar una afección sensible a capsaicina mediante la administración de una composición que contiene capsaicina y un sistema disolvente que contiene dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco potenciadores de la penetración, en el que los potenciadores de la penetración comprenden: (a) alcohol oleico y propilenglicol, (b) n-hexano y ácido metilnonenoico o (c) mentona y metanol, en la que la composición suministra 3 nmol o más de 3 nmol de agonista a la piel medido en un ensayo de absorción de piel de ratón, y en la que una proporción significativa del agonista se retiene en la piel.

En un aspecto relacionado, se describe en la presente memoria un método de reducción de la densidad de fibras nerviosas nociceptivas funcionales en un tejido seleccionado de un sujeto mediante la puesta en contacto del tejido con una composición que contiene capsaicina y un sistema disolvente que contiene dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco potenciadores de la penetración, en el que los potenciadores de la penetración comprenden: (a) alcohol oleico y propilenglicol, (b) n-hexano y ácido metilnonenoico o (c) mentona y metanol, en el que la composición suministra 3 nmol o más de 3 nmol de agonista a la piel medido en un ensayo de absorción de piel de ratón, y en el que una proporción significativa del agonista se retiene en la piel.

La relación de cantidad de capsaicina que entra en la cámara de receptor en el ensayo de absorción de piel de ratón a la cantidad retenida en la piel puede ser menor de aproximadamente 0,25, menor de aproximadamente 0,2, menor de aproximadamente 0,15, menor de aproximadamente 0,1, menor de aproximadamente 0,04, menor de aproximadamente 0,02, menor de aproximadamente 0,01, menor de aproximadamente 0,004, menor de aproximadamente 0,002, menor de aproximadamente 0,015 o menor de aproximadamente 0,001. La relación de cantidad de capsaicina que entra en la cámara de receptor en el ensayo de absorción de piel de ratón a la cantidad retenida en la piel en un punto temporal especificado puede estar entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 0,25, a menudo entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 0,2, a veces entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 0,1, y a veces entre aproximadamente 0,0001 y 0,04. La relación de cantidad de capsaicina que entra en la cámara de receptor en el ensayo de absorción de piel de ratón a la cantidad retenida en la piel puede estar entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 0,25, a menudo entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,2, y a veces entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,25.

La relación de cantidad de capsaicina en la dermis a cantidad en la epidermis puede estar en el intervalo de 0,5 a 2, medido en un ensayo de absorción de piel de ratón. La relación puede estar en el intervalo de 0,75 a 1,5.

Se describe en la presente memoria un método para tratar una afección sensible a capsaicina mediante la administración de una composición que contiene capsaicina en condiciones en que se suministra rápidamente una cantidad significativa de capsaicina a un tejido diana, y preferiblemente se retiene en él, tal como, pero sin limitación piel, mucosa y endotelio. Se describe también un método para reducir la densidad de fibras nerviosas nociceptivas funcionales en un tejido seleccionado de un sujeto mediante la puesta en contacto del tejido con una composición que contiene capsaicina en condiciones en que se suministra rápidamente una cantidad significativa de capsaicina al tejido diana, y preferiblemente se retiene en él. "Condiciones en que se suministra rápidamente una cantidad significativa de capsaicina al tejido diana" puede hacer referencia a la administración de capsaicina en condiciones que dan como resultado el suministro de al menos 3 nmol de capsaicina por cm² de área superficial de aplicación (p.ej., área de piel o superficie mucosa) en 30 minutos, más a menudo en 15 minutos o a veces en 5 minutos.

Las condiciones en que se suministra rápidamente una cantidad significativa de capsaicina a la piel pueden definirse como aquellas medidas en un sujeto humano. El sujeto humano puede ser un sujeto de salud normal. El sujeto humano puede ser un sujeto necesitado de tratamiento para una enfermedad o afección sensible a capsaicina. Por tanto, se describe en la presente memoria un método de reducción de la densidad de fibras nerviosas nociceptivas funcionales en una región de tejido seleccionada de un sujeto mediante la administración tópica de una cantidad significativa de capsaicina a la región en menos de aproximadamente 30 minutos, opcionalmente menos de aproximadamente 15 minutos y opcionalmente en menos de aproximadamente 10 minutos. Una cantidad significativa puede ser al menos 3 nmol, opcionalmente al menos 6 nmol, al menos aproximadamente 9 nmol, al menos aproximadamente 16 nmol, al menos aproximadamente 32 nmol, al menos aproximadamente 49 nmol o al menos aproximadamente 65 nmol, o en el intervalo de aproximadamente 3 nmol a aproximadamente 290 nmol, tal como un intervalo acotado por un límite inferior de 3 nmol, 6 nmol, 9 nmol, 16 nmol, 32 nmol o 49 nmol y un límite superior seleccionado independientemente de 6 nmol, 9 nmol, 16 nmol, 32 nmol, 49 nmol, 65 nmol, 75 nmol, 90 nmol, 120 nmol, 200 nmol y 290 nmol, en la que el límite superior es mayor que el límite inferior, por cm² de la superficie de la región (p.ej., piel, mucosa y endotelio, p.ej. vejiga).

Como alternativa, las condiciones en que se suministra rápidamente una cantidad significativa de agonista a la piel pueden definirse como aquellas medidas en un ensayo de piel de ratón.

Cuando el agonista de TRPV1 es capsaicina, la cantidad de agonista suministrada puede ser de al menos aproximadamente 3 nmol, al menos aproximadamente 6 nmol, al menos aproximadamente 9 nmol, al menos aproximadamente 16 nmol, al menos aproximadamente 32 nmol, al menos aproximadamente 49 nmol o al menos aproximadamente 65 nmol. Cuando el agonista de TRPV1 es capsaicina, la cantidad de agonista suministrada puede estar en el intervalo de aproximadamente 3 nmol a aproximadamente 290 nmol, tal como un intervalo acotado por un límite inferior de 3 nmol, 6 nmol, 9 nmol, 16 nmol, 32 nmol o 49 nmol, y un límite superior seleccionado independientemente de 6 nmol, 9 nmol, 16 nmol, 32 nmol, 49 nmol, 65 nmol, 75 nmol, 90 nmol, 120 nmol, 200 nmol y 290 nmol, en la que el límite superior es mayor que el límite inferior.

Se describe en la presente memoria un método para tratar una afección sensible a capsaicina mediante la administración de una composición que contiene capsaicina en condiciones en que se suministra una cantidad significativa de capsaicina al tejido y se retiene en él. Se describe también un método para reducir la densidad de fibras nerviosas nociceptivas funcionales en un tejido seleccionado de un sujeto mediante la puesta en contacto del tejido con una composición que contiene capsaicina en condiciones en que se suministra una cantidad significativa de capsaicina a la piel y se retiene en él. La exposición sistémica a dosis en embolada de agonistas de TRPV1 plantea riesgos de seguridad para los pacientes. Esto es debido a que estos receptores se expresan en fibras nerviosas que regulan el sistema cardiovascular (y otros sistemas orgánicos), así que por consiguiente se espera que una rápida activación de estos nervios produzca cambios rápidos en el ritmo cardíaco y la presión sanguínea (Zahner *et al.*, 2003, "Cardiac vanilloid receptor I-expressing afferent nerves and their role in the cardiogenic sympathetic reflex in rats" *J. Physiol.* 551: 515-23). Dichos cambios son problemáticos para pacientes ancianos y aquellos con una enfermedad cardiovascular preexistente. En consecuencia, el sorprendente descubrimiento de que podían lograrse exposiciones altas y rápidas de piel, membranas mucosas y otros tipos de tejido a agonistas de TRPV1 como se describe aquí sin esperar un suministro sistémico de fármaco significativo, permite la aplicación tópica de formulaciones que contienen agonista de TRPV1 con márgenes de seguridad relativamente altos. Es un aspecto descrito en la presente memoria, un método de suministro de capsaicina a la epidermis y dermis subyacente de un área de 1 cm² de piel o superficie mucosa de un mamífero mediante la puesta en contacto del área con una composición que comprende capsaicina y al menos un potenciador de la penetración, en el que 30 minutos después de dicha puesta en contacto se retienen al menos aproximadamente 3 nmol de capsaicina en epidermis y dermis. También se describe un método de suministro de capsaicina a la epidermis y dermis subyacente de un área de 1 cm² de piel o superficie mucosa de un mamífero mediante la puesta en contacto del área con una composición que comprende capsaicina y al menos un potenciador de la penetración, en el que 15 minutos después de dicha puesta en contacto se retienen al menos aproximadamente 3 nmol de capsaicina en epidermis y dermis. La cantidad de capsaicina retenida en epidermis y dermis puede ser de al menos aproximadamente 3 nmol, al menos aproximadamente 6 nmol, al menos aproximadamente 9 nmol, al menos aproximadamente 16 nmol, al menos aproximadamente 32 nmol, al menos aproximadamente 49 nmol, o al menos aproximadamente 65 nmol. La capsaicina puede suministrarse en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 3 nmol a aproximadamente 290 nmol, tal como un intervalo acotado por un límite inferior de 3 nmol, 6 nmol, 9 nmol, 16 nmol, 32 nmol o 49 nmol, y

un límite superior seleccionado independientemente de 6 nmol, 9 nmol, 16 nmol, 32 nmol, 49 nmol, 65 nmol, 75 nmol, 90 nmol, 120 nmol, 200 nmol y 290 nmol, en la que el límite superior es mayor que el límite inferior.

Se entenderá que, cuando se mide el contenido de agonista de epidermis y dermis subyacente de un área de 1 cm², la sección transversal real de tejido ensayado puede ser menor (p.ej., 0,8 cm²) o mayor de 1 cm², y el contenido de agonista medido puede normalizarse a una cantidad por cm².

La capsaicina puede ponerse en contacto con la piel, superficie de mucosa o vejiga *in vitro* (p.ej., usando un ensayo de absorción de piel de ratón o ensayo similar). La capsaicina puede ponerse en contacto con la piel, superficie de mucosa o vejiga *in vivo* (p.ej., aplicando la composición a la piel de un ser humano o animal, tal como un ratón), se obtiene una muestra de tejido (p.ej., de la superficie de la piel y dermis y epidermis subyacente) y se determina el contenido de agonista. Las muestras de tejido pueden obtenerse usando métodos rutinarios, tales como biopsia de punción o escisión. El contenido de agonista puede determinarse usando métodos cuantitativos, tales como HPLC-EM (véanse los ejemplos), según sea apropiado para el agonista particular usado. Opcionalmente, pueden hacerse determinaciones separadas para las capas dérmica y epidérmica y combinarse los valores.

En la presente invención, el agonista de TRPV1 es capsaicina.

El mamífero puede ser un sujeto humano. El sujeto humano puede tener una salud normal o puede padecer una afección sensible a capsaicina.

La cantidad de capsaicina suministrada al tejido subyacente (dermis y epidermis) puede ser suficiente para reducir la densidad de las fibras nerviosas nociceptivas funcionales en epidermis y dermis (concretamente, función de fibras nerviosas reducida) en al menos aproximadamente un 20 % cuando se mide 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días después de dicha etapa de puesta en contacto. Como alternativa, la reducción puede ser de al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, o al menos aproximadamente un 80 % en comparación con una región no tratada. Resultará evidente que cuando se determinan la concentración de capsaicina y FFN en el mismo sujeto individual, las determinaciones se hacen usando diferentes áreas de tejido. Sin embargo, más a menudo, los ensayos pueden llevarse a cabo en diferentes sujetos para establecer que las condiciones especificadas de puesta en contacto (usando un agonista de TRPV1 en combinación con composiciones de la invención) dan como resultado el suministro especificado de agonista y/o la reducción de FFN.

4.1 El “ensayo de absorción de piel de ratón”

El “ensayo de absorción de piel de ratón” es un ensayo basado en células Franz *in vitro* en que se usa la piel de ratones Nu/Nu (“atímicos”) para determinar (1) la cantidad de agonista que entra en la piel después de la administración de agonista a un área de 0,8 cm² de superficie cutánea durante 15 minutos; (2) la proporción de agonista en la piel que se encuentra en cada una de las capas epidérmica y dérmica y (3) la cantidad de agonista que penetra en la piel (concretamente, entra en la cámara de receptor de la célula de Franz). Este ensayo, que se describe con detalle en el ejemplo 1 siguiente, mide la cantidad de agonista que se retiene en dermis y epidermis quince (15) minutos después de poner en contacto la superficie de la piel con una composición que contiene el agonista. Coherentemente con los informes de que los estudios *in vitro* con piel de ratón atímico son predictivos del resultado obtenido en animales vivos (Venter *et al.*, 2001, “A comparative study of an *in situ* adapted diffusion cell and an *in vitro* Franz diffusion cell method for transdermal absorption of doxylamine”, Eur. J. Pharm. Sci. 13: 169-77), el suministro de agonista de TRPV1 a la piel en el modelo de piel de ratón se correlaciona con la reducción de la funcionalidad de fibras nerviosas *in vivo* después de la administración del agonista (véanse los Ejemplos, que ilustran la relación entre el suministro de un agonista de TRPV1 a la piel de ratón atímico *in vitro* y los efectos farmacológicos sobre la inmunotinción de fibras nerviosas cutáneas en ensayos *in vivo*). En mamíferos, los procesos físicos tales como difusión, reparto y unión física varían de manera predecible (Franz *et al.*, 1992, En: “Treatise on Controlled Drug Delivery”. Editado por A Kydonieus. Marcel Dekker, Inc. Nueva York), y en estudios de piel de ratón atímico *in vitro*, se consideran predictivos de las velocidades de penetración de sustancia farmacológica y disolventes en la piel humana (Durrheim *et al.*, 1980, “Permeation of hairless mouse skin I: Experimental methods and comparison with human epidermal permeation by alkanols” J. Pharm. Sci. 69: 781-6; véase también Tojo, 1987, “Mathematical modeling of skin permeation of drugs” J. Chem. Eng. Jpn. 20: 300-308 y Tojo, 1988, “Concentration profile in plasma after transdermal drug delivery” Int. J. Pharm. 43: 201-205). Especialmente, la baja densidad de folículos pilosos en especies animales lampiñas tales como el ratón atímico acerca estas membranas a ese respecto a la piel humana (Katz, 1993, “Rationale and Approaches to Skin Permeation” En: “Skin Permeation, Fundamentals and Application”, editado por JL. Zatz. Allured Publishing Corp. Wheaton, IL).

Usando el ensayo de absorción de piel de ratón, pueden medirse varios valores. Puede medirse la cantidad de agonista que entra en epidermis (“E”) y dermis (“D”). (En los valores reseñados en los ejemplos, la cantidad que entra en la sección transversal de 0,8 cm² de piel se normaliza a 1 cm² multiplicando por 1,25). La relación de estos dos valores (“E/D”), a la que se hace referencia como el “efecto de distribución”, es una medida de la distribución relativa de agonista en las dos capas cutáneas, dando una distribución igual (en base molar o másica, según se especifique) una relación de 1. La suma de estos dos valores (E más D) es la cantidad total de agonista suministrado a la piel (“S”) en las condiciones de ensayo. Puede medirse también la cantidad de agonista que pasa

a través de la piel y entra en la cámara de receptor de la célula de Franz ("P"). Se hace referencia a la relación de cantidad de agonista que pasa a través de la piel a la cantidad que se retiene en la piel ("P/S") como el "efecto prolongado". Las unidades de E, D y S pueden ser molares (p.ej., nmol de agonista) o en peso (p.ej., microgramos de agonista). E/D y P/S son adimensionales.

5 5. La composición administrada

En un aspecto de la invención, se administra el agonista de TRPV1 capsaicina en forma de una composición ("la composición administrada") que contiene dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco potenciadores de la penetración, en la que los potenciadores de la penetración comprenden: (a) alcohol oleico y propilenglicol, (b) n-hexano y ácido metilnonenoico y (c) mentona y metanol. Puede describirse que la composición aplicada de la invención tiene tres componentes:

1. un sistema disolvente en que la capsaicina es soluble, que contiene dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco potenciadores de la penetración, en el que los potenciadores de la penetración comprenden: (a) alcohol oleico y propilenglicol, (b) n-hexano y ácido metilnonenoico y (c) mentona y metanol;
2. la capsaicina y/o uno más agentes terapéuticamente activos adicionales;
3. componentes adicionales que, si están presentes, dan cuenta de no más de un 5 % (p/v) de la composición.

En algunas realizaciones de la invención, el sistema disolvente se caracteriza por tener una alta concentración de potenciadores de la penetración.

5.1 Sistema disolvente

5.1.1 Potenciadores de la penetración

Un sistema disolvente de la invención contiene dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco potenciadores de la penetración, en el que los potenciadores de la penetración comprenden: (a) alcohol oleico y propilenglicol, (b) n-hexano y ácido metilnonenoico y (c) mentona y metanol. Los potenciadores de la penetración son bien conocidos en la materia y son composiciones que proporcionan un suministro intradérmico o percutáneo notable de un agente (véase Smith y Maibach, en "Percutaneous Penetration Enhancers"; CRC Press: Florida 1995; pág. 1-8, p.ej., Tabla 1; véanse también Barry, B. W. "Vehicle Effect: What Is an Enhancer?" En: "TOPICAL DRUG BIOAVAILABILITY, BIOEQUIVALENCE, AND PENETRATION". Shah & Maibach. Eds. Plenum Press: Nueva York, 1993; pág. 261-76).

Sin pretender ligarse a un mecanismo específico, se cree que los potenciadores de la penetración funcionan mediante varios mecanismos, que incluyen "empujar" la sustancia farmacológica a través de poros, glándulas sudoríparas y folículos pilosos, y abrir los espacios intercelulares del estrato córneo (Asbill *et al.*, 2000, "Enhancement of transdermal drug delivery: chemical and physical approaches," Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier Syst. 17: 621-58). Respecto a lo último, las matrices intracelulares proteicas del estrato córneo, junto con los diversos entornos bioquímicos de los dominios intercelulares en el estrato córneo, representan una barrera formidable para los fármacos antes de que puedan alcanzar las partes más profundas de epidermis (p.ej., el estrato germinativo) y dermis. Una vez absorbido en el estrato córneo, los efectos del potenciador de la penetración pueden incluir alterar el potencial disolvente del entorno bioquímico del estrato córneo (concretamente la capacidad del estrato córneo de retener sustancias farmacológicas en una forma no cristalina) y desordenar la estructura ordenada de la región lipídica intercelular (por ejemplo, debido a la inserción de la molécula potenciadora entre las cadenas de carbono paralelas de los ácidos grasos). Se enumeran a continuación potenciadores de la penetración ejemplares, para ilustración y no limitación (véase, p.ej., en las Tablas 1-3). Pueden identificarse otros potenciadores de la penetración usando ensayos rutinarios, p.ej., estudios de permeación cutánea *in vitro* en piel de rata, cerdo o ser humano usando células de difusión de Franz (véase Franz *et al.*, "Transdermal Delivery" En: "Treatise on Controlled Drug Delivery". A. Kydonieus. Ed. Marcell Dekker: Nueva York, 1992; pág. 341-421). Son conocidos en la materia muchos otros métodos para la evaluación de potenciadores, incluyendo los métodos de alto rendimiento de Karande y Mitragotri, 2002, "High throughput screening of transdermal formulations" Pharm. Res. 19: 655-60 y Karande y Mitragotri, 2004, "Discovery of transdermal penetration enhancers by high-throughput screening").

Los potenciadores de la penetración adecuados para uso en la presente invención son potenciadores de la penetración farmacéuticamente aceptables. Un potenciador de la penetración farmacéuticamente aceptable puede aplicarse a la piel de un paciente humano sin efectos perjudiciales (concretamente, tiene una toxicidad baja o aceptable a los niveles usados).

Los potenciadores de la penetración adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, potenciadores de cualquiera de las siguientes clases: alcoholes grasos, ácidos grasos (lineales o ramificados), terpenos (p.ej., mono-, di- y sesquiterpenos, hidrocarburos, alcoholes, cetonas), ésteres de ácidos grasos, ácidos orgánicos, éteres, amidas, aminas, hidrocarburos, alcoholes, fenoles, polioles, tensioactivos (aniónicos, catiónicos, no iónicos, sales biliares).

Los potenciadores de la penetración pueden caracterizarse por una variedad de propiedades físicas así como estructurales. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la presente invención, un componente potenciador de la penetración del sistema disolvente tiene un peso molecular no mayor de 400, es líquido a temperatura ambiente y tiene una presión de vapor menor de 1,3 kPa a 32 °C. Se proporcionan en la Tabla 1 ejemplos, para ilustración y no limitación, de dichos compuestos. (Las Tablas 1-5 se proporcionan al final de la memoria descriptiva).

En algunas realizaciones de la presente invención, un componente potenciador de la penetración del sistema disolvente tiene un peso molecular no mayor de 400, es líquido a temperatura ambiente, pero tiene una presión de vapor mayor de 1,3 kPa. Los potenciadores de la penetración de este tipo constituyen habitualmente menos de un 100 % (v/v) del sistema disolvente, más habitualmente no más de un 95 % del sistema disolvente, aún más habitualmente no más de un 75 %, todavía más habitualmente no más de un 50 % del sistema disolvente y lo más habitualmente estos potenciadores de la penetración contribuyen en no más de aproximadamente un 30 % (v/v) al sistema disolvente. Se proporcionan en la Tabla 2 ejemplos, para ilustración y no limitación, de dichos compuestos.

En algunas realizaciones de la presente invención, un componente potenciador de la penetración del sistema disolvente no es líquido a temperatura ambiente (p.ej., alcohol mirístico). Dichos "potenciadores de la penetración sólidos" no se usan generalmente como componente único del sistema disolvente. Sin embargo, un sistema disolvente que contiene una mezcla de componentes puede incluir un potenciador o potenciadores de la penetración sólidos siempre que el potenciador de la penetración sólido mismo esté en disolución. Por ejemplo, puede usarse un sistema disolvente que contiene un 95 % de dietilenglicolmonoetiléter y un 5 % de alcohol mirístico (en que el alcohol mirístico está en disolución). Los potenciadores de la penetración de este tipo constituyen habitualmente menos de un 100 % (v/v) del sistema disolvente, más habitualmente no más de un 95 % del sistema disolvente, aún más habitualmente no más de un 75 %, todavía más habitualmente no más de un 50 % del sistema disolvente y lo más habitualmente estos potenciadores de la penetración contribuyen en no más de aproximadamente un 30 % (v/v) al sistema disolvente. Se proporcionan en la Tabla 3 ejemplos, para ilustración y no limitación, de dichos compuestos.

En algunas realizaciones de la presente invención, un componente potenciador de la penetración del sistema disolvente tiene un peso molecular menor de 50. Los potenciadores de la penetración de este tipo constituyen menos de un 100 % (v/v) del sistema disolvente, más habitualmente no más de un 95 % del sistema disolvente, aún más habitualmente no más de un 75 %, todavía más habitualmente no más de un 50 % del sistema disolvente, y lo más habitualmente estos potenciadores de la penetración contribuyen en no más de aproximadamente un 30 % (v/v) al sistema disolvente.

En algunas realizaciones de la presente invención, es un componente potenciador de la penetración del sistema disolvente un tensioactivo. En ciertas realizaciones, la proporción de sistema disolvente que está formada por tensioactivos es de no más de un 5 % (v/v).

En algunas realizaciones de la presente invención, es un componente potenciador de la penetración del sistema disolvente una urea. En ciertas realizaciones, la proporción de sistema disolvente que está formada por ureas es de no más de un 10 % (v/v), o como alternativa de no más de un 5 % (v/v).

El sistema disolvente contiene dos potenciadores de la penetración, tres potenciadores de la penetración, cuatro potenciadores de la penetración, cinco potenciadores de la penetración o más de cinco potenciadores de la penetración.

Los potenciadores de la penetración particularmente adecuados para uso en la presente invención incluyen alcoholes grasos y terpenos.

Los ejemplos de alcoholes grasos útiles como potenciadores de la penetración incluyen alcohol oleico, alcohol elaídico, alcohol linoleico, alcohol elaidolinoleico, alcohol linolénico, alcohol elaidolinolénico, alcohol cetosteárfico, alcohol laurilmirístico, alcohol octildecílico, alcohol octílico, alcohol decílico, alcohol mirístico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol láurico, 2-laurilalcohol, alcohol ricinol, alcohol de sebo y alcohol caprílico.

Los terpenos tienen fórmulas moleculares (C_nH_{2n-4}), y se clasifican según los números de unidades de isopreno. Los terpenos pueden aparecer teóricamente en las siguientes cuatro configuraciones: (1) tres dobles enlaces y ningún ciclo (p.ej., ocimeno y mireceno), (2) dos dobles enlaces y un ciclo (p.ej., limoneno y carveol), un doble enlace y dos ciclos (p.ej., α -pineno o β -pineno y óxido de limoneno). Los sesquiterpenos tienen la fórmula ($C_{15}H_{24}$) y pueden aparecer teóricamente en una variedad de configuraciones. Dada la diversa naturaleza de los terpenos y la falta de definición estricta de la clasificación de terpenos, la descripción anterior de terpenos y sesquiterpenos no se pretende que limite la invención de ninguna manera.

Otros ejemplos incluyen monoterpenos (2 unidades de isopreno), sesquiterpenos (3 unidades de isopreno), diterpenos (4 unidades de isopreno), triterpenos (6 unidades de isopreno) y tetraterpenos (8 unidades de isopreno). Son ejemplos de monoterpenos: nerol, citral, alcanfor y mentol. Son ejemplos de sesquiterpenos: nerolidol y farnesol. Son ejemplos de diterpenos: fitol y vitamina A1. El escualeno es un ejemplo de triterpeno, y el caroteno (provitamina A1) es un tetraterpeno. Los ejemplos de terpenos útiles como potenciadores de la penetración, para ilustración y no limitación, incluyen ácido metilnonenoico y alcohol metilnonílico, óxido de ciclopenteno, óxido de D-

limoneno, β -careno, α -terpineol, terpinen-4-ol, carvona, pulegona, piperitona, mentona y 1,8-cineol. En una realización, los terpenos usados en la práctica de la invención tienen un peso molecular menor de 600. En una realización, los terpenos usados en la práctica de la invención tienen un peso molecular mayor de 100. En un aspecto, un método para aumentar la cantidad de un agonista de TRPV1 aplicado por vía tópica que entra en las capas epidérmica y dérmica puede comprender aplicar por vía tópica la molécula en una composición que comprende un terpeno. Una composición farmacéutica puede comprender un terpeno y un agonista de TRPV1, y el agonista de TRPV1 puede ser capsaicina. El terpeno puede ser ácido metilnonenoico o alcohol metilnonenílico. El terpeno puede seleccionarse del grupo consistente en óxido de α -pineno, óxido de limoneno, óxido de ciclopenteno, D-limoneno, α -pineno, β -careno, α -terpineol, terpinen-4-ol, carvol, carvona, pulegona, piperitona, mentona y 1,8-cineol.

Es un potenciador de la penetración útil del sistema disolvente la mentona. En algunas versiones de la invención, el sistema disolvente contiene al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 %, o aproximadamente un 100 % de mentona.

Es otro potenciador de la penetración útil del sistema disolvente el ácido metilnonenoico. En algunas versiones de la invención, el sistema disolvente contiene al menos aproximadamente un 50 % (v/v), al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, o al menos aproximadamente un 90 % de ácido metilnonenoico. Una composición farmacéutica puede contener un agonista de TRPV1 (p.ej., capsaicina) y ácido metilnonenoico.

Es otro potenciador de la penetración útil del sistema disolvente el alcohol metilnonenílico. En algunas versiones de la invención, el sistema disolvente contiene al menos aproximadamente un 50 % (v/v), al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, o al menos aproximadamente un 90 % de alcohol metilnonenílico. Una composición farmacéutica puede contener un agonista de TRPV1 (p.ej., capsaicina) y alcohol metilnonenílico. Un método para aumentar el suministro de un agonista de TRPV1 a un tejido (p.ej., epidermis y/o dermis) puede comprender administrar una composición que contiene el agonista y alcohol metilnonenílico.

El uso de alcohol metilnonenílico y ácido metilnonenoico para potenciar la penetración dérmica de agentes terapéuticamente activos tales como capsaicina no se ha descrito anteriormente. Un método de aumento de la cantidad de una molécula aplicada por vía tópica que entra en las capas epidérmica y dérmica puede comprender aplicar por vía tópica la molécula en una composición que comprende alcohol metilnonenílico o ácido metilnonenoico. La molécula puede ser un agente terapéuticamente activo. La molécula puede ser un agonista de TRPV1.

Es otro potenciador de la penetración útil del sistema disolvente el alcohol cetílico. En algunas versiones de la invención, el sistema disolvente contiene al menos aproximadamente un 10 % (v/v), al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 30 %, o al menos aproximadamente un 40 % de alcohol cetílico.

Es otro potenciador de la penetración útil del sistema disolvente el alcohol oleico. En algunas versiones de la invención, el sistema disolvente contiene al menos aproximadamente un 50 % (v/v), al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, o al menos aproximadamente un 90 % de alcohol oleico.

Es otro potenciador de la penetración útil del sistema disolvente el propilenglicol. En algunas versiones de la invención, el sistema disolvente contiene al menos aproximadamente un 50 % (v/v), al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 % o al menos aproximadamente un 90 % de propilenglicol.

Es otro potenciador de la penetración útil del sistema disolvente el dietilenglicolmonoetiléter (DGME), que está comercialmente disponible como Transcutol® (Gattefossé Corp., Paramus, NJ). En algunas versiones de la invención, el sistema disolvente contiene al menos aproximadamente un 70 % (v/v), al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 %, o al menos aproximadamente un 99 % de dietilenglicolmonoetiléter. En algunas realizaciones de la invención, el sistema disolvente no contiene DGME o el DGME constituye no más de un 95 % del sistema disolvente, como alternativa, no más de un 75 % del sistema disolvente, como alternativa no más de un 50 % del sistema disolvente, y como alternativa no más de aproximadamente un 30 % (v/v) del sistema disolvente.

En algunas realizaciones, el sistema disolvente contiene uno o dos o más de los siguientes potenciadores de la penetración: mentona, alcohol metilnonenílico, ácido metilnonenoico, alcohol oleico, miristato de isopropilo, isosorbida de dimetilo y propilenglicol.

Los sistemas disolventes ejemplares contienen las siguientes combinaciones de potenciadores de la penetración, con cero u opcionalmente uno, dos, tres o más de tres potenciadores de la penetración: d-piperitona y ácido oleico, l-mentona y ácido oleico, l-mentona y oleato de etilo, l-mentona y alcohol bencílico, etilenglicol y l-mentona, alcohol bencílico y alcohol oleico, l-mentona y alcohol cetílico, 1,3-butanodiol y ácido oleico, dietilenglicolmonoetiléter y l-mentona, etilenglicol y ácido oleico, miristato de isopropilo, alcohol oleico y 1,3-butanodiol, l-mentona y butirato de isopropilo, l-mentona y 1,3-butanodiol, n-hexano y ácido oleico, mentona y metanol, ácido metilnonenoico y n-hexano, alcohol oleico y propilenglicol, alcohol metilnonenílico y dimetilacetamida y Brij.

Son sistemas disolventes ejemplares: (i) 90 % de mentona (v/v) más 10 % de metanol (v/v); (ii) 95% de ácido metilnonenoico más 5 % de n-hexano; (iii) 20 % de ácido oleico más 80 % de propilenglicol; (iv) 94 % de alcohol metilnonenílico más 5 % de dimetilacetamida más 1 % de Brij-35. Se espera que la capsaicina sea estable durante periodos extendidos en estas formulaciones, que son altamente lipófilas y absorben poca agua. Se muestran en la

5 Tabla 6 sistemas disolventes ejemplares adicionales, para ilustración y no limitación.

Quando el sistema disolvente contiene más de un potenciador de la penetración, a veces se da el caso de que uno de los potenciadores de la penetración predomine en la mezcla. Por ejemplo, en realizaciones de la invención, la relación de potenciador de la penetración predominante a la suma de los demás potenciadores de la penetración en el sistema disolvente es de al menos aproximadamente 2:1, al menos aproximadamente 3:1; al menos

10 aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 8:1, al menos aproximadamente 9:1 (v/v) o al menos aproximadamente 20:1. En una realización, el potenciador de la penetración predominante es dietilenglicolmonoetiléter. En una realización, el potenciador de la penetración predominante es mentona.

Los potenciadores de la penetración ejemplares incluyen alcohol estearílico, alcohol oleico, alcohol linoleico, alcohol linolénico, alcohol caprílico, alcohol decílico, alcohol láurico, propilenglicol, polietilenglicol, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, etoxidiglicol, dipropilenglicol, glicerol, propanodiol, butanodiol, pentanodiol, hexanotriol, alcohol 2-láurico, alcohol mirístico, alcohol cetílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido caprílico, ácido valérico, ácido heptanoico, ácido pelargónico, ácido caproico, ácido isovalérico, ácido neopentanoico, ácido trimetilhexanoico, ácido neodecanoico, ácido isoesteárico, ácido neoheptanoico, ácido trimetilhexanoico, ácido neodecanoico, ácido isoesteárico, ácido neoheptanoico, ácido neononanoico, n-decanoato de isopropilo, palmitato de isopropilo, miristato de octildodecilo, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de metilo, n-butirato de isopropilo, valerato de etilo, propionato de metilo, sebacato de dietilo, oleato de etilo, n-hexanoato de isopropilo, miristato de isopropilo, urea, dimetilacetamida, dietiltoluidamida, dimetilformamida, dimetiloctamida, dimetildecamida, 1-hexil-4-metoxicarbonil-2-pirrolidona, 1-lauril-4-carboxi-2-pirrolidona, 1-metil-4-carboxi-2-pirrolidona, 1-alquil-4-imidazolin-2-ona, 1-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, 1-lauril-2-pirrolidona, 1-hexil-4-carboxi-2-pirrolidona, 1-metil-4-metoxicarbonil-2-pirrolidona, 1-lauril-4-metoxicarbonil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, decilmetsulfóxido, N-cocoalquilpirrolidona, N-dimetilaminopropilpirrolidona, N-seboalquilpirrolidona, N-ciclohexilpirrolidona, 1-farnesilazacicloheptan-2-ona, 1-geranilgeranilazacicloheptan-2-ona, ésteres de ácido graso de (2-hidroxietil)-2-pirrolidona, 1-geranilazacicloheptan-2-ona, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona (Azone®), 1-(3,7-dimetiloctil)azacicloheptan-2-ona, 1-geranilazaciclohexan-2-ona, 1-(3,7,11-trimetildodecil)azacicloheptan-2-ona, 1-geranilazaciclopentano-2,5-diona, 1-farnesilazaciclopentano-2-ona, alcohol bencílico, butanol, pentanol, hexanol, octanol, nonanol, decanol, etanol, 2-butanol, 2-pentanol, propanol, dietanolamina, trietanolamina; hexametilauramida y sus derivados, cloruro de benzalconio, laurato de sodio, laurilsulfato de sodio; cloruro de cetilpiridinio, ácido cítrico, ácido succínico, ácido salicílico, silicilato, bromuro de cetiltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio; cloruro de octadeciltrimetilamonio; cloruro de dodeciltrimetilamonio, cloruro de hexadeciltrimetilamonio, Span 20, Span 40, Span 60, Span 80, Span 85, Poloxámero 231, Poloxámero 182, Poloxámero 184, Brij 30, Brij 35, Brij 93, Brij 96, Span 99, Myrj45, Myrj51, Myrj52, Miglyol 840, glicólico, sales de sodio del ácido taurocólico, lecitina, colato de sodio, ácidos desoxicólicos, D-limoneno, α -pineno, β -careno, α -terpineol, terpinen-4-ol, carvol, carvona, pulegona, piperitona, Ylang ylang, mentona, anís, quenopodio, eucalipto, óxido de limoneno, óxido de α -pineno, óxido de ciclopenteno, 1,8-cineol, óxido de ciclohexeno, N-heptano, N-octano, N-nonano, N-decano, N-undecano, N-dodecano, N-tridecano, N-tetradecano, N-hexadecano y aceites esenciales (p.ej., aceites de árbol del té).

Como se discute a continuación, en algunas realizaciones el sistema disolvente puede contener elementos distintos de potenciadores de la penetración, tales como agua u otro excipiente. En algunas realizaciones, el potenciador de la penetración (si el sistema disolvente contiene solo un potenciador de la penetración) o potenciadores de la penetración conjuntos (si el sistema disolvente contiene más de un potenciador de la penetración) dan cuenta de al menos aproximadamente un 20 % del volumen del sistema disolvente. A menudo, el potenciador o potenciadores de la penetración dan cuenta de al menos aproximadamente un 40 % del volumen del sistema disolvente, a menudo de al menos aproximadamente un 50 % del volumen del sistema disolvente, a menudo de al menos aproximadamente un 75 % del volumen del sistema disolvente, a menudo al menos aproximadamente un 80 % del volumen del sistema disolvente, a menudo al menos aproximadamente un 90 % del volumen del sistema disolvente, a menudo al menos aproximadamente un 95 % del volumen del sistema disolvente, a menudo al menos aproximadamente un 98 % del volumen del sistema disolvente, a veces al menos aproximadamente un 99 % del volumen del sistema disolvente, a veces al menos aproximadamente un 99,5 % del volumen el sistema disolvente y a veces un 100 % del volumen el sistema disolvente.

55 5.1.2 Otros componentes del sistema disolvente

En algunas realizaciones de la invención, el sistema disolvente contiene componentes líquidos (agua, disolución salina, etc.) además de un potenciador de la penetración o combinación de potenciadores de la penetración. En algunas realizaciones de la invención, el sistema disolvente es bifásico y el agonista de TRPV1 es soluble en al menos una fase. En una realización, el sistema disolvente es monofásico.

60

5.2 Agonista de TRPV1 y/u otros agentes terapéuticamente activos

5.2.1 Administración de agonistas de TRPV1

Se describen anteriormente agonistas de TRPV1 ejemplares (sección 3). Según la presente invención, el agonista de TRPV1 es capsaicina. En algunas realizaciones de la invención, la composición administrada contiene también uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales que se coadministran con el agonista o agonistas de TRPV1.

Usando los métodos y composiciones dados a conocer en la presente memoria, pueden administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de agonistas de TRPV1 tales como capsaicina (p.ej., por vía tópica) a un sujeto mucho más rápidamente de lo que es posible usando formulaciones convencionales. Los beneficios terapéuticos mediados por la capsaicina (incluyendo la reducción de la densidad de nociceptores cutáneos o mucosos y la mejora de afecciones sensibles a capsaicina y/o sus síntomas característicos) pueden conseguirse mediante la administración de capsaicina a una concentración menor y/o durante un periodo más corto que lo creído o demostrado hasta el momento. Para algunas aplicaciones, será deseable usar una concentración relativamente alta durante corto tiempo, mientras que en otros casos será ventajoso usar una concentración menor. La concentración de agonista de TRPV1 en la composición puede oscilar de 0,05 a 60 % p/v, dependiendo del agonista de TRPV1 específico, del sistema disolvente usado y del resultado deseado.

En algunas realizaciones, la concentración de agonista de TRPV1 en la composición de la invención está en el intervalo de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %, o de aproximadamente 15 %.

En una realización, la concentración de agonista de TRPV1 es menor de aproximadamente un 3 % (p/v). En algunas realizaciones, la concentración de agonista de TRPV1 en la composición de la invención está en el intervalo de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %. En una realización, la concentración de agonista de TRPV1 es menor de aproximadamente un 3 %. Son otros intervalos ejemplares de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,09 %, de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,05 %, de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,5 %, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 7 % y de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %. En diversas realizaciones, el agonista de TRPV1 está presente a una concentración en el intervalo acotado por un límite inferior de 0,001, 0,010, 0,05, 0,1, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7,5 o 10 % y un límite superior seleccionado independientemente de 0,010, 0,05, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7,5, 10, 20, 30, 40, 50 o 60 % (en la que el límite superior es mayor que el límite inferior).

En una realización, la capsaicina (o un análogo de capsaicina) tiene una concentración de menos de un 5 % (p/v), menos de aproximadamente un 3 %, menos de aproximadamente un 2 %, menos de aproximadamente un 1 %, o menos de aproximadamente un 0,5 %.

Habitualmente, la concentración de agonista de TRPV1 es tal que pueda suministrarse una dosis terapéuticamente eficaz de agonista de TRPV1 en un volumen que se aplica convenientemente a la piel del sujeto (p.ej., habitualmente un volumen de aproximadamente 5 μ l a 50 μ l por cm^2 , a menudo un volumen de aproximadamente 50 μ l por cm^2 , a menudo de aproximadamente 25 μ l por cm^2 , a menudo de aproximadamente 10 μ l por cm^2 , a menudo entre aproximadamente 5 μ l y 25 μ l por cm^2 o de aproximadamente 5 μ l y 10 μ l por cm^2).

En una realización, una composición de la invención contiene más de un agonista de TRPV1 (p.ej., dos, tres, cuatro o más agonistas de TRPV1). En una realización, la composición contiene capsaicina y otro agonista de TRPV1. Habitualmente, la concentración combinada de agonistas de TRPV1 en la composición es de 0,05 a 60 % p/v, más a menudo de 0,05 a 10 %, frecuentemente de 0,1 a 15 %, de 0,1 a 10 % o de 1 a 10 %. En una realización, la composición de la invención contiene un solo agonista de TRPV1. En una realización, el agonista de TRPV1 es capsaicina.

5.3 Agentes terapéuticamente activos distintos de agonistas de TRPV1

En algunas realizaciones, la composición administrada incluye uno o más agentes terapéuticamente activos ("ATT") que se coadministran con el agonista o agonistas de TRPV1. Como se usa en la presente memoria, el término agente terapéuticamente activo hace referencia a un agente distinto de un agonista de TRPV1 con una actividad biológica deseable que puede administrarse a un sujeto mediante aplicación tópica a piel, ojos o mucosa oral o nasal. Típicamente, el ATT tiene un peso molecular menor de 1.000, a menudo menor de 500. Se entenderá que los potenciadores de la penetración, vehículos, disolventes y similares no son ejemplos de ATT.

En una realización, el agente terapéuticamente activo adicional coadministrado con el agonista o agonistas de TRPV1 es un anestésico local. Los anestésicos locales ejemplares incluyen, sin limitación, acetamidoeugenol, acetato de alfadolona, alfaxalona, amucaína, amolanona, amilocaína, benoxinato, benzocaína, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, buretamina, butacaína, butabén, butanilocaína, butalital, butoxicaína, carticaína, 2-

- cloroprocaína, cocaetilo, cocaína, ciclometilcaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperadón, diclonina, ecgonidina, ecgonina, aminobenzoato de etilo, cloruro de etilo, etidocaína, etoxadrol, β -eucaína, euprocina, fenalcomina, fomocaína, hexobarbital, hexilcaína, hidroxidiona, hidroxiprocaína, hidroxitetraína, p-aminobenzoato de isobutilo, ketamina, mesilato de leucinocaína, levoxadrol, lidocaína, mepivacaína, meprilcaína, metabutoxaína, metohexital, cloruro de metilo, midazolam, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, paretoxaína, fenacaína, fenciclidina, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramoxina, prilocaína, procaína, propanidida, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propofol, propoxicaína, seudococaína, pirrocaína, risocaína, alcohol salicílico, tetracaína, tialbarbital, timilal, tiobutabarbital, tiopental, tolicaína, trimecaína y zolamina, y combinaciones de los mismos.
- 5
- 10 En otras realizaciones, el agente o agentes terapéuticamente activos adicionales coadministrados con el agonista o agonistas de TRPV1 son distintos de un anestésico local. Por ejemplo, y sin limitación, el ATA puede ser un esteroide, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (p.ej., ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, ketorolaco y diclofenaco), analgésico opiáceo (p.ej., fentanilo y buprenorfina), agentes antineoplásicos (p.ej., 5-fluorouracilo) o cualquiera de una variedad de otros fármacos. Generalmente, el ATA es un agente para el que se desea una administración local (p.ej., dérmica).
- 15

La concentración de ATA en la composición puede oscilar de 0,05 a 60 % p/v, dependiendo del ATA específico y del sistema disolvente usado. La concentración de ATA en la composición está habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 %, a menudo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 %, y lo más a menudo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 %.

20 Habitualmente, la concentración es tal que pueda suministrarse una dosis terapéuticamente eficaz del ATA en un volumen que se aplica convenientemente a la piel del sujeto (p.ej., habitualmente un volumen de entre aproximadamente 0,05 y 10 ml, más a menudo entre aproximadamente 0,1 y 5 ml, aún más preferiblemente entre aproximadamente 0,25 y 1 ml).

En diversas realizaciones, el agonista de TRPV1 está a una concentración en el intervalo acotado por un límite inferior de 0,001 % (p/v), 0,010, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7,5 o 10 % y un límite superior seleccionado independientemente de 0,001, 0,010, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7,5, 10, 20, 30, 40, 50 o 60 % (en la que el límite superior es mayor que el límite inferior) y el anestésico local está a una concentración en el intervalo acotado por un límite inferior de 0,1, 0,5, 1 o 2 % y un límite superior seleccionado independientemente de 0,5, 1, 2, 5 o 10 % (en la que el límite superior es mayor que el límite inferior). En una realización, el anestésico local es tetracaína.

25

30 Habitualmente, la concentración combinada de agonista de TRPV1 y otros ATA está en el intervalo de 0,05 a 60 % p/v, más a menudo de 0,05 a 10 %, y frecuentemente de 0,1 a 10 %.

5.5 Otros componentes de la composición administrada

La composición puede contener también estabilizadores, modificadores del pH, colorantes y fragancias u otros compuestos. Estos componentes dan cuenta de menos de aproximadamente un 5 % (p/v) de la composición, más a menudo de menos de aproximadamente un 2 % y a menudo de menos de aproximadamente un 1 % o incluso de aproximadamente un 0,5 % de la composición.

35

Los estabilizadores útiles en las composiciones incluyen materiales para ayudar a asegurar una composición estable (p.ej., mantenimiento de la viscosidad con el tiempo, mantenimiento del pH con el tiempo, o mantenimiento de la pureza, apariencia, homogeneidad y/o color con el tiempo) y/o prevenir el crecimiento de bacterias u otros microorganismos y/o mantener la estabilidad química del agonista u otro agente terapéuticamente activo frente a la hidrólisis, oxidación, degradación térmica o fotolítica. Los estabilizadores ejemplares incluyen antioxidantes, quelantes, conservantes (p.ej., edetato disódico, β -caroteno, tocoferoles, β -tocóferoles, acetato de tocoferol, galato de octilo, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado), agentes antimicrobianos (concretamente, incluyen cualquier compuesto eficaz en la reducción o prevención de la acumulación de carga microbiana en la formulación, p.ej., parabenos, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, salicilato de metilo, alcohol fenílico y resorcinol) y otros agentes (véanse, p.ej., las patentes de EE.UU. n° 6.013.270 y 6.390.291).

40

45

5.6 Agentes opcionales no requeridos generalmente y a veces omitidos o presentes solo en pequeñas cantidades

Los agentes administrados por vía tópica se administran a menudo en formas de viscosidad moderada a alta (p.ej., como un gel, loción o crema) o por vía tópica o parche transdérmico. En algunas realizaciones de la invención, es una composición de la invención una "composición de liberación inmediata" en que todo o casi todo el agente terapéutico (concretamente la dosis entera) está disponible en el sitio de administración (p.ej., piel, mucosa o superficie epitelial) en lugar de administrada durante un periodo mantenido. En algunas realizaciones, la composición es una composición de baja viscosidad (concretamente, los agonistas de TRPV1 se suministran en una composición de baja viscosidad). Como se usa en este contexto, una composición de baja viscosidad es aquella que tiene una viscosidad menor de aproximadamente 5.000 milipascal-segundo (mPa.s), a veces menor de aproximadamente 1.000 mPa.s, menor de aproximadamente 500 mPa.s, menor de aproximadamente 100 mPa.s, menor de aproximadamente 50 mPa.s, menor de aproximadamente 40 mPa.s, menor de aproximadamente 20 mPa.s, o menor de aproximadamente 10 mPa.s cuando se mide antes de aplicación a la piel, o como alternativa,

50

55

cuando se mide a 32 ° C (temperatura de la piel). La viscosidad puede medirse usando métodos estándares, p.ej., mediante viscosímetro de cono y placa o viscosímetro de cilindro coaxial. Los parches transdérmicos (p.ej., parches de depósito, matriz y microdepósito) se usan ampliamente para suministro de fármacos, y son generalmente dispositivos oclusivos y/o adherentes. Además, las composiciones suministradas por parche son por naturaleza composiciones “de liberación retardada”. Se hace referencia a la administración de un agente terapéutico sin el uso de un dispositivo de parche oclusivo como una administración o puesta en contacto “no oclusiva”. Se hace referencia a la administración de un agente terapéutico sin el uso de un dispositivo de parche adherente a la piel como una administración o puesta en contacto “no adherente”. Se hace referencia a un agente terapéutico administrado sin el uso de un mecanismo de liberación retardada como una composición “de liberación inmediata”. En ciertas realizaciones de la presente invención, se suministran los agonistas de TRPV1 sin el uso de un dispositivo de parche transdérmico y/o sin el uso de ninguna composición oclusiva y/o sin el uso de ninguna composición adhesiva y/o sin el uso de ninguna composición de suministro inmediato. En una realización, el agonista de TRPV1 de la composición administrada entra en el tejido pasivamente (concretamente, sin el uso de un material oclusivo para aumentar la velocidad de entrada).

Por tanto, en algunas realizaciones de la invención, la composición administrada está libre de agentes añadidos generalmente a composiciones para administración tópica para aumentar la viscosidad o mantener de otro modo el contacto de un agente administrado por vía tópica con la superficie de la piel durante un periodo extendido y/o añadidos para modificar las características de flujo para facilitar la aplicación a un área definida o, si están presentes, dichos agentes están presentes solo en cantidades muy bajas (p.ej., menores de aproximadamente un 3 % (p/v), menores de aproximadamente un 1 %, habitualmente menores de aproximadamente un 0,5 % y lo más habitualmente menores de un 0,1 %). Por ejemplo, en algunas realizaciones, puede incluirse etilcelulosa, si acaso, a una concentración de menos de un 1 %, más habitualmente de menos de un 0,5 %, lo más habitualmente de menos de un 0,1 % o menos de un 0,05 %.

Por tanto, en algunas realizaciones, la composición administrada tiene una viscosidad muy baja y está libre, o sustancialmente libre (lo que en este contexto significa menos de un 0,1 % p/v) de espesantes y agentes gelificantes tales como copolímeros de alqueno (p.ej., copolímero de butileno-etileno-estireno o copolímero de etileno-propileno-estireno), polímeros de poliácido reticulados, polímeros de ácido carboxílico, polímeros de poliácridamida, copolímeros de ácido acrílico/acrilato de etilo, polímeros de carboxivinilo, resinas Carbopoll™ (polímero de ácido acrílico reticulado con polialqueniopoliéter coloidalmente hidrosoluble reticulado con un agente reticulante tal como polialilsacarosa o polialilpentaeritritol), goma arábica, agar, ácido algínico, monoestearato de aluminio, atapulgita (activada o activada coloidal), bentonita, bentonita purificada, magma de bentonita, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio 12, carragenano, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, dextrina, gelatina, goma guar, ácido hialurónico, hidroxietilcelulosa, hidroxopropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, pectina, poli(óxido de etileno), polivinilalcohol, povidona, alginato de propilenglicol, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, aceite de silicona viscoso (>5000 mPa.s), geles basados en silicona, alginato de sodio, tragacanto, goma xantana y silicatos de aluminio.

5.7 La forma de la composición administrada

En algunas realizaciones de la invención, la composición administrada es una forma adecuada para administración a un sujeto (p.ej., un paciente humano). En una realización, la composición se proporciona en una forma de dosificación unitaria o forma de dosificación multiunitaria. Como se usa en la presente memoria, una forma de dosificación unitaria significa una cantidad de composición administrada adecuada para una sola administración a un solo sujeto necesitado de tratamiento, y forma de dosificación multiunitaria significa una cantidad de composición administrada adecuada para múltiples administraciones (p.ej., habitualmente de 2 a 10 administraciones, más habitualmente de 2 a 5 administraciones, aún más habitualmente de 2 a 4 administraciones y lo más habitualmente 2 o 3 administraciones). La forma de dosificación unitaria y forma de dosificación multiunitaria pueden estar en forma de una disolución líquida en uno o más viales o recipientes similares. Típicamente, el contenido de cada vial será de entre 0,1 y 100 ml, más a menudo de 0,5 a 50 ml, más a menudo de 1 a 10 ml. En algunas realizaciones, la dosificación unitaria o dosificación multiunitaria está contenida en una jeringuilla, un gotero, una pipeta u otro dispositivo de suministro de líquido. En algunas realizaciones, la dosificación unitaria o dosificación multiunitaria está contenida en un dispositivo de suministro en pulverizador o aerosol. En algunas realizaciones, la dosificación unitaria o dosificación multiunitaria está contenida en una toallita u otro material absorbente impregnado con la composición administrada. En una realización, cada dosificación unitaria o dosificación multiunitaria se empaqueta individualmente en un paquete adecuado para almacenamiento y/o envío.

6. Propiedades de la composición administrada y del sistema disolvente

Esta sección describe propiedades adicionales de ciertas composiciones administradas que pueden usarse en la práctica de la invención. Estas propiedades pueden usarse en la selección de combinaciones de potenciadores de la penetración y otros componentes de la composición para uso optimizado con un tipo y concentración particular de agonista. Sin embargo, las composiciones útiles de la invención no están limitadas a composiciones que tienen todas las propiedades ejemplares descritas a continuación.

6.1 La composición administrada y el sistema disolvente pueden ser disoluciones líquidas en que el agonista o agonistas de TRPV1 son solubles

Como se observa anteriormente, el agonista de TRPV1 se disuelve en el sistema disolvente en una cantidad y a una concentración que variará según el agonista particular, otros ATA presentes, el fin de la composición y la dosis deseada. En una realización preferida, sin embargo, se apreciará que en la presente invención el agonista de TRPV1 está totalmente en disolución en el sistema disolvente (p.ej., presente en una cantidad que es menor que el límite de saturación del agonista de TRPV1 en el sistema disolvente). Pueden usarse agitación, calentamiento, sonicación y similares para llevar a disolución un agonista, siempre que el agonista permanezca en disolución a temperatura ambiente o de la piel después de la preparación.

Las composiciones de la presente invención pueden ser disoluciones homogéneas sustancialmente con todo el agonista de TRPV1 disuelto en la composición (y disuelto a menudo en el componente de sistema disolvente de la composición) y sustancialmente sin partículas de agonista suspendidas o no disueltas. Aunque la presente invención no está limitada a composiciones que exhiban solo un nivel máximo particular de turbidez, los especialistas en la materia comprenderán que, generalmente, la turbidez es mínima.

6.2 La composición puede aplicarse como una película fina

Algunas composiciones de la invención pueden aplicarse como una película fina homogénea que no requiere oclusión, bioadhesivos y ningún otro aditivo o dispositivo para efectuar su acción farmacológica. La formulación puede aplicarse por medios físicomecánicos, incluyendo torunda, almohadilla aplicadora, jeringuilla esparcidora o dispositivos similares previstos para aplicar líquidos en película fina. Puesto que las composiciones administradas de la invención se aplican típicamente a la piel a una dosis de aproximadamente 10 μl por cm^2 , a veces en el intervalo de 20 o 30 μl por cm^2 , estas aplicaciones dan como resultado un grosor de película de composición de aproximadamente 100-300 μm .

Generalmente, las composiciones de la invención se aplican en un volumen líquido de al menos aproximadamente 5 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ de área de aplicación (p.ej., piel o superficie mucosa), a menudo al menos aproximadamente 7,5 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ de área de aplicación, al menos aproximadamente 10 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ de aplicación.

Las composiciones dan como resultado una capa fina de un líquido homogéneo de baja viscosidad adsorbida en las microirregularidades de superficie de la piel y adaptada a la forma del cuerpo. La cobertura, humectación y perfilado intrínseco dado por las aplicaciones tópicas líquidas permiten una exposición de superficie máxima debido a las propiedades reológicas y termodinámicas de un fluido de baja viscosidad. Las composiciones demuestran los comportamientos esperados tales como una pátina de humectación inicial seguida de una disipación gradual. La aplicación como película fina puede contribuir a la capacidad de las formulaciones de depositarse en la piel con duraciones de aplicación muy cortas.

6.3 La composición puede desaparecer rápidamente después de la aplicación

Algunas composiciones de la invención se caracterizan por una desaparición rápida y sustancialmente completa de la superficie de la piel después de la aplicación. En una realización, por ejemplo, la composición desaparece sustancialmente (p.ej., se absorbe y/o se evapora) en aproximadamente 30 minutos (y más habitualmente en 15 minutos, 10 minutos, a menudo en aproximadamente 5 minutos, a menudo en aproximadamente 2 minutos y a veces incluso en 1 minuto) después de la aplicación de aproximadamente 5 μl o 10 μl a la piel (p.ej., antebrazo) por cm^2 de área de piel (p.ej., 250 μl por 25 cm^2). Se entiende por “desaparece sustancialmente” que la mayoría (habitualmente al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 95 %) de la composición aplicada por vía tópica se ha dispersado por absorción a través del estrato córneo en la epidermis o dermis de la piel y/o por procesos evaporativos (p.ej., como se valora por la desaparición de la superficie del sitio de aplicación, p.ej., la superficie de la piel está seca al tacto, o como se valora mediante otros métodos cuantitativos o cualitativos). En una realización, la desaparición es debida principal o completamente a la absorción (p.ej., la mayoría, o incluso al menos aproximadamente un 75 %, de la composición aplicada por vía tópica se ha dispersado por absorción). En otra realización, la desaparición es debida principal o completamente a la absorción. En una realización, se suministran al menos aproximadamente 5 μl de la composición a (se absorben en) cada cm^2 de la piel u otra región tratada en aproximadamente 15 minutos.

6.4 La velocidad de penetración de la composición puede ser mayor que la velocidad de evaporación

Algunas composiciones de la invención se caracterizan por tener una velocidad de penetración que es mayor que su velocidad de evaporación. Como se usa en la presente memoria, “velocidad de penetración” hace referencia a la velocidad a la que la composición penetra la barrera del estrato córneo y se absorbe en la piel. Como se usa en la presente memoria, el término “velocidad de evaporación” hace referencia a la velocidad a la que los componentes de la formulación experimentan un cambio de fase de forma líquida a gaseosa. Cuando la velocidad de evaporación de la composición es mayor que su velocidad de penetración, es especialmente probable que permanezca agonista significativo sobre la superficie de la piel. Dicho de otro modo, cuando la presión de vapor de la composición es alta, y por ello su velocidad de evaporación supera la penetración percutánea, puede permanecer un residuo significativo de agente terapéutico como depósito residual sobre la superficie de la piel.

Las velocidades de penetración y evaporación relativas de una composición pueden determinarse mediante una variedad de métodos, incluyendo aquellos descritos por B. W. Kempainen y W. G. Reifeinrath en "METHODS FOR SKIN ABSORPTION", CRC Publication 1990. Están disponibles sistemas de análisis de evaporación/permeación en Laboratory Glass Apparatus, Inc. Berkeley, CA.

5 7. Métodos de preparación de composiciones

Las composiciones de la invención pueden prepararse usando técnicas convencionales. Los materiales pueden combinarse en cualquier orden. Se describen a continuación en la presente memoria métodos de preparación ilustrativos para ciertas formas de la composición.

10 En una realización, los componentes se fabrican o formulan totalmente conformes con todas las normas de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de la Dirección General de Fármacos y Alimentos de EE.UU. usando materiales adecuados para administración a sujetos humanos.

8. Aplicación de alta velocidad de flujo

15 Puede tratarse una afección sensible a la capsaicina en un sujeto mediante la administración tópica de una composición que contiene un agonista de TRPV1 en condiciones en que el agonista penetra el estrato córneo a una alta velocidad de flujo. Cuando se administra a una alta velocidad de flujo, la exposición rápida de fibras nerviosas a capsaicina y/o la acumulación rápida de capsaicina en epidermis o dermis da como resultado una reducción sustancial de la densidad de nociceptores cutáneos funcionales.

La velocidad de flujo hace referencia al movimiento de un compuesto (p.ej., agonista de TRPV1) a través de una barrera (p.ej., estrato córneo) y tiene unidades de peso/área/unidad de tiempo (p.ej., $\mu\text{g}/\text{cm}^2/10$ minutos).

20 Como se usa en este contexto, "una alta velocidad de flujo" significa una velocidad de flujo de al menos aproximadamente $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/15$ minutos, preferiblemente al menos aproximadamente $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/10$ minutos, aún más preferiblemente $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2/15$ minutos, o incluso al menos aproximadamente $35 \mu\text{g}/\text{cm}^2/15$ minutos o al menos aproximadamente $35 \mu\text{g}/\text{cm}^2/10$ minutos, y a veces incluso al menos aproximadamente $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2/15$ minutos, al menos aproximadamente $75 \mu\text{g}/\text{cm}^2/15$ minutos o al menos aproximadamente $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2/15$ minutos. Una "alta velocidad de flujo" significa también una velocidad de flujo de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minuto}$, preferiblemente al menos aproximadamente $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minuto}$, al menos aproximadamente $3,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minuto}$, al menos aproximadamente $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minuto}$, al menos aproximadamente $7,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minuto}$ o al menos aproximadamente $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minuto}$.

30 Puede tratarse una afección sensible a capsaicina en un sujeto mediante la administración tópica de una composición que contiene agonista de TRPV1 a una concentración menor de un 5 % (p/v), habitualmente menor de aproximadamente un 3 %, a menudo de no más de aproximadamente un 1 %, a menudo menor de aproximadamente un 1 %, a menudo menor de aproximadamente un 0,5 % y a veces menor de aproximadamente 0,1 o 0,05 % en condiciones en que el agonista penetra en el estrato córneo a una alta velocidad de flujo.

35 Puede tratarse una afección sensible a capsaicina en un sujeto mediante la administración tópica de una composición que contiene agonista de TRPV1 a una alta velocidad de flujo, en la que dicha administración es durante menos de aproximadamente 45 minutos, preferiblemente menos de aproximadamente 30 minutos, a menudo aproximadamente menos de aproximadamente 15 minutos, a veces aproximadamente 10 minutos o menos o incluso menos de aproximadamente 5 minutos. La composición administrada puede contener capsaicina a una concentración menor de un 5 % (p/v), habitualmente menor de aproximadamente un 3 %, a menudo de no más de aproximadamente un 1 %, a menudo menor de aproximadamente un 1 %, a menudo menor de aproximadamente un 0,5 % y a veces menor de aproximadamente un 0,1 o 0,05 %.

45 Un método de reducción sustancial de la densidad de nociceptores cutáneos funcionales en un área tópica de un sujeto puede comprender administrar por vía tópica una composición que contiene un agonista de TRPV1 a una alta velocidad de flujo, en el que la administración es durante menos de aproximadamente 45 minutos, preferiblemente menos de aproximadamente 30 minutos, a menudo aproximadamente menos de aproximadamente 15 minutos, a veces aproximadamente 10 minutos o menos o incluso menos de aproximadamente 5 minutos. La composición administrada puede contener agonista de TRPV1 a una concentración menor de un 5 % (p/v), habitualmente menor de aproximadamente un 3 %, a menudo de no más de aproximadamente un 1 %, a menudo menor de aproximadamente un 1 %, a menudo menor de aproximadamente un 0,5 %, a veces menor de aproximadamente un 0,1 y a veces menor de aproximadamente un 0,05 %.

9. Administración de la composición

9.1 Duración de la administración

55 Dependiendo del fin de la administración y/o de la afección a la que se esté dirigiendo, la administración de las composiciones de la invención puede tener una variedad de efectos beneficiosos, incluyendo reducción de la funcionalidad de fibras nerviosas, cambio en la sensibilidad cutánea, remisión del dolor y otros efectos beneficiosos.

Inesperadamente, estos efectos beneficiosos pueden lograrse habitualmente mediante una exposición relativamente corta a la composición. Por ejemplo, la duración de la administración suficiente para dar como resultado un efecto beneficioso es habitualmente menor de 1 hora, más a menudo menor de 30 minutos, a veces menor de aproximadamente 15 minutos y a veces menos de aproximadamente 10 minutos, a veces de aproximadamente 5 minutos o menos y a veces menor de aproximadamente 2 minutos. Usando los métodos y composiciones dados a conocer en la presente memoria, pueden administrarse por vía tópica cantidades terapéuticamente eficaces de agonistas de TRPV1 tales como capsaicina a un sujeto mucho más rápidamente y en mayores cantidades de lo posible usando formulaciones convencionales.

El dolor crónico puede reducirse en un sujeto mediante la administración tópica de una composición que contiene agonista de TRPV1 de la invención durante menos de aproximadamente 45 minutos, habitualmente menos de aproximadamente 30 minutos, a menudo aproximadamente menos de aproximadamente 15 minutos, a veces aproximadamente 10 minutos o menos o incluso menos de aproximadamente 5 minutos. Generalmente, son suficientes una o dos administraciones para proporcionar una remisión persistente.

Como se usa en la presente memoria, la duración de la administración puede hacer referencia al tiempo transcurrido entre la primera aplicación de la composición al sujeto (p.ej., pulverizando sobre la piel, por inmersión o similar y (1) la terminación del contacto (p.ej., retirada de la parte del cuerpo sumergida en un baño, retirada de un dispositivo aplicador de la piel y similar; (2) la limpieza de la región puesta en contacto con la composición para retirar cualquier agonista residual (p.ej., usando una disolución limpiadora como se describe a continuación en la sección 10), o (3) el punto en que la composición ha desaparecido enteramente del sitio de aplicación (p.ej., por absorción en la piel, evaporación o una combinación de ambas).

9.2 Administración a la piel

Las composiciones de la invención pueden aplicarse a la piel (o como alternativa a membrana mucosa) usando una gran variedad de métodos y dispositivos. Por ejemplo y no como ilustración, las composiciones pueden administrarse usando una esponja, aerosol, pulverizador, cepillo, torunda u otro aplicador. En una realización, el aplicador proporciona una aplicación de dosis medida fija o variable tal como un aerosol de dosis medida, una bomba de dosis medida por la energía almacenada o una bomba de dosis medida manual. En una realización, el dispositivo aplicador tiene marcas de medida para ayudar al usuario a determinar la cantidad de composición en el dispositivo aplicador.

En una realización, el aplicador es no oclusivo. En una realización, el aplicador no se adhiere a la piel y/o no es adhesivo. En una realización, el aplicador no es un dispositivo de parche.

En un aspecto, un sistema para tratar una afección sensible a capsaicina tiene (1) una composición administrada como se describe en la presente memoria, (2) un dispositivo aplicador para aplicar la formulación a la piel o superficie mucosa. En una realización, el dispositivo aplicador se prellena con la composición. En una realización, la composición administrada está contenida en un recipiente separado del dispositivo.

9.3 Instilación

En una realización, la composición administrada se administra por instilación. Como se usa en este contexto, instilación significa introducir la composición en una parte del cuerpo distinta de la piel mediante un método distinto de la inyección. Son ejemplos de instilación la introducción en la vejiga a través de un catéter, la introducción en la cavidad nasal por pulverizador, la instilación en la uretra y la instilación en heridas quirúrgicas (p.ej., para tratar o prevenir el dolor).

9.4 Administración por inyección

En algunas realizaciones de la invención, las formulaciones descritas en la presente memoria se administran mediante inyección. Por ejemplo, pueden usarse métodos de inyección para suministrar agonista de TRPV1 a troncos nerviosos específicos, tejidos u otros sitios en un sujeto. Ventajosamente, las composiciones administradas de la invención suministran una gran cantidad de agonista de TRPV1 en un pequeño volumen de dosis; los volúmenes pequeños de dosis conllevan un dolor y daño de tejido reducidos y son convenientes para el personal sanitario. Además, en vista del sustancial efecto prolongado observado en la piel para algunas composiciones administradas de la invención, se espera que las composiciones, cuando se inyectan, se depositen en el área de inyección, dando como resultado un bajo nivel de exposición sistémica y proporcionando una alta concentración local de agonista de TRPV1. La inyección de agonistas de TRPV1 en troncos nerviosos puede usarse para bloquear las señales de dolor aferentes entrantes desde las fibras nerviosas nociceptivas distales, proporcionando así beneficio para pacientes con síndromes de dolor neuropático (véase, Pertovaara, 1988, "Collateral sprouting of nociceptive C-fibers after cut or capsaicin treatment of the sciatic nerve in adult rats" *Neurosci. Lett.* 90: 248-53). En otro ejemplo, la inyección de agonista de TRPV1 en tejido de próstata puede usarse para controlar el cáncer de próstata al eliminar selectivamente las células cancerosas de origen prostático (véanse, p.ej., Morre *et al.*, 1997, "NADH oxidase activity from sera altered by capsaicin is widely distributed among cancer patients" *Arch. Biochem. Biophys.* 342: 224-30; Szallasi *et al.*, 2001, "Vanilloid receptor ligands: hopes and realities for the future" *Drugs Aging.* 18: 561-73; Surh, 2002, "Anti-tumor promoting potential of selected spice ingredients with antioxidative and

anti-inflammatory activities: a short review" Food Chem. Toxicol. 40: 1091-7; Van der Aa *et al.*, 2003, "Interstitial cells in the human prostate: a new therapeutic target? Prostate 56: 250-5).

9.5 Administración en forma de microemulsión

5 En una realización, la composición administrada se aplica o instila en forma de una microemulsión. En una realización, la microemulsión se instila (se introduce en) la vejiga.

9.6 Otras formas de administración

10 Resultará evidente para los especialistas en la materia que son conocidos otros métodos de administración. Todos los métodos adecuados están contemplados y englobados por la invención. Otras formas de administración incluyen administración usando microesferas rellenas de fluido (véanse, p.ej., las patentes de EE.UU. nº US5716643 y US6264988), liposomas, otras vesículas huecas, ciclodextrinas, geles micelares o bioerosionables.

10. Retirada de agonista de TRPV1 residual

15 En un aspecto, la invención proporciona métodos de puesta en contacto de una superficie (p.ej., piel) con un agonista de TRPV1 para reducir la funcionalidad de fibras nerviosas y/o tratar una afección sensible a capsaicina, seguida de la etapa posterior de retirada de cualquier agonista residual de la superficie. En una realización, el agonista residual se retira por aclarado. En una realización diferente, el agonista residual se retira aplicando una composición limpiadora en la que el agonista sea soluble y retirando la composición limpiadora. Para ilustración y no limitación, puede ser un compuesto adecuado una composición basada en polietilenglicol (PEG), tal como gel acuoso que contiene de 60 a aproximadamente 90 % p/p de polietilenglicol. En una realización, el agente limpiador consiste en PEG-300 (89,08 %), agente espesante poliácrilato tal como Carbopol 1382™ (1,0 %), hidroxianisol butilado (0,02 %), edetato disódico (0,1 %) y resto de agua; el gel está a un pH de aproximadamente 6,5. Véase, p.ej., la publicación PCT W004021990A2 "Compositions and kits for the removal of irritating compounds from bodily surfaces".

25 Si se desea, puede determinarse la cantidad de agonista restante como residuo sobre una superficie cutánea usando cualquiera de una variedad de ensayos. Por ejemplo, el residuo puede retirarse de la piel aclarando con un disolvente en el que el agonista de TRPV1 sea soluble, o frotando el sitio de aplicación con una torunda, y puede determinarse el peso, concentración o bioactividad del agonista de TRPV1 en el disolvente o torunda. Los procedimientos adecuados para esta determinación resultarán evidentes para los especialistas en la materia con referencia a la bibliografía científica. Véase, por ejemplo, Wang *et al.*, 2001, Int. J. Pharm. 14: 89-104. En la mayoría de ensayos, se realiza la recogida de muestras de las cantidades residuales de fármaco sobre la superficie de la piel. Es un modo de muestrear frotar el sitio de aplicación usando una esponja de gasa de calificación quirúrgica ligeramente empapada con un disolvente adecuado para esa sustancia farmacológica particular. Se efectúa el frotamiento de tal modo que se exponga cada superficie de la esponja solo una vez durante una sola pasada longitudinal. Se dispone entonces la esponja de gasa sobre un embudo de vidrio sinterizado y se lava con una cantidad conocida adecuada del mismo disolvente (se usa la misma cantidad conocida para empapar la gasa inicialmente). Se analiza el lavado resultante mediante un método (cromatografía, espectroscopia UV o análisis de espectro de masas) adecuado para la determinación cuantitativa de la sustancia farmacológica en cuestión. Véase, p.ej., M. J. Shifflet y M. Shapiro "Development of Analytical Methods to Accurately and Precisely Determine Residual Active Pharmaceutical Ingredients and Cleaning Agents on Pharmaceutical Surfaces", "American Pharmaceutical Review"; verano de 2002. Se describe un método alternativo de muestreo por Nanji A. *et al.* 1987, J. Toxicol. Clin. Toxicol. 25: 501-15 (que describe el uso de una sonda de succión para recoger muestras que se cargaron posteriormente directamente en un espectrómetro de masas por desorción térmica).

11. Kits y dispositivos

45 En un aspecto, un kit puede incluir (1) una composición administrada de la invención y materiales para retirar el agonista residual de la superficie de aplicación (p.ej., superficie cutánea). El kit puede contener un gel limpiador basado en PEG tal como aquellos descritos en la publicación PCT W004021990A2.

Adicionalmente, un kit puede incluir un anestésico, bolsas de eliminación resistentes a productos químicos, aplicadores para aplicar la composición limpiadora, toallas o toallitas para retirar el gel limpiador, guantes, protección ocular, tijeras, rotuladores y agentes limpiadores de superficie corporal adicionales tales como torundas de alcohol. En una realización, el anestésico es lidocaína.

50 En un aspecto, un kit incluye (1) una composición administrada de la invención y (2) un material o dispositivo para suministrar la composición. La composición puede estar contenida en un recipiente separado del dispositivo. En una realización, el dispositivo aplicador es una esponja, cepillo o torunda.

12. Efectos ejemplares

55 La aplicación de los agonistas de TRPV1 de la invención da como resultado una variedad de efectos fisiológicos y/o terapéuticos beneficiosos, algunos de cuyos ejemplos se describen a continuación.

12.1 Reducción de la densidad de fibras nerviosas nociceptivas funcionales

Como se observa, un método de reducción de la densidad de fibras nerviosas nociceptivas funcionales (concretamente, una reducción de la funcionalidad de fibras nerviosas, FFN) en una región seleccionada de un sujeto puede comprender poner en contacto la región con una composición que contiene capsaicina y un sistema disolvente que contiene dos o más potenciadores de la penetración, concretamente, una composición administrada como se describe en la presente memoria.

Poner en contacto el área con la composición administrada durante un periodo de tiempo especificado puede dar como resultado una reducción sustancial de la densidad. Una "reducción sustancial" de la densidad o del número de fibras nerviosas nociceptivas funcionales significa una reducción de al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 28 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 75 % y a veces al menos aproximadamente un 80 % en comparación con una región o sujeto no tratado (de control). Véanse los ejemplos 2 y 3 a continuación. El periodo de tiempo especificado puede no ser de más de aproximadamente 10, 15, 20, 30 o 45 minutos.

La densidad o número de fibras nerviosas nociceptivas funcionales puede determinarse mediante una variedad de métodos. Es un método particularmente útil la inmunotinción del producto génico de proteína 9.5 ("PGP 9.5") como se describe por Nolano *et al.*, 1999, *J. Neuroscience* 81: 135-45. Véase también Kennedy *et al.*, 1996, "Quantitation of epidermal nerves in diabetic neuropathy" *Neurology* 47: 1042-48. Una reducción de la tinción de PGP 9.5 es indicativa de una reducción de la FFN. Otros métodos de medida de la inactivación funcional o estructural de fibras nerviosas incluyen inmunotinción con sustancia P, inmunotinción con producto génico relacionado con la calcitonina, inmunotinción con S100, inmunotinción de proteínas de neurofilamentos e inmunotinción de receptores TRPV1, p.ej., usando anticuerpos anti-receptor TRPV1. El análisis de la inmunotinción se realiza habitualmente entre 2 y 7 días después de la administración del agonista de TRPV1. La densidad de fibras nerviosas puede medirse 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días después de la administración de la composición. La densidad de fibras nerviosas nociceptivas funcionales puede medirse 7 días después de la administración del agonista de TRPV1. Como alternativa, pueden usarse métodos distintos de la inmunotinción para valorar la densidad de los nociceptores cutáneos.

Los ejemplos 2 y 3 ilustran ensayos de FFN después de aplicación tópica de capsaicina o resiniferatoxina. La exposición a un agonista de TRPV1 puede conducir a una franca reducción del número de fibras nerviosas contables en epidermis y dermis o a cambios en la apariencia de esas fibras nerviosas. Cuando se usan inmunoensayos de PGP 9.5 para monitorizar la FFN, solo se cuentan las fibras nerviosas positivas de PGP 9.5 con apariencia morfológica normal. Las áreas de la piel afectadas por neuropatías periféricas se caracterizan por un hinchamiento atípico, varicosidades o segmentación de fibras nerviosas de pequeño diámetro (nociceptores) (véanse, p.ej., McArthur *et al.*, 1998, "Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency" *Arch. Neural.* 55: 1513-20; Herrmann *et al.*, 2004, "Epidermal nerve fiber density, axonal swellings and QST as predictors of HIV distal sensory neuropathy" *Muscle Nerve.* 29: 420-7) y se cree que ocurren cambios similares en la morfología del nociceptor después de la exposición de la piel a capsaicina tópica. Al contar el número de fibras nerviosas por mm de piel, solo se cuentan las fibras nerviosas con apariencia morfológica normal. Además, si un número sustancial de fibras nerviosas en cualquier sección de piel están hinchadas o tienen varicosidades de tal modo que no es posible contar las fibras con apariencia normal, se asigna a la sección un valor de 0 fibras nerviosas.

12.2 Reducción mantenida del dolor neuropático

Un método de aplicación de la composición administrada a un sujeto con dolor neuropático puede dar como resultado una disminución mantenida o persistente de los síntomas (p.ej., dolor). En algunos casos, son suficientes una o dos administraciones para proporcionar una remisión persistente (concretamente remisión durante al menos aproximadamente cuatro semanas, preferiblemente al menos aproximadamente 8 semanas).

12.3 Reducción de la sensibilidad cutánea después de la administración de agonistas de TRPV1 (ensayo ESC)

Las fibras nerviosas nociceptivas responden normalmente a estímulos térmicos cálidos y fríos. Por ello, los cambios en los umbrales térmicos son indicativos de una función nociceptora reducida y pueden usarse para medir la FFN. Puede detectarse una "reducción sustancial" de la FFN como un cambio en el umbral térmico. Puede usarse el ensayo sensorial cuantitativo (ESC) para detectar cambios en los umbrales térmicos debidos a enfermedades o exposición a agonistas de TRPV1 (Bjerring *et al.*, 1989, "Use of a new argon laser technique to evaluate changes in sensory and pain thresholds in human skin following topical capsaicin treatment" *Skin Pharmacol.* 2: 162-67). Los métodos de ESC están bien establecidos en la bibliografía científica y son ampliamente conocidos por los especialistas en la materia (Siao *et al.*, 2003, "Quantitative sensory testing" *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 14: 261-86.) Por ejemplo, puede medirse una capacidad reducida de detectar la sensación fría producida por un rodillo metálico (dispositivo Therrell, Samedic Production AB, Sollentuna, Suecia) preenfriado a 12 °C. En diversas realizaciones, el cambio en el umbral térmico es de al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 28 %, al menos

aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 % y a veces al menos aproximadamente un 50 % en comparación con una región o sujeto no tratado (de control).

12.4 Administración de agonistas de TRPV1 con malestar reducido

5 Es generalmente conocido que la administración de capsaicina produce un intenso dolor urente. La aplicación de concentraciones relativamente bajas de capsaicina da como resultado dolor que es intolerable para muchos pacientes. Por esta razón, la capsaicina puede administrarse después de, o simultáneamente con, la administración de anestésico.

10 Sorprendentemente, se ha descubierto que la administración rápida de agonistas de TRPV1 usando composiciones de la invención da como resultado menor dolor o malestar que la administración de formulaciones de capsaicina convencionales que contienen concentraciones mucho menores de capsaicina. El ejemplo 4 muestra que, sorprendentemente, una formulación líquida de capsaicina al 10 % p/v producía una respuesta al dolor estadísticamente significativa menor ($p \leq 0,1$) que la crema Zostrix® cuando se aplica a vulva de rata (la crema Zostrix® es una formulación de capsaicina al 0,075 % comercialmente disponible). De forma similar, el ejemplo 5 sugiere que la aplicación tópica de una formulación líquida de capsaicina al 10 % en dietilenglicolmonoetiléter producía menor comportamiento nocifensivo durante un periodo de observación de 90 minutos que la aplicación 15 tópica de una crema de capsaicina comercialmente disponible sin receta de baja concentración (0,1 %).

20 Se contempla que, usando la presente invención, puede administrarse una dosis moderada (>1 %) y alta (>3 %), incluso una dosis muy alta de capsaicina, a un paciente sin el requisito de pretratamiento o coadministración de anestésico. Además, cuando se usa anestesia antes, durante o después de exposición a un agonista de TRPV1, se requerirá menos anestésico o una exposición más corta a anestésico para conseguir el mismo efecto sobre el malestar. Por tanto, en un aspecto, la invención proporciona la administración de un agonista de TRPV1 tal como capsaicina a una concentración de más de un 1 % (p/v), más de un 2 %, más de un 3 %, más de un 4 %, más de un 5 % más de un 6 % sin necesidad de anestésico, usando las composiciones de la invención.

13. Usos terapéuticos de composiciones que contienen agonista de TRPV1

25 Esta sección describe el uso de composiciones de la invención. Sin embargo, se entenderá que los ejemplos de esta sección se proporcionan para ilustración y no limitación. Como se observa anteriormente, la aplicación de capsaicina tiene numerosos beneficios terapéuticos, cada uno de los cuales puede tratarse eficazmente usando los métodos de la invención. Las afecciones para las que puede estar indicado el tratamiento con agonista de TRPV1 incluyen dolor neuropático (incluyendo dolor asociado a neuropatía diabética, neuralgia postherpética, VIH/SIDA, lesión traumática, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia del trigémino, eritromelalgia y dolor del miembro fantasma), dolor producido por etiologías mixtas nociceptiva y/o neuropática (p.ej., cáncer), artrosis, fibromialgia, dolor de la parte 30 baja de la espalda, hiperalgesia inflamatoria, vestibulitis vulvar o vulvodinia, cistitis intersticial de pólipo sinusal, vejiga neurogénica o hiperactiva, hiperplasia prostática, rinitis, cirugía, traumatismo, hipersensibilidad rectal, glosodinia, mucositis oral, herpes (u otras infecciones víricas), hipertrofia prostática, dermatitis, pruritis, picor, acúfenos, psoriasis, verrugas, cánceres (especialmente cánceres de piel), cefaleas y arrugas. Generalmente, las composiciones que contienen agonista de TRPV1 pueden usarse para tratar cualquier afección para la que sea 35 beneficiosa la administración tópica de un agonista de TRPV1 (p.ej., capsaicina).

13.1 Dolor neuropático

40 El dolor neuropático, tal como el asociado a neuropatía diabética o neuralgia postherpética, ha probado ser particularmente resistente al tratamiento. Sin embargo, la capsaicina se ha demostrado eficaz en el tratamiento de dolor neuropático. Por ejemplo, la inactivación de los nociceptores cutáneos en epidermis y dermis inducida por un parche dérmico de capsaicina al 8 % p/p ha demostrado eficacia clínica frente a neuralgia postherpética, una afección de dolor neuropático prototípica (véase Backonja *et al.*, "A Single One Hour Application of High-Concentration Capsaicin Patches Leads to Four Weeks of Pain Relief in Postherpetic Neuralgia Patients" American Academy of Neurology, Resumen de la reunión de 2003. Las composiciones de la presente invención son eficaces para tratar dicho dolor neuropático.

50 La eficacia de composiciones específicas con respecto a la capacidad de volver persistentemente no funcionales nociceptores cutáneos puede determinarse mediante la evaluación inmunohistoquímica de la densidad de marcadores cutáneos para nociceptores cutáneos, tales como el producto génico de proteína 9.5 (PGP 9.5). Pueden utilizarse métodos estándares para cuantificar los cambios de las densidades de tinción de PGP 9.5 (véase Nolano *et al.*, 1999, J. Neuroscience 81:135-45). Puede hacerse el análisis de biopsias de punción tomadas 3 a 7 días después del tratamiento con una formulación. Se espera que las composiciones de la presente invención que producen una pérdida de tinción de PGP 9.5 comparable o superior al parche dérmico de capsaicina (véase Backonja *et al.*, 2003) produzcan actividades analgésicas similares o superiores.

55 Puede usarse una sola administración de una composición que contiene agonista de TRPV1 (p.ej., que contiene capsaicina) de la invención para proporcionar una remisión significativa y de larga duración de afecciones de dolor crónico, particularmente dolor neuropático y dolor inflamatorio. Como se usa en este contexto, una remisión significativa del dolor significa una reducción de al menos un 15 %, y a veces al menos un 50 %, respecto del dolor

que el paciente reseñó inicialmente. El dolor puede medirse usando técnicas rutinarias, tales como la aplicación de la escala de dolor de Likert (véase Guyatt *et al.*, 1987, "A comparison of Likert and visual analogue scales for measuring change in function" J. Chronic Dis. 40: 1129-33). Como se usa en este contexto, una remisión del dolor de larga duración significa remisión durante al menos dos semanas, habitualmente al menos 1 mes, y a menudo remisión durante 3-6 meses después de la administración. Se espera que la aplicación de una composición que comprende capsaicina al 1-10 % (p/v) durante 2 a 60 minutos proporcione una remisión significativa. Habitualmente, la aplicación durante 30 minutos o menos, tal como 15 minutos o menos, o incluso 10 minutos o menos, proporcionará una remisión significativa.

13.2 Dolor inflamatorio o nociceptivo

Los agonistas de TRPV1 son útiles para la mejora del dolor inflamatorio o nociceptivo, particularmente el debido a afecciones tales como artrosis, artritis reumatoide, dolor de articulación, cirugía, traumatismo, cardenales, abrasiones, dolor de la parte baja de la espalda, herpes zóster agudo o cánceres.

13.3 Cánceres

Las composiciones de agonista de TRPV1 de la invención son particularmente valiosas para el tratamiento de diversos tipos de cánceres, p.ej., cánceres de piel. La capsaicina se ha mostrado que previene el crecimiento de células cancerosas y/o induce la apoptosis de células cancerosas en ensayos *in vitro* usando una variedad de estirpes de células cancerosas (para revisión, véase Y-J Surh, 2002, "More Than Spice: Capsaicin in Hot Chili Peppers Makes Tumor Cells Commit Suicide", J. Nat. Cancer Inst., 94:1263-65). Según la invención, las composiciones de capsaicina o agonista de TRPV1 de la invención se suministran directamente a tejidos o células cancerosas, o a células precancerosas (p.ej., células responsables de hiperplasia prostática o anomalías uterinas). Para el tratamiento de cánceres de piel, por ejemplo, la composición puede aplicarse por aplicación tópica o, como alternativa, por inyección o instilación. Debido a que la capsaicina potencia la absorción percutánea de otros compuestos, se esperaría que el suministro de una combinación de capsaicina con compuestos anticancerosos (p.ej., 5-fluorouracilo) fuera eficaz.

13.4 Mucositis oral

Las composiciones de agonista de TRPV1 de la invención se usan también para el tratamiento de mucositis oral. La mucositis oral es un problema significativo en pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia. Las estimaciones de mucositis oral en terapia del cáncer oscilan de 40 % de pacientes que reciben quimioterapia estándar a 76 % de pacientes de trasplante de médula ósea. Se ha descrito la eficacia de la capsaicina para tratar mucositis oral (Berger *et al.*, 1995, J. Pain Symptom Manage 10: 243-8). Sin embargo, la remisión del dolor proporcionada por las formulaciones anteriores no era completa para la mayoría de pacientes y era de duración limitada. Esto puede haber sido debido a la naturaleza de las formulaciones anteriores, por su capacidad de inducir dolor o su incapacidad de suministrar precisamente altas concentraciones de capsaicina al sitio de mucositis oral.

La administración de las composiciones de la invención a lesiones de la mucosa oral proporcionaría un suministro rápido y conveniente de capsaicina, u otros agonistas de TRPV1. La aplicación de composiciones podría conseguirse mediante torunda, pulverizador, rodillo, jeringuilla u otro dispositivo.

13.5 Trastornos de la vejiga

La instilación de disoluciones que contienen capsaicina en la vejiga se ha usado para tratar una variedad de trastornos de vejiga, incluyendo vejiga neurogénica, cistitis intersticial, hiperreflexia del detrusor y vejiga hiperactiva (para revisión, véase Fowler *et al.*, 2002, "Voiding and the Sacral Reflex Arc: Lessons from Capsaicin Instillation," Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 210: 46-50). Aunque generalmente eficaces, estos procedimientos requieren al menos 20 minutos de exposición a la disolución de fármaco y producen un dolor y malestar significativos para los pacientes. Véase Chancellor *et al.*, 1999, J. Urol. 162: 3-11. Las composiciones de la presente invención pueden usarse para tratar dichos trastornos de vejiga. En una realización, la composición se administra en forma de una microemulsión, tal como se describe a continuación en la sección 13, instilada en la vejiga. En otra realización, la composición que contiene agonista descrita en la presente memoria es miscible con agua debido a la codisolubilidad del potenciador de la penetración. Un sistema disolvente anfífilo, tal como capsaicina disuelta en dietilenglicolmonoetiléter, puede conferir suficiente solubilidad a la capsaicina en agua para permitir la instilación directa de la mezcla monofásica resultante.

13.6 Hiperplasia prostática

La hiperplasia prostática es una afección que aqueja a muchos millones de hombres en todo el mundo. Especialmente, las células de próstata hiperproliferativas comparten muchos rasgos de las células cancerosas (que, como se describe anteriormente, experimentan apoptosis en respuesta a capsaicina). Véase Tayeb *et al.*, 2003, Br. J. Cancer 88: 928-32. Esta afección puede tratarse mediante la administración de las composiciones de la invención. En una realización, la composición que se administra en forma de una microemulsión tal como se describe a continuación en la sección 13, instilada en la uretra, sería particularmente valiosa para tratar (y quizás revertir) la hiperplasia prostática. Además del tratamiento de hiperplasia, la instilación de una composición de la invención

debería reducida también el síntoma de malestar al orinar característico de la hiperplasia prostática. Inyectar la capsaicina directamente a la próstata afectaría a las células marcapasos e hiperplásicas que expresan TRPV1. Véase Exintaris *et al.*, 2002, J. Urol. 168: 315-22.

13.7 Psoriasis, dermatitis, pruritis y picor

5 Está documentada la eficacia de la capsaicina frente a psoriasis, dermatitis, pruritis y picor en ensayos clínicos bien controlados (p.ej., véanse Bernstein *et al.*, 1986, "Effects of Topically Applied Capsaicin on Moderate and Severe Psoriasis Vulgaris," J. Am. Acad. Dermatol. 15: 504-507; Ellis *et al.*, 1993, "A Double-Blind Evaluation of Topical Capsaicin in Pruritic Psoriasis," J. Am. Acad. Dermatol. 29: 438-42). Dicho tratamiento requiere la aplicación de cremas de baja concentración muchas veces al día durante muchas semanas. De acuerdo con la presente
10 invención, las composiciones descritas en la presente memoria se aplican por vía tópica a sitios de psoriasis, dermatitis, pruritis o picor. Se espera que este tratamiento proporcione una remisión superior y de mayor duración que los métodos actualmente disponibles.

13.8 Verrugas

15 La verruga común, o *Verruca vulgaris*, aparece entre un 5 y un 10 % de los niños y en un porcentaje menor de adultos. El tratamiento estándar es congelar con gotas de nitrógeno líquido o crioterapia. Este procedimiento puede ser eficaz, pero puede requerir meses de aplicaciones repetidas dolorosas que dan miedo a muchos niños y pueden conducir a veces a ampollas e infecciones. También se ha reseñado que la crioterapia es de eficacia limitada. Las composiciones que contienen capsaicina de esta invención encuentran uso en el tratamiento de verrugas comunes. Se espera que este tratamiento proporcione una remisión superior y de mayor duración que los métodos
20 actualmente disponibles.

13.9 Jaqueca y cefalea

25 La jaqueca (incluyendo jaqueca con aura) y cefalea (p.ej., cefalea en brotes) se caracterizan por un dolor incapacitante y la hiperactivación del sistema nervioso trigeminal. Existen evidencias de que la aplicación tópica de agonistas de TRPV1 sobre la mucosa nasal puede prevenir o revertir la cefalea, véanse, p.ej., Saper *et al.*, 2002, Arch. Neural 59: 990-4 y Vass *et al.*, 2001, Neuroscience 103: 189-201, ya que el sistema nervioso trigeminal inerva la piel de la cara y cabeza, así como la mucosa de la cavidad nasal. Según la invención, la aplicación tópica de las composiciones de la invención al sistema nervioso trigeminal (p.ej., aplicación a la frente u otras partes de la cara o cabeza o en los canales nasales) se usa para prevenir o reducir los síntomas de cefalea.

13.10 Arrugas

30 Muchas arrugas están causadas por la activación tónica de músculos subyacentes de la piel. Es probable que esté implicado un arco reflejo que implica hiperactividad del sistema nervioso sensorial. La aplicación de composiciones de la presente invención se usa para reducir la profundidad o extensión de las arrugas, o prevenir la formación de arrugas.

13.11 Acúfenos

35 Existen muchas similitudes entre los síntomas y signos de acúfenos graves y dolor crónico, p.ej., algunos individuos con acúfenos graves perciben sonidos que son desagradables o dolorosos y se usan algunos de los mismos fármacos para tratar ambas afecciones (Moller, 2000, "Similarities between severe tinnitus and chronic pain" J. Am. Acad. Audiol. 11: 115-24). Se sabe poco sobre la localización anatómica de los cambios que causan los acúfenos, pero puede ser el colículo inferior así como otras estructuras. Se encuentra TRPV1 en células ciliadas y células de soporte del órgano de Corti y células de ganglio espiral de la cóclea. Estudios animales indican que la acción principal de la capsaicina es sobre las células ciliadas externas y sugieren que el TRPV1 en la cóclea puede desempeñar un papel en la homeostasis coclear (Zheng *et al.*, 2003, "Vanilloid receptors in hearing: altered cochlear sensitivity by vanilloids and expression of TRPV1 in the organ of Corti" J. Neurophysiol. 90: 444-55). Además, la activación de TRPV1 por ligandos endógenos puede contribuir a la hipersensibilidad del octavo nervio ante las
40 entradas de células ciliadas en una variedad de afecciones patológicas tales como acúfenos, enfermedad de Meniere y jaqueca (Balaban *et al.*, 2003, "Type 1 vanilloid receptor expression by mammalian inner ear ganglion cells" Hear Res. 175: 165-70). Se espera que las composiciones de la presente invención puedan ser eficaces para el tratamiento de acúfenos.

14. Métodos de cribado

50 Se describen en la presente memoria métodos para identificar una composición como útil para el suministro terapéutico de un agonista de TRPV1 a un sujeto mediante la determinación del efecto prolongado para una disolución consistente en la composición y el agonista de TRPV1 o un agonista de TRPV1 diferente, en que un efecto prolongado menor de 0,25 indica que la composición es útil para el suministro terapéutico de un agonista de TRPV1. Como alternativa, un efecto prolongado menor de 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 o 0,001 indica que la
55 composición es útil para el suministro terapéutico de un agonista de TRPV1. Puede haber una etapa adicional de

determinación de la cantidad de agonista suministrada a la epidermis y dermis cutánea después de un tiempo especificado cuando la composición se aplica a la superficie de la piel.

5 Pueden clasificarse dos o más composiciones según su utilidad para el suministro terapéutico de un agonista de TRPV1 a un sujeto mediante la determinación para cada composición del efecto prolongado para una disolución consistente en la composición y el agonista de TRPV1 o un agonista de TRPV1 diferente, comparando los valores obtenidos para cada composición y clasificando las composiciones según los valores, en que una composición con un valor menor se clasifica como más adecuada para el suministro terapéutico de agonista de TRPV1. Puede haber una etapa adicional de determinación, para cada composición, de la cantidad de agonista suministrada a epidermis y dermis cutáneas después de un tiempo especificado cuando se aplica la composición a la superficie de la piel, en que una composición con un mayor valor se clasifica como más adecuada para el suministro terapéutico del agonista de TRPV1.

10 En diversos métodos: (i) la composición puede contener uno o más potenciadores de la penetración; (ii) la composición puede ser una composición de la presente invención; (iii) el agonista de TRPV1 puede ser capsaicina, (v) el efecto prolongado puede determinarse *in vitro*; (v) el efecto prolongado puede determinarse usando piel de ratón o (v) el efecto prolongado puede determinarse usando el ensayo de piel de ratón de la presente invención.

15. Preparación y administración de microemulsiones

Las composiciones de la invención pueden administrarse en forma de una microemulsión. Los métodos para preparar microemulsiones son generalmente conocidos en la materia. Véanse, p.ej., Prince, 1970 "Microemulsions" J. Soc. Cosmet. Chem. 21: 193-204; Prince L.M. en "MICROEMULSIONS-THEORY AND PRACTICE", Academic, Nueva York 1977; Belloq A. M. *et al*; Adv. Colloid Interface. Sci. : 20: 167, 1984 y Bourrel M., Schechter RS. en "MICROEMULSIONS AND RELATED SYSTEMS", Dekker, Nueva York, 1988.

En una versión, se prepara una microemulsión que comprende tres componentes. Los tres componentes son una fase interna, una fase externa y uno o más emulsionantes.

La fase interna

25 El contenido de la fase interna depende de la naturaleza de la composición que contiene agonista de TRPV1 usada para preparar la microemulsión. Cuando la composición no es miscible con agua, la composición sirve como fase interna (aunque puede combinarse opcionalmente con un aceite con el que la composición sea miscible). Cuando la composición (concretamente, que comprende un agonista de TRPV1 y un sistema disolvente, p.ej., capsaicina al 5 % (p/v) en dietilenglicolmonoetiléter) es anfifila o hidrófila, se mezcla la composición con un aceite con el que sea miscible. Los ejemplos de dichos aceites incluyen, para ilustración y no limitación, aceite mineral, aceite de visón, aceite de linaza, aceite de tung, aceite de pino y aceites vegetales. La fase interna se dispersa como microgotitas (p.ej., que tienen un diámetro de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 nm, habitualmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 nm).

La fase externa

35 La fase externa es un líquido acuoso, tal como agua, disolución salina, tampón o similar. La fase externa es el medio en que se dispersan las microgotitas.

El emulsionante o emulsionantes

Los ejemplos de emulsionantes adecuados (para ilustración y no limitación) incluyen aceite mineral, Pluronic (BASF), ácidos grasos polietoxilados, ácidos grasos de diéster de PEG, mezclas de monoésteres y diésteres de ácidos grasos de PEG, ácidos grasos poliglicerizados, monoglicéridos y diglicéridos, esteroides y derivados de esteroles, ésteres de azúcar, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácido graso de sorbitán, ésteres de ácido graso de alcohol inferior, tensioactivos iónicos y tensioactivos no iónicos y combinaciones de los mismos.

Componentes opcionales

45 Además, la microemulsión puede incluir otros componentes tales como componentes potenciadores de la estabilidad (p. ej., antimicrobianos, antioxidantes y similares), agentes de ajuste del pH y similares, agentes estabilizantes y similares. Sin embargo, habitualmente estos componentes están presentes en pequeñas cantidades (p.ej., menor de aproximadamente un 5 % (p/v), lo más a menudo menor de aproximadamente un 1 %).

Preparación de microemulsión

50 Puede prepararse una microemulsión añadiendo al menos un emulsionante (p.ej., 6-dioleato de poliglicerilo) a la fase interna (p.ej., disolución de capsaicina al 5 % en dietilenglicolmonoetiléter mezclado con aceite). Se añade entonces la mezcla a una fase externa (p.ej., agua). Se agita vigorosamente, se somete a sonicación o se agita de otro modo la mezcla resultante con o sin la aplicación de calor hasta que se forman microgotitas estables y se da

como resultado una distribución homogénea. El pH puede ajustarse para mejorar la estabilidad y/o la tolerancia fisiológica de la microemulsión.

5 Pueden prepararse formulaciones concentradas de agonista de TRPV1 que contienen codisolventes, tensioactivos, emulsionantes y espesantes a concentraciones mayores que la composición administrada final esperada (véase el ejemplo 6). Estas formulaciones son "preconcentrados" no pretendidos para administración directa, sino que requieren una dilución adicional en un vehículo adecuado para obtener la concentración de administración deseada.

Uso de microemulsión

10 Se pone en contacto la microemulsión con un tejido al que se pretenda suministrar el agonista de TRPV1. Sin pretender ligarse a un mecanismo particular, se cree que las microgotitas se fusionarán rápidamente con el tejido diana (concretamente, tejido con el que está en contacto la microemulsión) y suministrarán el agonista de TRPV1 y cualquier otro agente terapéuticamente activo al tejido.

15 Los ejemplos de tratamientos para los que es útil la administración de microemulsión incluyen, sin limitación (1) tratamiento de neuropatía periférica, artritis, psoriasis y congelación (administración por baño); (2) tratamiento de vejiga neurogénica, cistitis intersticial o afecciones similares (instilación en la vejiga); (3) tratamiento de cáncer de próstata o hiperplasia prostática (instilación en la uretra) y (4) instilación en heridas quirúrgicas para tratar o prevenir el dolor.

20 El método de puesta en contacto de tejido y microemulsión variará dependiendo de la naturaleza del tejido y de la afección para tratar. Es un ejemplo de método para administración mediante un dispositivo de tipo baño de agua (concretamente, un recipiente de la microemulsión en que puede sumergirse un tejido diana, tal como una mano o pie).

25 Por ejemplo, la presente invención proporciona métodos y dispositivos para administración de una composición agonista de TRPV1 (una microemulsión u otra composición que contiene agonista de TRPV1, tal como las descritas anteriormente en la presente memoria) usando un dispositivo de tipo baño. En una versión, el dispositivo de baño incluye una cubeta para contener la microemulsión de agonista de TRPV1 y para recibir el área afectada de tejido. Por ejemplo, puede sumergirse una mano, pie, codo o cualquier otra área afectada en el baño para tratamiento. Este tipo de dispositivo tiene ciertas ventajas.

30 En primer lugar, un dispositivo de tipo baño proporciona un modo conveniente de ayudar a asegurar que se trata la totalidad del área afectada, porque pueden sumergirse fácilmente partes enteras del cuerpo en el baño para tratamiento. Un baño terapéutico es especialmente adecuado para pacientes que padecen ciertos tipos de neuropatía tale como neuropatía periférica diabética, que afecta y produce dolor típicamente en las extremidades inferiores en primer lugar, concretamente los pies. Puede usarse también un baño terapéutico para el tratamiento de dolor musculoesquelético. Los pacientes que padecen neuropatía periférica diabética pueden sumergir sus pies en el dispositivo de baño descrito en la presente memoria para tratamiento usando los métodos descritos en la presente memoria. De forma similar, el dolor neuropático en las extremidades superiores empieza típicamente en las puntas de los dedos de la mano, antes de desplazarse a manos y brazos. Por lo tanto, un baño terapéutico es también especialmente útil para el tratamiento de dedos y manos.

40 En segundo lugar, el uso de un dispositivo de tipo baño es provechoso para controlar y potenciar el suministro de fármaco. Esto es debido a que las condiciones ambientales que afectan al suministro de fármaco pueden regularse y modificarse cuidadosamente. Por ejemplo, temperatura, hidratación, contenido de sal y concentración de fármaco se han mostrado que tienen todos un efecto sobre la absorción de un fármaco a través de la piel. Por lo tanto, la regulación de estas propiedades puede ayudar a controlar o potenciar el suministro de fármaco.

45 En su forma más sencilla, el dispositivo de baño proporciona un recipiente para albergar un fluido de tratamiento. El recipiente es de suficiente tamaño de tal modo que pueda sumergirse en el mismo un área afectada. El dispositivo puede tomar, por ejemplo, la forma de un baño para pies. Sin embargo, debería entenderse que el baño puede ser de cualquier número de formas y tamaños, y por lo tanto ser adecuado para la inmersión de cualquier número de partes del cuerpo afectadas. En una realización, el baño comprende una cubeta para contener la microemulsión de agonista de TRPV1 y recibir una parte del cuerpo en la misma. La cubeta tiene una superficie inferior y una estructura de pared que se extiende hacia arriba desde la misma.

50 Cuando el baño es un dispositivo de tipo baño de pies, la cubeta tiene una longitud y anchura suficientes para acomodar los pies de un usuario adulto de tamaño medio. De forma similar, el tamaño de cubeta puede seleccionarse para proporcionar suficiente espacio para permitir al usuario insertar y retirar fácilmente los pies de la misma. Además, el baño puede incluir ciertos rasgos diseñados anatómicamente. Por ejemplo, el dispositivo de baño puede incluir reposapiés separados, soportes opcionales para los puentes u otras formas perfiladas diseñadas para los pies. El baño puede estar compuesto por cualquier material apropiado.

55 En algunas realizaciones, el baño incluye elementos de calentamiento o enfriamiento diseñados para regular la temperatura de la cubeta o la microemulsión contenida en la misma. Las temperaturas aumentadas pueden ayudar a facilitar la penetración del agonista de TRPV1 a través de la piel. A la inversa, las temperaturas reducidas pueden

ayudar a mejorar la tolerabilidad ante cualquier malestar resultante de la exposición a ciertos agonistas de TRPV1. Los elementos de calentamiento o enfriamiento pueden controlarse eléctricamente o pueden accionarse a pilas. En algunas realizaciones, el elemento de calentamiento proporciona la capacidad de enfocar el calor sobre una región específica del pie del usuario, por ejemplo usando rayos infrarrojos. Sin embargo, puede usarse cualquier tipo de elemento de calentamiento adecuado. El baño puede incluir también un elemento de ultrasonidos o sonicación para emitir ondas a través de la microemulsión de agonista de TRPV1. Sin desear ligarse a ninguna teoría particular, se cree que el uso de dichas ondas ayuda a facilitar la penetración del agonista de TRPV1 a través de la piel.

El baño puede tener también una tapa o sello para atrapar los humos y evitar un derrame accidental. La tapa puede ser totalmente retirable o no. Por ejemplo, la tapa puede configurarse para ajustarse a presión sobre la superficie de la cubeta, o puede unirse a la cubeta usando cualquier otro dispositivo de unión adecuado (p.ej., bisagras). En algunas realizaciones, la tapa se diseña para cubrir toda la superficie de la cubeta y formar un sello alrededor del área afectada mientras el área afectada recibe tratamiento.

Puede usarse un panel de control para controlar los elementos de calentamiento, enfriamiento y sonicación. El panel de control puede estar alimentado por cualquier suministro de energía adecuado, por ejemplo, un cable que conecta con una salida de 110 V de CA, o incluso una pila. Tener el baño alimentado por una pila ayuda a facilitar la portabilidad del dispositivo. Además, el panel de control puede tener un dispositivo temporizador para registrar el tiempo de tratamiento y notificar al usuario cuando se completa el tratamiento. Pueden añadirse al panel de control cualquier número de modificaciones o controles adicionales según se desee.

Como se observa anteriormente, la microemulsión de agonista de TRPV1 puede administrarse usando un dispositivo de baño. En la operación, se añade la microemulsión de agonista de TRPV1 a la cubeta del dispositivo. Se sumerge entonces la parte del cuerpo afectada en la microemulsión durante un periodo predeterminado de tiempo de tratamiento. Los tiempos de tratamiento variarán dependiendo del agonista elegido. En una realización, la capsaicina es el antagonista de receptor VR1. En una realización, puede añadirse capsaicina a la cubeta en forma de una microemulsión (p.ej., como se describe anteriormente) o la microemulsión de capsaicina puede formarse en el baño mismo (p.ej., proporcionando la capsaicina en un sistema disolvente adecuado, añadiendo un agente emulsionante y mezclando entonces con agua).

Los métodos y dispositivos para administrar el agonista de TRPV1 pueden estar en un artículo de ropa o prenda. Las prendas pueden ser, por ejemplo, guantes, calcetines o manoplas o botines, diseñados para llevarse en las extremidades de los afectados por neuropatía. Es deseable que las prendas estén compuestas por un material ajustado y elástico que permita recubrir la microemulsión sobre las mismas o impregnarse en las mismas. El material puede estar compuesto por cualquier número de fibras naturales o sintéticas. El grosor y elasticidad de las prendas variará dependiendo del tipo de microemulsión usado y del tipo de prenda deseado. Las prendas pueden ser de cualquier longitud, y pueden ser desechables o pueden ser reutilizables. En algunas realizaciones, las prendas son multicapa. Las capas pueden incluir una capa externa que es impermeable a la humedad y el vapor.

16. Ejemplos

EJEMPLO 1

Determinación del contenido de agonista de TRPV1 usando el ensayo de absorción de piel de ratón y demostración del suministro rápido y eficaz de agonistas de TRPV1 a piel de mamífero

Este ejemplo muestra el suministro de agonistas de TRPV1 usando diversas composiciones y describe el "ensayo de absorción de piel de ratón". El ensayo de absorción de piel de ratón es un ensayo *in vitro* para medir el suministro y retención de un agonista de TRPV1. El ensayo es generalmente como se describe por Kempainen y Reifeinrath, 1990, en "METHODS FOR SKIN ABSORPTION", CRC Publication (de aquí en adelante "Kempainen"), con las siguientes modificaciones: El tejido que no se usó el día del sacrificio animal se almacenó a menos de -70 °C, en lugar de a menos de -60 °C, hasta el día del experimento, se usó ³H₂O con una actividad específica de ~0,5 µCi/ml (en lugar de ~0,3 µCi/ml) y se recogió la disolución de receptor y se analizó a los 30 minutos, en lugar de a los 20 minutos como se describe en Kempainen.

Preparación de piel

Se usó en este estudio piel del tronco de ratón (Nu/Nu) sin signos obvios de enfermedad cutánea, obtenida a las 2 horas de la muerte. Cuando se obtuvo, se liberó de tejido subcutáneo, se selló en una bolsa de plástico impermeable al agua y, si no se usó el día de la llegada, se almacenó a <-70 °C hasta el día del experimento. Antes del uso, se descongeló disponiendo la bolsa en agua a ~37 °C y se aclaró entonces con agua corriente para retirar cualquier sangre adherida u otro material de la superficie.

Se liberó en primer lugar la piel de un solo donante de todo el tejido subcutáneo y aproximadamente un 50 % de la dermis mediante la técnica de escarpelo manual, y se cortó entonces en múltiples selecciones menores suficientemente grandes para ajustarse a células de difusión de Franz de 0,8 cm² (Crown Glass Co., Somerville, NJ). Se llenó toda la capacidad de la cámara dérmica (lado receptor) con una disolución receptora de disolución salina isotónica tamponada con fosfato (PBS), pH 7,4 ± 0,1 y se dejó abierta la cámara epidérmica (lado donante) al

entorno ambiental del laboratorio. Se dispusieron entonces las células en un aparato de difusión en que se agita magnéticamente la disolución de receptor dérmico a ~600 RPM y que se mantiene para conseguir una temperatura de superficie de la piel de $33,0 \pm 1,0$ °C. Se midieron y registraron las temperaturas de superficie de la piel de cámaras representativas.

5 Para asegurar la integridad de cada sección de piel, se determinó su permeabilidad frente a agua tritiada antes de la aplicación de los productos de ensayo (Franz *et al.*, 1990, "The use of water permeability as a means of validation for skin integrity in *in vitro* percutaneous absorption studies" Resumen de J. Invest. Dermatol., 94: 525). Después de un breve periodo de equilibrado (0,5 a 1 hora), se puso $^3\text{H}_2\text{O}$ (NEN, Boston, MA, act. esp. ~ 0.5 $\mu\text{Ci/ml}$) sobre la parte superior de la piel mediante un gotero, de modo que se cubriera toda la superficie expuesta (aproximadamente 100-150 μl). Después de 5 minutos, se retiró la capa acuosa de $^3\text{H}_2\text{O}$. A los 30 minutos, se recogió la disolución receptora, se analizó el contenido de radiactividad por conteo de centelleo líquido y se confirmó la integridad de la piel basándose en la cuantificación de la penetración. Se consideraron aceptables los especímenes de piel típicos en que la absorción de $^3\text{H}_2\text{O}$ era menor de 1,75 $\mu\text{l/eq}$.

15 Antes de la administración de las formulaciones de ensayo tópicas a las secciones de piel, se reemplazó la disolución receptora por disolución de PBS 1:10 reciente antes de la dosificación. Antes de la dosificación, se retiró la semicélula de la cámara de dosificación, proporcionando un acceso completo a la superficie de la piel. Se aplicaron entonces todas las formulaciones a las secciones de piel usando una pipeta de desplazamiento positivo calibrada, con un volumen de dosificación diana de 10 $\mu\text{l}/0,8$ cm^2 . Se extendió la formulación por la superficie de la piel usando la punta de teflón de la pipeta. De 1 a 5 minutos después de la aplicación, se recolocó la semicélula donante de la cámara de Franz para resellar y asegurar la piel en la cámara.

20 En un momento preseleccionado después de la dosificación (15 minutos), se retiró la disolución receptora en su totalidad, se liofilizó un volumen de 4 ml (Savant SpeedVac) y se guardó para análisis posterior.

25 Se lavó la superficie de cada sección de piel con 0,5 ml de metanol dos veces para retirar cualquier agonista de TRPV1 residual. Se retiraron secciones de piel de la cámara, se rayaron a lo largo del borde de circunferencia de la indentación de la junta tórica con un escalpelo y se separó suavemente la epidermis de la dermis con pinzas de punta fina. Se separaron entonces las secciones cutáneas en epidermis y dermis. Se mezcló cada epidermis y dermis separadas con 1 ml de metanol y se dejaron extraer durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente en un agitador horizontal.

30 La cuantificación de capsaicina fue por cromatografía líquida de alta resolución con detección de espectrometría de masas (HPLC-EM). Brevemente, se realizó la HPLC-EM en un sistema HPLC de Hewlett-Packard serie 1100 con un CL/MSD API-ES de serie 1100 en modo de ión positivo. Se circuló un sistema disolvente consistente en 70 % de acetonitrilo + 0,1 % de TEA, 30 % de agua + 0,1 % de ácido fórmico a través de una columna C18 Luna (4,6x100 mm, 3 μm , Phenomenex Inc.) a un caudal de 0,5 ml/min (duración de tanda de 6,5 minutos). Se inyectaron 20 μl de muestra. Se cuantificaron las áreas de pico como concentración usando una curva de patrón externo preparada usando patrón de capsaicina sintética pura y se cuantificaron mediante métodos estándares externos.

35 Se resumen los resultados en las Tablas 4 y 5.

EJEMPLO 2

Reducción de la funcionalidad de fibras nerviosas en piel de ratón atómico

40 Este ejemplo muestra una reducción de la funcionalidad de fibras nerviosas (FFN) como se demuestra por la inmunotinción por PGP 9.5 después de la aplicación de capsaicina a la piel de ratón. Se efectuaron los experimentos en ratones atómicos (Nu/Nu) de 8-12 semanas de edad (Charles River). Se aclimataron los ratones y se dividieron arbitrariamente en 2 grupos de dosis (para el experimento 1) de 12 ratones por grupo (6 machos y 6 hembras) o 4 grupos de dosis (para el experimento 2) de 20 ratones por grupo (10 machos y 10 hembras).

45 En el experimento 1, el día 0, se aplicaron 15 μl de capsaicina al 10 % (p/v) en 100 % de dietilenglicolmonoetiléter (DGME) y 0,1 % (p/v) de etilcelulosa (concretamente, formulación n° 23 que contiene 0,1 % de etilcelulosa) a un área de 1 cm x 1 cm en el lomo de ratones anestesiado de un grupo, mientras que el grupo de control recibía DGME dispersado en una matriz adhesiva. En el experimento 2, el día 0, se aplicaron 15 μl de capsaicina al 15 % (p/v) en 15 % de ácido oleico, 10 % de miristato de isopropilo, 10 % de alcohol cetílico, 55% de DGME y 10 % de metanol y 0,1 % de etilcelulosa (concretamente, formulación n° 42 que contiene un 0,1 % de etilcelulosa) o capsaicina al 15 % (p/v) en 20 % de alcohol oleico y 80 % de propilenglicol que contiene además 0,1 % de etilcelulosa (concretamente, formulación n° 28 que contiene un 0,1 % de etilcelulosa) o capsaicina al 15 % (p/v) en 90 % de l-mentona y 10 % de metanol más 0,1 % de etilcelulosa (concretamente, formulación n° 27 que contiene 0,1 % de etilcelulosa) a un área de 1 cm x 1 cm sobre el lomo de ratones anestesiados de tres grupos, mientras que el grupo de control no recibía ningún tratamiento. En ambos experimentos, se mantuvieron los ratones con anestesia general durante el periodo de tratamiento de 30 minutos y hasta que se retiraron los artículos de ensayo. Después de la retirada del artículo de ensayo, se limpió el área de la piel con un gel limpiador (89,08% de PEG 300, 1,0 % de Carbopol 1382™, 0,02 % de hidroxianisol butilado, 0,1 % de edetato disódico, pH 6,5). El día 7, se sacrificaron los ratones, se recogió el tejido del sitio de aplicación y se dividió en dos secciones equivalentes. Se dispuso una sección de la piel sobre un trozo de

cartón, se fijó con formalina tamponada neutra al 10 % y se procesó en un portaobjetos teñido con hematoxilina-eosina para la evaluación de la inflamación y cualquier otra anomalía. Se preparó otra sección de piel como un bloque congelado para inmunohistoquímica con un anticuerpo de PGP 9.5. Se tiñó este tejido con un anticuerpo de PGP 9.5 que identifica las fibras nerviosas sensoriales cutáneas. Se evaluaron en los tejidos procesados por un patólogo veterinario acreditado (1) todas y cada una de las lesiones, con particular atención a inflamación y cualquier cambio microvascular y (2) la presencia, ausencia y cualquier anomalía en la arquitectura de las fibras nerviosas sensoriales cutáneas. Para cada espécimen, se determinó la densidad de fibras nerviosas contando el número de fibras nerviosas de apariencia normal observadas en al menos cuatro campos microscópicos (teniendo cada campo microscópico circular un radio de 90 μm) y se promedió entonces. Si la morfología de las fibras nerviosas en un campo cambiaba, concretamente había hinchamiento, vesiculación o varicosidades, y la mayoría de fibras nerviosas parecían exhibir cambios morfológicos, entonces se asignaba a ese campo un valor de 0 fibras nerviosas normales. Los datos reseñados son la reducción del número de medio de fibras nerviosas por campo microscópico por animal, en comparación con los controles respectivos. Se compararon las densidades medias de fibras nerviosas entre grupos para determinar cuáles efectos, si acaso, tenían los diversos tratamientos sobre la densidad de fibras nerviosas.

Los resultados del estudio en este ejemplo muestran que, en el experimento 1, capsaicina al 10 % (p/v) en DGME y 0,1 % de etilcelulosa (nº de form. 23) causaba una reducción de aproximadamente un 49 % de la densidad de fibras nerviosas, en comparación con DGME dispersado en una matriz adhesiva. Esta reducción es estadísticamente significativa ($p \leq 0,01$). En el experimento 2, capsaicina al 15 % (p/v) en 15 % de ácido oleico, 10 % de miristato de isopropilo, 10 % de alcohol cetílico, 55 % de DGME, 10 % de metanol y 0,1% de etilcelulosa (nº de form. 42) causaba una reducción de aproximadamente un 39 % de la densidad de fibras nerviosas; capsaicina al 15 % (p/v) en 20 % de alcohol oleico, 80 % de propilenglicol y 0,1 % de etilcelulosa (nº de form. 28) causaba una reducción de aproximadamente un 70 % de la densidad de fibras nerviosas, mientras que capsaicina al 15 % (p/v) en 90 % de l-mentona, 10 % de metanol y 0,1 % de etilcelulosa (nº de form. 27) causaba una reducción de aproximadamente un 75 % de la densidad de fibras nerviosas, en comparación con el control no tratado. Todas las reducciones de la densidad de fibras nerviosas observadas en este experimento eran estadísticamente significativas ($p \leq 0,01$).

EJEMPLO 3

Reducción de la funcionalidad de fibras nerviosas en vulva de rata

Este ejemplo muestra el efecto de la aplicación local de formulaciones de TRPV1 a vulva de rata.

Se dividieron en 6 grupos 60 ratas hembra Sprague-Dawley reproductoras retiradas. El día 0, se anestesiaron las ratas con gas anestésico isoflurano y se aplicó entonces crema anestésica LMX5® a toda el área vulvar de cada rata al menos 30 minutos. Se aplicaron las formulaciones de ensayo usando una micropipeta para dispensar 33 μl de cada formulación. Las formulaciones aplicadas eran dietilenglicolmonoetiléter (DGME) solo; capsaicina al 0,01 % (p/v) en DGME; capsaicina al 0,1 % (p/v) en DGME; resiniferatoxina al 1 % (p/v) en DGME; capsaicina al 3 % (p/v) en 90 % (v/v) de DGME y 10 % (v/v) de DMSO y capsaicina al 10 % (p/v) en DGME. Se dejaron las formulaciones durante 20 minutos, con la excepción de la capsaicina al 10 % (p/v) en DGME, que se dejó durante 5 minutos. Se retiró la formulación restante usando un gel limpiador (89,08 % de PEG 300, 1,0 % de Carbopol 1382™, 0,02 % de hidroxianisol butilado, 0,01 % de edetato disódico, pH 6,5). Se dejó el gel durante aproximadamente 3-5 minutos y se retiró entonces usando toallitas absorbentes y torundas genitales. El día 7, se sacrificaron las ratas y se recogió una biopsia de punción de 1 mm de la vulva en disolución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo para preparación como un bloque congelado para inmunohistoquímica. Se tiñeron secciones congeladas preparadas a partir de este tejido con anticuerpo anti-PGP 9.5, que tiñe las fibras nerviosas sensoriales terminales. Se evaluaron en los tejidos por un patólogo veterinario acreditado (1) todas y cada una de las lesiones, con particular atención a inflamación y cualquier cambio microvascular y (2) la presencia, ausencia y cualquier anomalía en la arquitectura de las fibras nerviosas sensoriales cutáneas. Para cada espécimen, se determinó la densidad de fibras nerviosas contando el número de fibras nerviosas de apariencia normal observadas en al menos cuatro campos microscópicos (teniendo cada campo microscópico circular un radio de 90 μm) y se promedió entonces. Si la morfología de las fibras nerviosas en un campo cambiaba, concretamente había hinchamiento, vesiculación o varicosidades, y la mayoría de fibras nerviosas parecían exhibir cambios morfológicos, entonces se asignaba a ese campo un valor de 0 fibras nerviosas normales. Los datos reseñados son el número medio de fibras nerviosas por campo microscópico por animal. Se compararon los hallazgos entre grupos para determinar cuáles efectos tienen los diversos tratamientos, si acaso, sobre las fibras nerviosas.

Se muestran los resultados de este estudio en la Figura 2. Estos resultados indicaban que tres formulaciones que contienen capsaicina con concentraciones de capsaicina mayores del 0,01 % (p/v) y mayores causaban una reducción estadísticamente significativa ($p \leq 0,1$) de la densidad de fibras nerviosas demostrada por la inmunotinción con PGP 9.5 después de periodos de aplicación de 5 o 20 minutos. Una formulación líquida al 1 % (p/v) de otro agonista de TRPV1, resiniferatoxina (RTX), cuando se aplicaba durante 20 minutos producía una reducción de un 28 % de la densidad de fibras nerviosas en este experimento; sin embargo, son necesarios experimentos adicionales para establecer la significación estadística de la reducción observada.

EJEMPLO 4

Comportamiento ante el dolor después del tratamiento de vulva

Este ejemplo muestra la cantidad de comportamientos nocifensivos producida por aplicaciones de capsaicina al 10 % (p/v) en dietilenglicolmonoetiléter, capsaicina al 3 % (p/v) en dietilenglicolmonoetiléter, dietilenglicolmonoetiléter solo y Zostrix®, una formulación de crema de capsaicina al 0,075 % (p/v) comercialmente disponible, cuando se aplican a la vulva de ratas Sprague-Dawley reproductoras retiradas.

Grupos de tratamiento

Grupo de dosis	Vol. de aplicación (µl)	Duración de la aplicación (min)	N
Dietilenglicolmonoetiléter (DGME)	33	20	6
Zostrix®	50	20	6
Capsaicina al 3 % (p/v) en 100 % de DGME	33	20	6
Capsaicina al 10 % (p/v) en 100 % de DGME	33	5	6

Se monitorizó en las ratas durante 5 minutos un comportamiento ante el dolor de valor de referencia. Se aplicó el artículo de ensayo. Después del tiempo de aplicación indicado, se retiró la capsaicina residual de la vulva con un gel limpiador (89,08 % de PEG-300, 1,0 % de Carbopol 1382™, 0,02 % de hidroxianisol butilado, 0,01 % de edetato disódico, pH 6,5). Después de la aplicación del artículo de ensayo, se monitorizó el comportamiento ante el dolor durante 60 minutos. Los siguientes comportamientos se consideraron como respuestas de dolor: lamer o acicalar el área de la vulva, bajar la vista a la vulva, olfatear la vulva, movimiento de lamida y masticación de la boca, ponerse en pie sobre las patas traseras y levantando la cola, correr alrededor de la jaula, arrastrarse por el fondo de la caja, sentarse y apuntar la nariz hacia el abdomen, acicalamiento excesivo o frenético, estiramiento de las patas traseras, levantamiento de la cola, excavación del fondo de la jaula y postura estirada.

La Figura 3 muestra los resultados del experimento. Las formulaciones líquidas que contienen capsaicina (al 3 % y 10 % p/v) y crema sin receta que contiene capsaicina (al 0,075 %) (Zostrix®) produjeron mayor respuesta al dolor que el dietilenglicolmonoetiléter solo cuando se aplicaban a vulva de rata durante 5 minutos o 20 minutos. Sin embargo, no había diferencia estadísticamente significativa en las respuestas de dolor entre la formulación líquida de capsaicina al 3 % p/v y Zostrix®. Sorprendentemente, la formulación líquida de capsaicina al 10% p/v producía de forma significativamente estadística ($p \leq 0,1$) una menor respuesta al dolor que la crema Zostrix® que contiene capsaicina al 0,075 %.

EJEMPLO 5

Comportamiento ante el dolor después del tratamiento de la piel

Este ejemplo muestra la cantidad de comportamientos nocifensivos en ratas después de una sola aplicación tópica de capsaicina (al 10 % p/v) en dietilenglicolmonoetiléter (Transcutol™) en comparación con una crema de capsaicina de concentración comercial (0,1 % p/p; crema de capsaicina Capzasin-HP®) o dietilenglicolmonoetiléter solo.

Materiales y métodos

Se dispusieron ratas Sprague-Dawley adultas macho (250-300 g, N= 19) en una cámara y se anestesiaron con halotano al 2-3 % en el aire. Una vez cada rata exhibía una profundidad de anestesia suficiente, como se indica por una falta de respuesta de retirada al pellizco de cola, se retiró la rata de la cámara y se le ajustó una máscara facial que suministra halotano al 1-2 %. Se dispuso la rata en una manta calefactora y se colocó sobre su lado izquierdo con ambos miembros traseros extendidos. Se limpió el dorso de cada pata trasera de desechos y se frotó con una toallita de alcohol isopropílico (fricción). Se aplicó un agente depilatorio químico al dorso de cada pata trasera. 10 minutos después, se retiró el agente depilatorio con gasa y se frotó entonces el dorso de cada pata trasera con una toallita de alcohol isopropílico. Se inspeccionó el dorso de las dos patas traseras para asegurar que no permanecían pelos visibles. Se suspendió el halotano y se dejaron recuperar las ratas en sus jaulas.

Una vez las ratas deambulaban normalmente, se dispusieron sobre una malla de plástico elevada y se cubrieron con un recipiente de plástico. Se dejaron aclimatar las ratas a la malla durante al menos 30 minutos. A continuación, se registró el número de veces que una rata sacude su pata trasera derecha durante un periodo de 5 minutos. Se registró una sacudida de pata trasera solo si la rata elevaba claramente su pata trasera derecha y la sacudía mientras no estaba deambulando. Después de esta evaluación de valor de referencia, se retiró cada rata de la malla y se envolvió suavemente en una toalla de paño. Se frotó el dorso de la pata trasera derecha con una toallita de isopropilo. Inmediatamente después de evaporarse el alcohol, se aplicó uno de los siguientes tratamientos al dorso de la pata trasera derecha.

i) crema de capsaicina al 0,1 % Capzasin-HP® (~0,15 g);

ii) 50 µl de DGME que contienen capsaicina al 10 % (p/v);

iii) 50 µl de DGME.

5 Se usó un aplicador de punta de algodón para aplicar la crema de capsaicina y se friccionó la crema por el dorso de la pata trasera durante 10 s. Se aplicaron la formulación líquida de capsaicina y DGME al dorso de la pata trasera derecha con una pipeta y se mantuvo la rata inmóvil durante 10 s. Después de la aplicación de cada tratamiento, se volvieron a poner las ratas sobre la malla y se cubrieron con el recipiente de plástico. Se registró el número de veces que cada rata sacudía su pata trasera derecha durante periodos consecutivos de 5 minutos durante un total de 90 minutos.

Análisis estadísticos

10 El número de veces que las ratas sacudían su pata trasera derecha se presenta como la media (± eem) para cada grupo de tratamiento. Se usaron pruebas de t de una cola para determinar si había diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en el número de sacudidas de pata trasera durante cada periodo de 5 minutos y durante el periodo entero de 90 minutos. Para todos los análisis, se consideró significativa una probabilidad (valor de p) menor o igual a 0,05.

15 *Resultados*

20 Durante el periodo de 5 minutos de valor de referencia, las ratas no sacudieron su pata trasera derecha. Como se muestra en la Figura 1, la aplicación de crema de capsaicina (al 0,1 %) provocó 59,4 ± 23,7 sacudidas durante el periodo de observación de 90 minutos. La aplicación de la formulación líquida de capsaicina (capsaicina al 10 % (p/v) en DGME) produjo significativamente menos sacudidas de pata trasera (10,2 ± 2,4 sacudidas, P ≤ 0,05). En contraposición, la aplicación de DGME solo no produjo casi comportamiento nocifensivo (0,7 ± 0,7 sacudidas) en el periodo de 90 minutos, lo que era significativamente menos sacudidas de pata trasera que las producidas por capsaicina al 10 % en DGME (P ≤ 0,01).

Discusión

25 Los resultados de este ejemplo sugieren que la aplicación tópica de la formulación líquida de capsaicina al 10 % producía menos comportamiento nocifensivo (concretamente, sacudidas de pata trasera) durante un periodo de observación de 90 minutos que la aplicación tópica de una crema de capsaicina de baja concentración (al 0,1%) comercialmente disponible sin receta. La aplicación de la formulación líquida de capsaicina provocaba más sacudidas de pata trasera que el dietilenglicolmonoetiléter solo.

EJEMPLO 6 (EJEMPLO DE REFERENCIA)

30 Preparación de una microemulsión que contiene capsaicina al 0,1 % (p/v)

35 Se produce una microemulsión preparando una primera composición que contiene capsaicina y dietilenglicolmonoetiléter. Se prepara la primera composición disolviendo 10 g de capsaicina en 100 ml de dietilenglicolmonoetiléter (DGME) formando la fase interna. Se prepara una microemulsión añadiendo la primera composición a 1 l (un litro) de aceite mineral, seguido de la adición de glicéridos de caprilcaproilmacrogl-8 al 10 a 30 % (p/p) (emulsionante), agitando hasta que se disuelven los glicéridos de caprilcaproilmacrogl-8, produciendo una segunda composición ("fase oleosa").

Antes del uso o administración, se añaden 100 ml de fase oleosa a 1 l de agua o disolución salina (fase externa) seguido de mezclado concienzudo hasta formarse una microemulsión estable. La microemulsión resultante contiene capsaicina al 0,1 % (p/v).

40 EJEMPLO 7 (EJEMPLO DE REFERENCIA)

Preparación de una microemulsión de aceite en agua

El siguiente ejemplo muestra una formulación de microemulsión de aceite en agua

Excipiente	% p/p
Alcohol tetrahidrofurfúrico (Glycofurol®)	40
Vitamina E TPGS	20
Propilenglicol	10
Miristato de isopropilo	10
Span 80	5
Tween 80	5
Agua desionizada	10

- 5 Se pesaron todos los excipientes en un vial y se calentaron en un baño de agua a 60 °C hasta que se formó una disolución uniforme. Se dejó enfriar la disolución a temperatura ambiente. Se obtuvo una dispersión turbia de emulsión de ac/ag. Para incorporar el fármaco a la formulación, se pesó la capsaicina junto con el resto de los excipientes, se calentó en el baño de agua y se dejó enfriar, formando una emulsión de ac/ag

EJEMPLO 8 (EJEMPLO DE REFERENCIA)

Preparación de una microemulsión de liposoma

Este ejemplo muestra una formulación de microemulsión de liposoma

Excipiente	% p/p
Lipoide S-100-3	9
Lipoide S-PG-3	1
Propilenglicol	65
PBS	26

- 10 Se pesaron todos los ingredientes directamente en un vial y se calentaron en un baño de agua a 70 °C hasta que se solubilizaron todos los lípidos. Para incorporar capsaicina, se pesó el fármaco junto con los excipientes principales de la formulación y se calentó en el baño de agua hasta que se obtuvo una disolución monofásica uniforme. Se homogeneizó entonces esta disolución hasta que se enfrió naturalmente a temperatura ambiente. Se obtuvo una crema blanca suave. Se comprobó la formación de liposomas bajo el microscopio. Una dilución de 1 a 10 y 1 a 100
- 15 de la formulación de liposoma en agua desionizada no alteró las características físicas de los liposomas observadas bajo el microscopio.

EJEMPLO 9 (EJEMPLO DE REFERENCIA)

Preparación de una composición codisolvente

Este ejemplo muestra una composición codisolvente.

- 20 Los preconcentrados codisolventes consisten esencialmente en un tensioactivo (poloxámero) solubilizado en alcohol. Se formuló el siguiente ejemplo de sistemas disolventes para contener una concentración de capsaicina de 10 % p/v. Una dilución de la formulación en medio acuoso daba como resultado una disolución transparente.

- 25 Para incorporar el fármaco a la formulación, se pesó la cantidad deseada de capsaicina en el vial seguido de la adición de etanol para solubilizar el fármaco. Esto fue seguido por la adición de poloxámero 407, que se solubilizó, y se pesaron el resto de los ingredientes en el bote directamente. Se mezcló la formulación en un mezclador con vórtex formando un líquido transparente.

Preconcentrado de codisolvente

Excipiente	% p/p
Poloxámero 407	20
Etanol	40
Alcohol tetrahidrofurfurílico (Glycofurol®)	5
Agua desionizada	35

Tabla 1

Potenciador de la penetración	Clase química
Dietilenglicolmonoetiléter	Éter
Alcohol bencílico	Alcohol
Miristato de isopropilo	Éster de ácido graso
I-Mentona	Terpeno (cetona)
Isosorbida de dimetilo	Ureas
Alcohol caprílico	Alcohol graso
Alcohol láurico	Alcohol graso
Alcohol oleico	Alcohol graso
Etilenglicol	Poliol
Dietilenglicol	Poliol
Trietilenglicol	Poliol
Butilenglicol	Poliol
Ácido valérico	Ácido graso
Ácido pelargónico	Ácido graso
Ácido caproico	Ácido graso (lineal)
Ácido caprílico	Ácido graso (lineal)
Ácido láurico	Ácido graso (lineal)
Ácido oleico	Ácido graso (lineal)
Ácido isovalérico	Ácido graso (ramificado)
Ácido metilnoneico	Ácido graso (ramificado)
Butirato de isopropilo	Éster de ácido graso
Hexanoato de isopropilo	Éster de ácido graso
Acetato de butilo	Éster de ácido graso
Acetato de metilo	Éster de ácido graso
Valerato de metilo	Éster de ácido graso
Oleato de etilo	Éster de ácido graso
Poloxámero	Tensioactivo
d-Piperitona	Terpeno (cetona)
d-Pulegona	Terpeno (cetona)
Dimetilsulfóxido	Sulfóxidos
n-Hexano	Alcanos
Ácido cítrico	Ácido orgánico

Tabla 2

Potenciador de la penetración	Clase química
Etanol	Alcohol
Propanol	Alcohol
Isopropanol	Alcohol
Acetato de etilo	Éster
Propionato de metilo	Éster de ácido graso
Metanol	Alcohol
Butanol	Alcohol
<i>Terc</i> -butanol	Alcohol
Octanol	Alcohol

Tabla 3

Potenciador de la penetración	Clase química
Alcohol mirístico	Alcohol graso
Alcohol metilnonenílico	Alcohol
Alcohol cetílico	Alcohol graso
Alcohol cetearílico	Alcohol graso
Alcohol estearílico	Alcohol graso
Ácido mirístico	Ácido graso
Ácido esteárico	Ácido graso
Palmitato de isopropilo	Éster de ácido graso
Laurilsulfato de sodio	Tensioactivo (aniónico)
Cloruro de benzalconio	Tensioactivo (catiónico)
Brij 35	Tensioactivo (no iónico)
Tween 80	Tensioactivo (no iónico)
Ácido cítrico	Ácido orgánico
Ácido salicílico	Ácido orgánico

Tabla 4

Nº de form.	Conc. de agonista* (% p/v)	Componente 1 (% v/v)	Componente 2 (% v/v)	Componente 3 (% v/v)	Componente 4 (% v/v)	Componente 5 (% v/v)
1	15	1,3-Butanodiol (50)	Ácido oleico (40)	Alcohol bencílico (10)	-	-
2	15	Dietilenglicolmonoetiléter (50)	Ácido oleico (40)	Alcohol bencílico (10)	-	-
3	15	Dietilenglicolmonoetiléter (50)	Oleato de etilo (30)	Ácido oleico (10)	Miristato de isopropilo (10)	-
4	15	1,3-Butanodiol (50)	Ácido n-caproico (20)	Ácido mirístico (20)	Dietilenglicolmonoetiléter (20)	-
5	15	Dietilenglicol (60)	Dietilenglicolmonoetiléter (15)	1,3-Butanodiol (15)	Alcohol bencílico (10)	-
6	15	d-Piperitona (30)	Dietilenglicolmonoetiléter (20)	Ácido oleico (20)	Oleato de etilo (30)	-
7	15	d-Piperitona (30)	Alcohol bencílico (20)	Ácido oleico (20)	Oleato de etilo (30)	-
8	15	l-Mentona (30)	Alcohol bencílico (20)	Ácido oleico (20)	Oleato de etilo (30)	-
9	15	Dietilenglicolmonoetiléter (70)	Tampón fosfato (10)	Alcohol bencílico (20)	-	-
10	15	Dietilenglicolmonoetiléter (55)	Ácido oleico (30)	Alcohol bencílico (10)	Isosorbida de dimetilo (5)	-
11	15	Butirato de isopropilo (65)	Dietilenglicolmonoetiléter (20)	Alcohol bencílico (10)	Alcohol cetílico (5)	-
12	15	Dietilenglicolmonoetiléter (49,05)	Ácido oleico (40)	Alcohol bencílico (10)	Laurilsulfato de sodio (0,05)	-

ES 2 535 045 T3

Nº de form.	Conc. de agonista* (% p/v)	Componente 1 (% v/v)	Componente 2 (% v/v)	Componente 3 (% v/v)	Componente 4 (% v/v)	Componente 5 (% v/v)
13	15	Dietilenglicolmonoetiléter (60)	Ácido oleico (40)	-	-	-
14	15	Etilenglicol (60)	Dietilenglicolmonoetiléter (20)	1,3-Butanodiol (20)	-	-
15	15	Alcohol oleico (65)	Butirato de isopropilo (20)	Alcohol bencílico (10)	I-Mentona (5)	-
16	15	Dietilenglicolmonoetiléter (50)	Ácido oleico (40)	Alcohol bencílico (10)	-	-
17	15	1,3-Butanodiol (60)	Ácido oleico (40)	-	-	-
18	15	1,3-Butanodiol (70)	Alcohol bencílico (20)	Tampón fosfato (10)	-	-
19	15	Isopropanol (100)	-	-	-	-
20	15	Propionato de metilo (100)	-	-	-	-
21	15	Dimetilacetamida (5)	Brij35 (1)	Alcohol metinonenílico (94)	-	-
22	15	n-Hexano (10)	Ácido metilnonenoico (90)	-	-	-
23	10	Dietilenglicolmonoetiléter (100)	-	-	-	-
24	1	Dietilenglicolmonoetiléter (100)	-	-	-	-
25	10	Ácido oleico (15)	Miristato de isopropilo (5)	Alcohol cetílico (5)	Dietilenglicolmonoetiléter (75)	-
26	10 olvanilo	Dietilenglicolmonoetiléter (90)	DMSO (10)	-	-	-
27	15	Mentona (90)	Metanol (10)	-	-	-
28	15	Alcohol oleico (20)	Propilenglicol (80)	-	-	-
29	5,12	Alcohol oleico (20)	Propilenglicol (80)	-	-	-
30	5,12	1,3-Butanodiol (60)	Ácido oleico (40)	-	-	-
31	5,12	Mentona (90)	Metanol (10)	-	-	-
32	1	Ácido oleico (15)	Miristato de isopropilo (5)	Alcohol cetílico (5)	Dietilenglicolmonoetiléter (75)	-
33	1	Dietilenglicolmonoetiléter (90)	DMSO (10)	-	-	-
34	1	Dietilenglicolmonoetiléter (5)	Propilenglicol (40)	Tampón fosfato (10)	-	-
35	1	Metanol (100)	-	-	-	-
36	1	Dietilenglicolmonoetiléter (100)	-	-	-	-
37	0,1	Dietilenglicolmonoetiléter (100)	-	-	-	-

ES 2 535 045 T3

Nº de form.	Conc. de agonista* (% p/v)	Componente 1 (% v/v)	Componente 2 (% v/v)	Componente 3 (% v/v)	Componente 4 (% v/v)	Componente 5 (% v/v)
38	0,3	Dietilenglicolmonoetiléter (100)	-	-	-	-
39	1	Dietilenglicolmonoetiléter (100)	-	-	-	-
40	3	Dietilenglicolmonoetiléter (100)	-	-	-	-
41	10	Dietilenglicolmonoetiléter (100)	-	-	-	-
42	15	Ácido oleico (15)	Miristato de isopropilo (10)	Alcohol cetílico (10)	Dietilenglicolmonoetiléter (55)	Metanol (10)

*capsaicina, excepto donde esté indicado.

TABLA 5

Nº de form.	Capsaicina % p/v	Tiempo de aplicación	P= cantidad en el fluido receptor (nmol)	D= cantidad en la dermis (nmol)	E= cantidad en la epidermis (nmol)	S= cantidad en la piel (nmol)	P/S	D/E
1	15	15	0,39	8,8	16,1	24,9	0,0157	0,546
2	15	15	0,28	13,26	21,19	34,45	0,0081	0,626
3	15	15	0,41	10,03	22,46	32,49	0,0126	0,447
4	15	15	0,36	13,83	16,47	30,3	0,0119	0,84
5	15	15	0,04	3,45	6,48	9,93	0,004	0,533
6	15	15	0,08	9,44	22,38	31,83	0,0025	0,422
7	15	15	0,66	9,02	14,16	23,18	0,0285	0,637
8	15	15	0,11	7,69	21,01	28,7	0,0038	0,366
9	15	15	0,19	7,73	15,05	22,79	0,0083	0,513
10	15	15	0,69	8,76	23,82	32,59	0,0212	0,368
11	15	15	0,45	16,04	25,98	42,02	0,0107	0,617
12	15	15	0,28	12,03	13,24	25,27	0,0111	0,909
13	15	15	0,54	19,2	18,26	37,46	0,0144	1,052
14	15	15	1,41	12,16	16,89	29,06	0,0485	0,72
15	15	15	0,19	12,48	35,91	48,4	0,0039	0,348
16	15	15	0,75	9,47	19,73	29,21	0,0257	0,48
17	15	15	0,09	16,51	17,39	33,89	0,0027	0,95
18	15	15	0,36	9,22	9,34	18,56	0,0194	0,987
19	15	15	0,88	11,24	19,14	30,39	0,029	0,587
20	15	15	0,2	22,99	31,09	54,08	0,0037	0,74
21	15	15	5,11	33,55	33,01	66,56	0,0768	1,017
22	15	15	2,9	44,32	31,7	76,02	0,0381	1,398
23	10	30	3,61	14,75	9,57	24,31	0,1485	1,541
23	10	15	1,97	21,87	14,63	36,49	0,054	1,495
23	10	5	1,73	11,27	6,11	17,37	0,0996	1,845
24	1	15	0,44	3,7	1,08	4,78	0,0921	3,411
25	10	10	1,23	12,73	9,8	22,52	0,0546	1,299
27	15	15	0,06	24,26	62,96	87,22	0,0007	0,385
27	15	2	0,11	6,33	22,33	28,66	0,0038	0,283

24. 30 % de alcohol metilnonenílico	70 % de l-mentona
25. 20 % de alcohol metilnonenílico	80 % de l-mentona
26. 10 % de alcohol metilnonenoico	90 % de l-mentona
27. 5 % de ácido metilnonenoico	95 % de l-mentona
28. 95 % de ácido metilnonenoico	5 % de l-mentona
29. 90% de ácido metilnonenoico	10 % de l-mentona
30. 80 % de ácido metilnonenoico	20 % de l-mentona
31. 60 % de ácido metilnonenoico	40 % de l-mentona
32. 40 % de ácido metilnonenoico	60 % de l-mentona
33. 30 % de ácido metilnonenoico	70 % de l-mentona
34. 20 % de ácido metilnonenoico	80 % de l-mentona
35. 10 % de ácido metilnonenoico	90 % de l-mentona
36. 5 % de ácido metilnonenoico	95 % de l-mentona
37. 95 % de alcohol metilnonenílico	5 % de ácido oleico
38. 90 % de alcohol metilnonenílico	10 % de ácido oleico
39. 80 % de alcohol metilnonenílico	20 % de ácido oleico
40. 70 % de alcohol metilnonenílico	30 % de ácido oleico
41. 95 % de alcohol metilnonenílico	5 % de dimetilacetamida
42. 90 % de alcohol metilnonenílico	10 % de dimetilacetamida
43. 80 % de alcohol metilnonenílico	20 % de dimetilacetamida
44. 50 % de alcohol metilnonenílico	50 % de ácido metilnonenoico
45. 70 % de alcohol metilnonenílico	30 % de ácido metilnonenoico
46. 80 % de alcohol metilnonenílico	20 % de ácido metilnonenoico
47. 90 % de alcohol metilnonenílico	10 % de ácido metilnonenoico
48. 40 % de alcohol metilnonenílico	60 % de ácido metilnonenoico
49. 30 % de alcohol metilnonenílico	70 % de ácido metilnonenoico

50. 20 % de alcohol metilnonenílico	80 % de ácido metilnonenoico
51. 10 % de alcohol metilnonenílico	90 % de ácido metilnonenoico
52. 90 % de alcohol metilnonenílico	10 % de alcohol oleico
53. 80 % de alcohol metilnonenílico	20 % de alcohol oleico
54. 70 % de alcohol metilnonenílico	30 % de alcohol oleico
55. 60 % de alcohol metilnonenílico	40 % de alcohol oleico
56. 50 % de alcohol metilnonenílico	50 % de alcohol oleico
57. 40 % de alcohol metilnonenílico	60 % de alcohol oleico
58. 30 % de alcohol metilnonenílico	70 % de alcohol oleico
59. 20 % de alcohol metilnonenílico	80 % de alcohol oleico
60. 10 % de alcohol metilnonenílico	90 % de alcohol oleico
61. 90 % de alcohol metilnonenílico	10 % de propilenglicol
62. 80 % de alcohol metilnonenílico	20 % de propilenglicol
63. 70 % de alcohol metilnonenílico	30 % de propilenglicol
64. 60 % de alcohol metilnonenílico	40 % de propilenglicol
65. 50 % de alcohol metilnonenílico	50 % de propilenglicol
66. 40 % de alcohol metilnonenílico	60 % de propilenglicol
67. 30 % de alcohol metilnonenílico	70 % de propilenglicol
68. 20 % de alcohol metilnonenílico	80 % de propilenglicol
69. 10 % de alcohol metilnonenílico	90 % de propilenglicol
70. 90 % de ácido metilnonenoico	10 % de alcohol oleico
71. 80 % de ácido metilnonenoico	20 % de alcohol oleico
72. 70 % de ácido metilnonenoico	30 % de alcohol oleico
73. 60 % de ácido metilnonenoico	40 % de alcohol oleico
74. 50 % de ácido metilnonenoico	50 % de alcohol oleico
75. 40 % de ácido metilnonenoico	60 % de alcohol oleico
76. 30 % de ácido metilnonenoico	70 % de alcohol oleico
77. 20 % de ácido metilnonenoico	80 % de alcohol

ES 2 535 045 T3

	oleico					
78. 10 % de ácido metilnonenoico	90 % de alcohol oleico					
79. 90 % de ácido metilnonenoico	10 % de propilenglicol					
80. 80 % de ácido metilnonenoico	20 % de propilenglicol					
81. 70 % de ácido metilnonenoico	30 % de propilenglicol					
82. 60 % de ácido metilnonenoico	40 % de propilenglicol					
83. 50 % de ácido metilnonenoico	50 % de propilenglicol					
84. 40 % de ácido metilnonenoico	60 % de propilenglicol					
85. 30 % de ácido metilnonenoico	70 % de propilenglicol					
86. 20 % de ácido metilnonenoico	80 % de propilenglicol					
87. 10 % de ácido metilnonenoico	90 % de propilenglicol					
88. 99 % de alcohol metilnonenílico	1 % de Brij35					
89. 94,5 % de alcohol metilnonenílico	5 % de dimetilacetamida	0,5 % de Brij35				
90. 95,9 % de alcohol metilnonenílico	5 % de dimetilacetamida	0,1 % de Brij35				
91. 15 % de ácido oleico	15 % de miristato isopropilo	de de	60 % de DGME	10 % de metanol		
92. 20 % de ácido oleico	15 % de miristato isopropilo	de de	55 % de DGME	10 % de metanol		
93. 15 % de ácido oleico	15 % de miristato isopropilo	de de	60 % de DGME	10 % de alcohol cetílico		
94. 20 % de ácido oleico	15 % de miristato isopropilo	de de	55 % de DGME	10 % de alcohol cetílico		
95. 10 % de ácido oleico	10 % de miristato isopropilo	de de	10 % de alcohol cetílico	60 % de DGME	10 % de metanol	
96. 20 % de ácido oleico	10 % de miristato isopropilo	de de	10 % de alcohol cetílico	50 % de DGME	10 % de metanol	
97. 30 % de ácido oleico	10 % de miristato isopropilo	de de	10 % de alcohol cetílico	40 % de DGME	10 % de metanol	
98. 40 % de ácido oleico	10 % de miristato isopropilo	de de	10 % de alcohol cetílico	30 % de DGME	10 % de metanol	
99. 15 % de ácido oleico	5 % de miristato de isopropilo		10 % de alcohol cetílico	60 % de DGME	10 % de metanol	
100. 15 % de ácido oleico	10 % de miristato	de de	5 % de alcohol cetílico	60 % de DGME	10 % de metanol	

ES 2 535 045 T3

	isopropilo					
101. 15 % de ácido oleico	10 % miristato isopropilo	de de	10 % de alcohol cetílico	60 % de DGME	5 % de metanol	
102. 10 % de ácido oleico	10 % miristato isopropilo	de de	10 % de alcohol cetílico	60 % de alcohol metilnonenílico	10 % de metanol	
103. 20 % de ácido oleico	10 % miristato isopropilo	de de	10 % de alcohol cetílico	50 % de alcohol metilnonenílico	10 % de metanol	
104. 30 % de ácido oleico	10 % miristato isopropilo	de de	10 % de alcohol cetílico	40 % de alcohol metilnonenílico	10 % de metanol	
105. 40 % de ácido oleico	10 % miristato isopropilo	de de	10 % de alcohol cetílico	30 % de alcohol metilnonenílico	10 % de metanol	
106. 15 % de ácido oleico	5 % de miristato de isopropilo		10 % de alcohol cetílico	60 % de alcohol metilnonenílico	10 % de metanol	
107. 15 % de ácido oleico	10 % miristato isopropilo	de de	5 % de alcohol cetílico	60 % de alcohol metilnonenílico	10 % de metanol	
108. 15 % de ácido oleico	10 % miristato isopropilo	de de	10 % de alcohol cetílico	60 % de alcohol metilnonenílico	5 % de metanol	
109. 15 % de ácido oleico	15 % miristato isopropilo	de de	60 % de alcohol metilnonenílico	10 % de metanol		
110. 20 % de ácido oleico	15 % miristato isopropilo	de de	55 % de alcohol metilnonenílico	10 % de metanol		
111. 15 % de ácido oleico	15 % miristato isopropilo	de de	60 % de alcohol metilnonenílico	10 % de alcohol cetílico		
112. 20 % de ácido oleico	15 % miristato isopropilo	de de	55 % de alcohol metilnonenílico	10 % de alcohol cetílico		

REIVINDICACIONES

1. Uso de capsaicina y un sistema disolvente en la fabricación de una disolución líquida para tratar una afección sensible a capsaicina en un sujeto mediante la administración no oclusiva o no adherente de dicha disolución líquida,
- 5 en el que dicho sistema disolvente contiene dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco potenciadores de la penetración, en el que los potenciadores de la penetración comprenden: a) alcohol oleico y propilenglicol, (b) n-hexano y ácido metilnonenoico o (c) mentona y metanol, en el que dicha disolución líquida suministra al menos 3 nmol de capsaicina a un área de 1 cm² de piel en 15 minutos medido en un ensayo de absorción de piel de ratón,
- 10 y en el que la afección sensible a capsaicina es dolor neuropático, dolor producido por etiologías nociceptiva y neuropática mixtas, hiperalgesia inflamatoria, vulvodinia, cistitis intersticial, vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática, rinitis, hipersensibilidad rectal, glosodinia, mucositis oral, herpes, hipertrofia prostática, dermatitis, pruritis, picor, acúfenos, psoriasis, verrugas, cánceres de piel, cefaleas o arrugas.
2. El uso de la reivindicación 1, en el que la disolución líquida se va a aplicar a un área sobre la superficie de piel, mucosa o endotelio.
- 15 3. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha disolución líquida comprende dicha capsaicina a una concentración de 0,05 % (p/v) a 60 % (p/v), o a una concentración de 1 % (p/v) a 20 % (p/v).
4. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha composición líquida comprende dicha capsaicina a una concentración de 1 % (p/v) a 20 % (p/v), y en el que una aplicación de 15 minutos de la formulación líquida a la piel de un mamífero da como resultado una reducción de la densidad de fibras nerviosas nociceptivas funcionales de:
- 20 (a) al menos aproximadamente un 20 % cuando se mide de 2 a 7 días después de dicha etapa de aplicación; o (b) al menos aproximadamente un 50 % cuando se mide 7 días después de dicha etapa de aplicación.
5. El uso de la reivindicación 1, en el que la disolución líquida se administra por vía tópica, por instilación, por inyección o en forma de una microemulsión.
- 25 6. El uso de la reivindicación 2, en el que el dolor neuropático está asociado a neuropatía diabética, neuralgia postherpética, VIH/SIDA, lesión traumática, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia del trigémino, eritromelalgia y dolor del miembro fantasma.
7. El uso de la reivindicación 1 en el que una o dos aplicaciones de la disolución líquida proporcionan una remisión persistente.
- 30 8. El uso de la reivindicación 1, en el que la disolución líquida se va a administrar a un área de la superficie de la piel y posteriormente a la administración se limpia el área para retirar cualquier capsaicina residual.
9. El uso de la reivindicación 8, en el que el área se limpia usando una composición que contiene al menos un 60 % (p/v) de polietilenglicol.
10. Un sistema que comprende una disolución líquida y un dispositivo aplicador no oclusivo o no adherente, comprendiendo la disolución líquida una cantidad terapéuticamente eficaz de capsaicina y un sistema disolvente que contiene dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco potenciadores de la penetración, en el que los potenciadores de la penetración comprenden: (a) alcohol oleico y propilenglicol, (b) n-hexano y ácido metilnonenoico o (c) mentona y metanol, en el que dicha disolución líquida suministra al menos 3 nmol de capsaicina a un área de 1 cm² de piel en 15 minutos medido en un ensayo de absorción de piel de ratón.
- 35 11. El sistema de la reivindicación 10, en el que los potenciadores de la penetración comprenden un sistema disolvente y los potenciadores de la penetración, cuando se toman conjuntamente, constituyen: (a) al menos aproximadamente un 50 % (v/v) del sistema disolvente; (b) al menos aproximadamente un 75 % (v/v) del sistema disolvente, o (c) al menos aproximadamente un 95 % (v/v) del sistema disolvente.
- 40 12. El sistema de la reivindicación 10, en el que la capsaicina está en una cantidad de 1 % (p/v) a 15 % (p/v).
- 45 13. El sistema de la reivindicación 10, que comprende un anestésico local.

- 5 14. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 10-13 para uso en un método de tratamiento de una afección sensible a capsaicina, en el que la afección sensible a capsaicina es dolor neuropático, dolor producido por etiologías nociceptiva y neuropática mixtas, hiperalgesia inflamatoria, vulvodinia, cistitis intersticial, vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática, rinitis, hipersensibilidad rectal, glosodinia, mucositis oral, herpes, hipertrofia prostática, dermatitis, pruritis, picor, acúfenos, psoriasis, verrugas, cánceres de piel, cefaleas o arrugas.
15. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en el que la disolución líquida está contenida en una microemulsión.

FIGURA 1

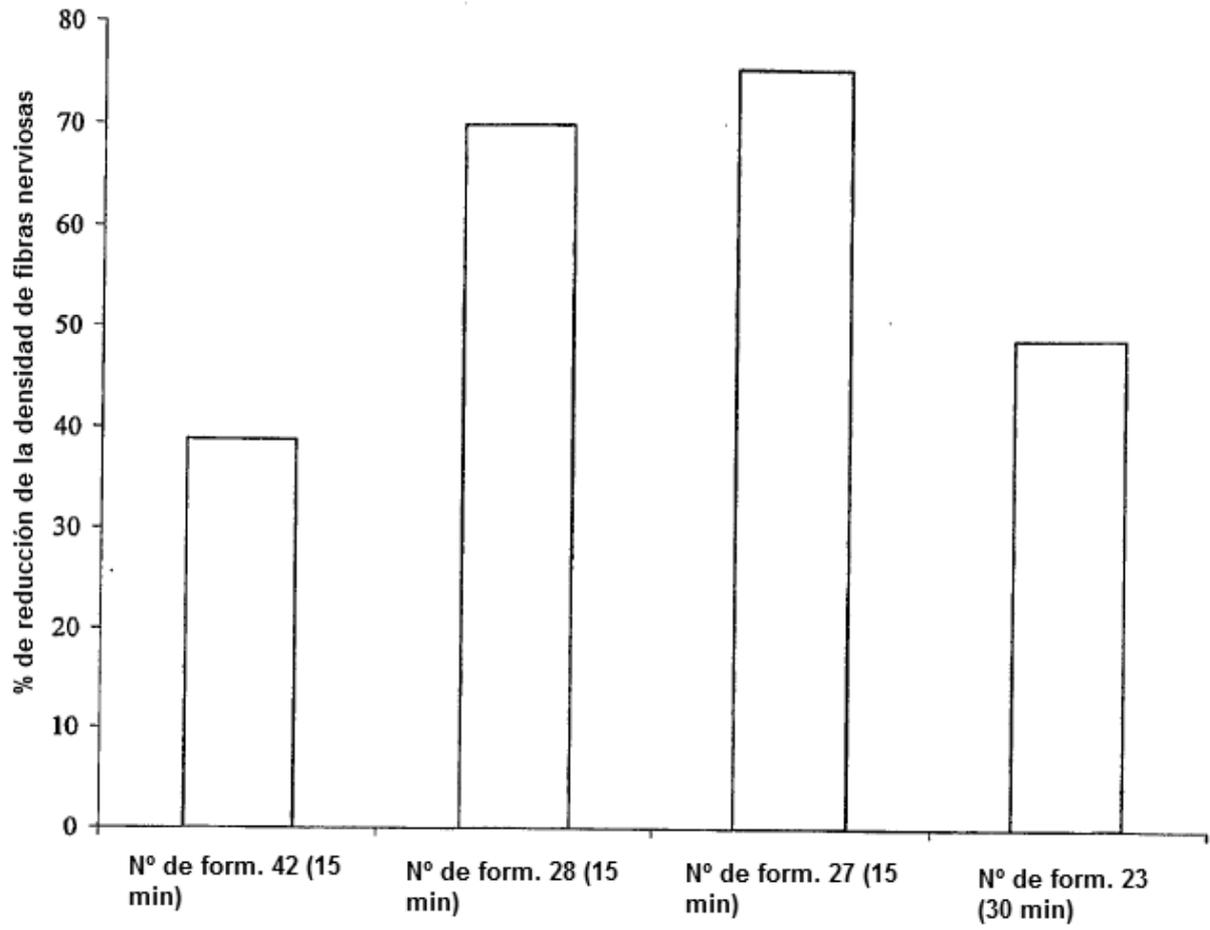


FIGURA 2

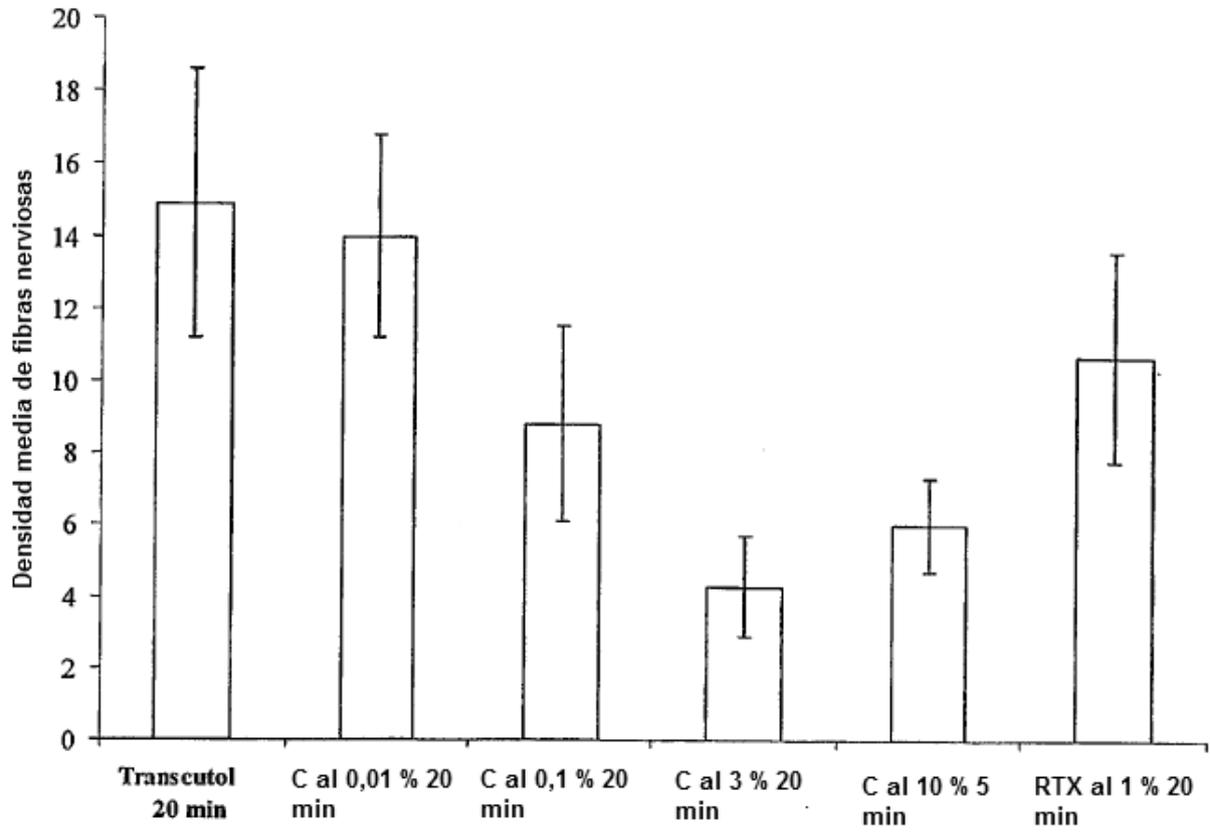


FIGURA 3

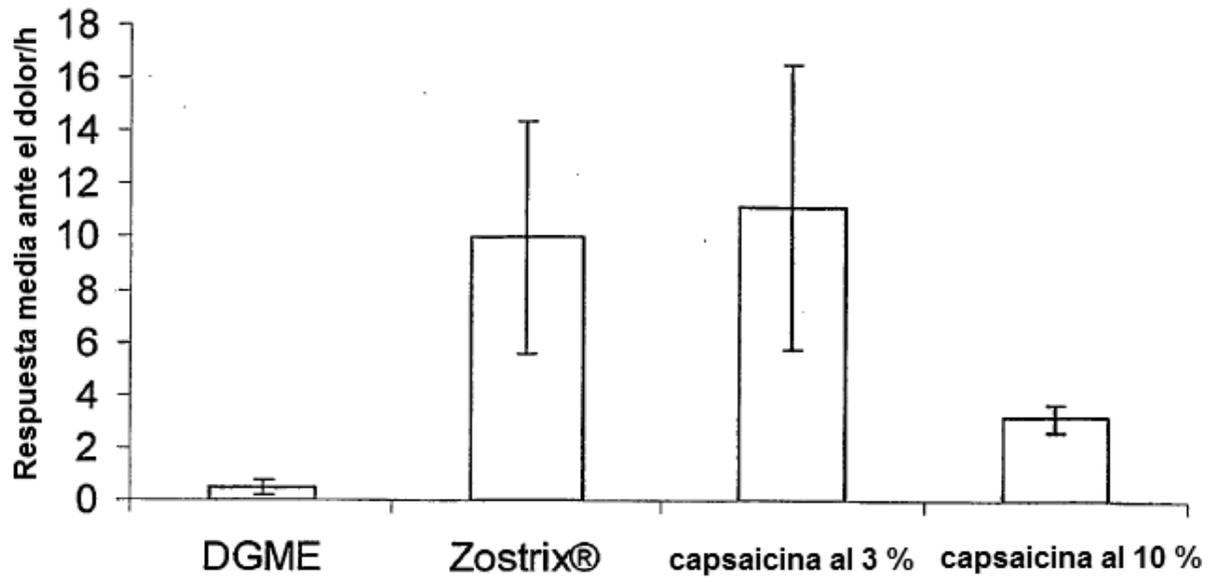


FIGURA 4

