

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 847**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/245 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2005 E 05758668 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 1763370**

54 Título: **Formulaciones que comprenden capsaicina, un anestésico local y/o un agente antipruriginoso para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

02.06.2004 US 576372 P

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

12.08.2015

73 Titular/es:

**NEUROGESX INC. (100.0%)
981 F Industrial Road
San Carlos, CA 94070, US**

72 Inventor/es:

MANIAR, MANOJ

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 542 847 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

Formulaciones que comprenden capsaicina, un anestésico local y/o un agente antipruriginoso para el tratamiento del dolor

5

Campo técnico

La presente invención se refiere, en general, al tratamiento del dolor y, más concretamente, se refiere a métodos y composiciones para el tratamiento del dolor usando una mezcla eutéctica de un analgésico capsaicinoide y un segundo fármaco que mitiga los efectos secundarios asociados con el mismo.

10

Antecedentes

El dolor es un problema sanitario importante y costoso, y es el motivo más común por el que los pacientes buscan la atención médica. El dolor puede ser agudo o crónico. Los ejemplos de dolor agudo incluyen dolor postquirúrgico y dolor debido a lesiones traumáticas. En general, el dolor crónico es más difícil de tratar, y puede estar asociado con cualquier número de causas. Por ejemplo, el dolor crónico puede estar asociado con la inflamación de las articulaciones, tendones, nervios, músculo y otros tejidos blandos, con enfermedades tales como el cáncer o con lesiones del sistema nervioso (dolor "neuropático").

15

20

Hay un interés particular por desarrollar mejores terapias para el tratamiento del dolor neuropático, que es una afección médica difícil de tratar, ya que puede incluir los sistemas nerviosos periférico y central. El dolor neuropático suele persistir tras una infección viral, traumatismo, administración de ciertos medicamentos o un problema metabólico. Los nervios que permanecen intactos tras dicha enfermedad o lesión se pueden volver hiperactivos, causando dolor incluso en ausencia de un estímulo directo. A menudo, el dolor neuropático se describe como una sensación de ardor y un dolor insoportable que puede no cesar nunca. La gravedad del dolor se debe en parte a las terminaciones nerviosas próximas a la superficie de la piel. Desafortunadamente, por lo general, el dolor neuropático es insensible a la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que se suelen prescribir con éxito para el tratamiento del dolor agudo.

25

30

Hay varios tipos de dolor neuropático. Los tipos más comunes incluyen neuralgia postherpética, dolor neuropático relacionado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) - neuropatía asociada, dolor neuropático asociado con la neuropatía diabética y neuralgia del trigémino. La neuralgia postherpética es una sensación de ardor crónica, de leve a grave, en la superficie de la piel, que se desarrolla en algunos pacientes tras la curación de un herpes (herpes zoster). Tanto la infección por el VIH, como los medicamentos contra el VIH, se asocian con el desarrollo de neuropatía y dolor neuropático. Este dolor normalmente afecta a los pies y a las manos, y es conocido comúnmente como dolor neuropático relacionado con la neuropatía asociada al VIH. La neuropatía diabética es una complicación común de la diabetes mellitus, y puede conducir a la amputación. Por lo general, la neuropatía diabética periférica se caracteriza por dolor, debilidad y sensibilidad reducida o nula en los pies. La neuralgia del trigémino es un trastorno del nervio trigémino que provoca episodios de intenso dolor punzante, similar a una descarga eléctrica, en las zonas del rostro en las que se encuentran las terminaciones nerviosas (por ejemplo, labios, ojos, nariz, cuero cabelludo, frente, mandíbula superior y mandíbula inferior). Otros tipos de neuropatía diabética incluyen neuropatía autónoma, neuropatía proximal y neuropatía focal.

35

40

Además de estos tipos comunes de dolor neuropático, hay numerosas afecciones médicas asociadas con el dolor neuropático. Estas incluyen lesión traumática del nervio, apoplejía, esclerosis múltiple, epilepsia, lesión de la médula espinal y cáncer.

45

Las terapias actuales para el dolor neuropático son limitadas, implicando a menudo la administración de múltiples medicamentos, sabiendo que la paliación del dolor no será completa y que la calidad de vida no se puede restablecer. Estas terapias pueden requerir dosis frecuentes, se pueden asociar con efectos secundarios sistémicos no deseados y, por lo general, proporcionan un alivio satisfactorio. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de una opción terapéutica desarrollada específicamente para el dolor neuropático que proporcione un alivio sostenido, minimizando a la vez el potencial de los efectos secundarios sistémicos y de las interacciones fármaco-fármaco.

50

55

La capsaicina (8-metil-*N*-vainilil-6Z-nonenamida) y la capsaicina "sintética" (*N*-vainilil-nonenamida) se desvelan como analgésicos en la patente de EE.UU. Nº 4.313.958 concedida a LaHann. La actividad analgésica de la capsaicina también se ha descrito en la literatura química y médica, incluyendo Yaksh, *et al.* (1979), *Science* 206: 481-483. La capsaicina se obtiene de las plantas de la familia de las solanáceas, y es el alcaloide extraído purificado de los chiles rojos. Se ha encontrado que la capsaicina alivia el dolor mediante la reducción de la sustancia P, que se encuentra en las terminaciones nerviosas y que participa en la transmisión de señales de dolor neurálgico y artrítico al cerebro. El alivio del dolor no se produce justo después de la aplicación, ya que es el agotamiento acumulado de la sustancia P durante un periodo de semanas lo que genera el efecto completo.

60

Las cremas tópicas de baja concentración de capsaicina se han usado durante años para tratar el dolor neuropático, pero su uso ha sido limitado debido a que son incómodas de aplicar y a que se deben aplicar a intervalos regulares

65

durante todo el día, logrando incluso, como mucho, un alivio moderado del dolor. Desafortunadamente, la capsaicina es un potente irritante de la piel, y la aplicación de la propia capsaicina puede provocar una sensación de ardor e hiperalgesia, agravando el dolor que se esté tratando. Este intenso efecto de ardor inicial normalmente disminuye tras los primeros días de aplicación y, en la mayoría de los casos, desaparece con el tiempo y el uso continuado. Sin embargo, los efectos secundarios iniciales son suficientemente graves como para impactar significativamente en el cumplimiento por parte del paciente, reduciendo así el valor terapéutico global de la capsaicina como tratamiento eficaz del dolor.

Para reducir al mínimo la sensación de ardor inicial asociada con la administración tópica de las formulaciones de capsaicina, se puede tratar previamente la piel con un agente anestésico. No obstante, la terapia de dos etapas puede ser pesada para los usuarios crónicos. Además, dado que la capsaicina es poco soluble en los disolventes acuosos, cualquier formulación de capsaicina usada en el presente contexto tendrá una concentración relativamente baja de fármaco, lo que, de nuevo, requiere la aplicación frecuente indicada anteriormente.

Varias patentes describen formulaciones de capsaicina tópicas, siendo antecedentes de interés con respecto a la presente invención: la patente de EE.UU. N° 4.812.446, concedida a Brand, que describe una composición analgésica que comprende capsaicina o un análogo de capsaicina y un analgésico seleccionado de la clase de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antipiréticos y analgésicos. La patente de EE.UU. N° 4.997.853, concedida a Bernstein, describe una formulación de capsaicina al 0,01-1,0 % en peso que contiene del 0,5 al 25 % en peso de un anestésico tópico. La patente de EE.UU. N° 5.962.532, concedida a Campbell *et al.*, describe el uso de una formulación de capsaicina al 0,01-10 % en peso para tratar el dolor. Primero se proporciona anestesia en la zona donde se va a administrar la capsaicina, por ejemplo, por anestesia regional epidural. La patente de EE.UU. N° 6.248.788, concedida a Robbins *et al.*, describe una formulación de capsaicina al 5-10 % en peso, acompañada de un anestésico regional, preferentemente por medio de un bloque somático o neuroaxial. Véase también, Robbins *et al.* (1998) *Anesth. Analg.* 86: 579-583. La patente de EE.UU. N° 5.869.533, concedida a Holt, describe una formulación polimérica de capsaicina al 0,00125-1 % en peso, junto con un extracto vegetal para neutralizar las molestias debidas a la aplicación de la capsaicina. Aunque se dirige a proporcionar una mejor anestesia en lugar del alivio del dolor, la patente de EE.UU. N° 6.299.902, concedida a Jun *et al.*, describe una composición líquida de dos fases que comprende un agente anestésico local, un primer agente reductor del punto de fusión, por ejemplo, capsaicina, y un segundo agente reductor del punto de fusión, que es un líquido, más concretamente un alcohol.

A pesar de los avances conseguidos en la técnica, sigue habiendo la necesidad de formulaciones para el alivio del dolor más eficaces. Una formulación ideal, en particular, para el tratamiento del dolor neuropático, contendría niveles más altos de capsaicina de los que han sido posibles con anterioridad, pero no causaría las molestias ni el ardor asociados con las formulaciones de capsaicina de la técnica anterior.

Sumario de la invención

La presente invención se dirige a la necesidad anteriormente mencionada en la técnica, y proporciona nuevas composiciones y métodos para el tratamiento del dolor, incluyendo, pero sin limitación, el dolor neuropático.

En una realización, la invención proporciona una formulación terapéutica para el tratamiento del dolor, en la que la formulación comprende una mezcla eutéctica binaria sustancialmente no acuosa de principios activos que son sólidos a 25 °C. El primer principio activo es la capsaicina. El segundo principio activo es uno que sea eficaz para reducir al menos un efecto secundario asociado con la monoterapia con capsaicina, y puede ser un agente anestésico local o un agente antipruriginoso seleccionado entre lidocaína, tetracaína o mentol.

En otra realización, se proporciona una formulación terapéutica para el tratamiento del dolor que comprende una mezcla eutéctica ternaria sustancialmente no acuosa de principios activos, siendo todos ellos sólidos a 25 °C. El primer principio activo es capsaicina, el segundo principio activo es un agente anestésico local seleccionado entre lidocaína o tetracaína, y el tercer principio activo es un agente antipruriginoso que es mentol.

En una realización adicional, se proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece dolor mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación de la invención al paciente. El dolor puede ser dolor neuropático, pudiendo estar asociado con el VIH o la neuropatía diabética.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

A menos que se indique lo contrario, la invención no se limita a principios activos, formulaciones farmacéuticas, modos de administración, o similares, específicos, y como tales, pueden variar. También se ha de entender que la terminología usada en el presente documento solamente tiene el fin de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante.

Como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "ella" incluyen los referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así pues, por ejemplo, la referencia a "un principio activo" engloba una combinación o una mezcla de diferentes principios activos,

así como un solo principio activo, y similares. En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones que la siguen, se hará referencia a una serie de términos y expresiones que se definirán para que tengan los siguientes significados:

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no pretende ser limitante, y se usa de la misma manera que la expresión "que comprende" se usa comúnmente.

10 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado que normalmente, aunque no necesariamente, contiene de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, octilo, decilo, y similares, así como grupos cicloalquilo tales como ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Si no se indica lo contrario, el término "alquilo" incluye alquilo lineal, ramificado, cíclico, no sustituido, sustituido y/o que contiene heteroátomos.

15 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace, tal como etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, isobutenilo, octenilo, decenilo, tetradecenilo, hexadecenilo, eicosenilo, tetracosenilo y similares. Si no se indica lo contrario, el término "alqueno" incluye alqueno lineal, ramificado, cíclico, no sustituido, sustituido y/o que contiene heteroátomos.

20 El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado de 2 a 24 átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, *n*-propinilo y similares lineal. Si no se indica lo contrario, el término "alquino" incluye alquino lineal, ramificado, cíclico, no sustituido, sustituido y/o que contiene heteroátomos.

25 Cuando se hace referencia a un principio activo, los solicitantes pretenden que el término no solo abarque la entidad molecular especificada, sino también sus análogos farmacológicamente activos, farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación, sales, ésteres, amidas, profármacos, conjugados, metabolitos activos y otros de dichos derivados, análogos y compuestos relacionados.

30 Los términos "tratar" y "tratamiento", como se usan en el presente documento, se refieren a la reducción de la gravedad y/o de la frecuencia de dolor, a la eliminación del dolor, a la prevención del dolor y/o a la prevención del dolor.

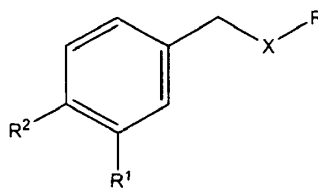
35 Las expresiones "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" de una formulación de la invención pretenden significar una cantidad de la formulación no tóxica, pero suficiente para proporcionar el efecto deseado. La cantidad que es "eficaz" variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y del estado general de la persona, de los principios activos particulares y similares. Por lo tanto, no siempre es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, el experto habitual en la técnica puede determinar una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual usando la experimentación de rutina. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de capsaicina es aquella cantidad necesaria para tratar o prevenir el dolor, por ejemplo, el dolor neuropático. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente anestésico es aquella concentración necesaria para evitar la sensación de ardor o malestar provocada por la capsaicina en el sitio de administración.

45 La expresión "farmacéuticamente aceptable" pretende significar un material que no es biológicamente ni de otra manera indeseable, es decir, que el material se puede incorporar a una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar ningún efecto biológico no deseado ni interactuar de una manera perjudicial con ninguno del resto de componentes de la composición en la que está contenido. Cuando se usa la expresión "farmacéuticamente aceptable" para referirse a un vehículo o excipiente farmacéutico, esto implica que el vehículo o el excipiente cumple con los estándares requeridos para los ensayos toxicológicos y de fabricación o que está incluido en la guía de principios inactivos preparada por la administración de alimentos y fármacos de EE.UU. "Farmacológicamente activo" (o simplemente "activo"), como en un derivado o análogo "farmacológicamente activo", se refiere a un derivado o análogo que tiene el mismo tipo de actividad farmacológica que el compuesto precursor y en un grado aproximadamente equivalente.

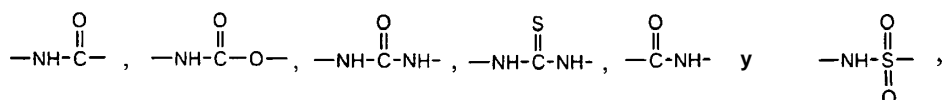
55 Por consiguiente, en una primera realización, se proporciona una formulación terapéutica que es sustancialmente no acuosa, es decir, que contiene menos del 5 % en peso, preferentemente menos del 2,5 % en peso y lo más preferentemente menos del 1 % en peso de agua, y se compone de una mezcla eutéctica binaria de un capsaicinoide y un segundo principio activo. La expresión "mezcla eutéctica binaria" se refiere a una mezcla de dos componentes que tiene un punto de fusión que es inferior al punto de fusión de cualquiera de los componentes. En el presente contexto, los dos componentes de la mezcla eutéctica binaria son sólidos a 25 °C, pero la propia mezcla eutéctica es preferentemente un líquido a 25 °C. El término "capsaicinoide" se refiere a un agente analgésico que se usa, en general, como un agente analgésico tópico, que tiene la estructura de fórmula (I):

60

(I)



en la que R¹ es hidrógeno, hidroxilo o metoxi, R² es hidroxilo o alcocarbonilo C₂-C₆, X se selecciona entre



y R se selecciona entre alquilo C₅-C₁₁, alqueno C₅-C₁₁, *cis*-alqueno C₁₁-C₂₃, alquino C₁₁-C₂₃ y alcadieno C₁₁-C₂₃.

En general, el capsaicinoide se selecciona entre resiniferatoxina, *N*-vanilil-alcadienamidas, *N*-vanilil-alcanodienilos, *N*-vanilil-alquenamidas monoinsaturadas, *N*-vanililsulfonamidas e hidroxifenilacetamidas. En una realización preferida, el capsaicinoide es una *N*-vanilil-alquenamida monoinsaturada (es decir, R¹ es metoxi, R² es hidroxilo, X es -NH-(CO)- y R es una cadena de alqueno). La *N*-vanilil-alquenamida monoinsaturada para su uso en las presentes formulaciones es capsaicina (R es -(CH₂)₄-CH=CH-CH(CH₃)₂).

El segundo principio activo puede ser un agente anestésico local que pueda aliviar el dolor y el malestar asociados con la monoterapia de capsaicina (es decir, la administración de capsaicina sin un segundo principio activo) o puede ser un agente antipruriginoso que pueda aliviar el picor y la irritación asociados con la administración de capsaicina. En las formulaciones de la invención, se puede usar cualquier agente anestésico local o agente antipruriginoso que sea sólido a 25 °C. El término "sólido" pretende incluir compuestos higroscópicos y otros sólidos que, en ciertas condiciones, tengan una forma semisólida.

El agente anestésico local es un fármaco que proporciona entumecimiento o alivio del dolor local, mediante la producción de una pérdida reversible de la sensación por la inhibición o la reducción del dolor en el sitio de aplicación, sin provocar una pérdida del control nervioso. Los agentes anestésicos locales representativos incluyen amilocaína, articaína, benzocaína, bupivacaína, butacaína, 2-cloroprocaina, cincocaína, dexivacaína, diamocaína, dibucaína, etidocaína, quetocaína, lidocaína, mepivacaína, oxibuprocaina, paretoxicaina, prilocaína, procaina, propanocaína, proparacaína, propoxicaína, pirrocaína, risocaína, rodocaína, ropivacaína, tetracaína, y combinaciones de las mismas. Los agentes anestésicos locales para su uso en las presentes formulaciones son lidocaína y tetracaína.

Los agentes antipruriginosos de ejemplo incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, alcanfor, fenol y mentol.

Los principios activos se pueden incorporar a la formulación en forma de sal, éster, amida, profármaco, metabolito activo, análogo o similares, siempre que la sal, el éster, la amida, el profármaco, el metabolito activo o el análogo sea farmacéuticamente aceptable y farmacológicamente activo en el presente contexto. Las sales, los ésteres, las amidas, los profármacos, los metabolitos activos, los análogos y otros derivados de los principios activos se pueden preparar usando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia de la química orgánica sintética y que están descritos, por ejemplo, por J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", IV Ed. (Nueva York: Wiley-Interscience, 1992). En una realización preferida, sin embargo, se usa la forma de base libre del agente anestésico local, pues, por lo general, la forma de base libre tiene un punto de fusión más bajo que la sal equivalente.

La mezcla eutéctica binaria permite la incorporación del capsaicinoide a la formulación a niveles más altos de lo que antes era posible. En las formulaciones anteriormente mencionadas, el capsaicinoide representa de aproximadamente el 10 % en peso al aproximadamente 70 % en peso de la formulación, preferentemente de aproximadamente el 40 % en peso al aproximadamente 70 % en peso de la formulación. Lo ideal es que la formulación esté sustancialmente exenta de componentes distintos de los dos principios activos (es decir, que los principios activos representen al menos el 90 % en peso de la formulación, preferentemente al menos el 95 % en peso de la formulación y óptimamente al menos el 99 % en peso de la formulación) y, por lo tanto, que no contenga vehículos, excipientes, potenciadores ni otros aditivos. Sin embargo, si se desea, se pueden incluir vehículos farmacéuticamente aceptables y, por lo tanto, la invención abarca aquellas realizaciones en las que la capsaicina y los agentes secundarios se mezclan con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para el tipo concreto de formulación, es decir, solución, gel, crema, loción, pomada, supositorio o similares.

En otra realización, se proporciona una formulación terapéutica que se compone de capsaicina y dos principios activos adicionales, siendo la formulación sustancialmente no acuosa como se ha definido anteriormente. Cada uno de los dos principios activos adicionales es eficaz para reducir al menos un efecto secundario asociado con la monoterapia con capsaicina, por ejemplo, el dolor, el malestar, el picor o la irritación. En una realización preferida, uno de los principios activos adicionales es un agente anestésico local tal como se ha descrito anteriormente, y el

otro de los principios activos adicionales es un agente antipruriginoso como también se ha descrito anteriormente. Los capsaicinoides preferidos son *N*-vanilil-alquenamidas monoinsaturadas, prefiriéndose particularmente la capsaicina en sí.

5 En la mezcla eutéctica ternaria, el capsaicinoide, en general, aunque no necesariamente, representa de aproximadamente el 10 % en peso al aproximadamente 50 % en peso de la formulación, representando los dos principios activos juntos de aproximadamente el 50 % en peso al aproximadamente 90 % en peso de la formulación. En una realización particularmente preferida, la proporción en peso de los dos principios activos adicionales, por ejemplo, del agente anestésico local y del agente antipruriginoso, es de aproximadamente 1:1. Así pues, en el último caso, los tres principios activos, el capsaicinoide, el agente anestésico local y el agente antipruriginoso, estarán en una proporción de aproximadamente 10:45:45 a 50:25:25 en peso.

15 Para preparar las formulaciones de la invención, se mezclan los componentes sólidos entre sí. Tras aproximadamente 30 minutos, se forma una mezcla húmeda, y posteriormente, por ejemplo, durante un periodo de 24 horas, se forma un líquido, y los ingredientes permanecen en estado líquido. Se puede calentar la mezcla para acelerar la formación del líquido, aunque esto no es necesario.

20 Debido a que las formulaciones de la invención se componen principalmente o incluso completamente de principios activos, y a que además el capsaicinoide representa una fracción sustancial de la formulación, se pueden administrar dosis sumamente elevadas del capsaicinoide con una cantidad relativamente baja de formulación. La incorporación de los principios activos adicionales, por ejemplo, del agente anestésico local y/o del agente antipruriginoso, facilitará el cumplimiento del paciente, ya que los efectos secundarios de la capsaicina se reducen sustancialmente. Además, no hay necesidad de formular posteriormente la capsaicina en crema o gel, porque el líquido se puede envasar como tal, por ejemplo, en un aplicador de tipo "roll-on".

25 Las formulaciones de la invención encuentran utilidad en el dolor causado por la inflamación de las articulaciones, los tendones, los nervios, los músculos y otros tejidos blandos, incluyendo el dolor por artritis; dolor de espalda; dolor de cabeza; dolor causado por el cáncer; y el dolor neuropático, siendo de particular interés este último. Los ejemplos de dolor neuropático, para los que las formulaciones de la invención están particularmente bien adaptadas, incluyen neuralgia postherpética, dolor neuropático relacionado con la neuropatía asociada con el VIH, dolor asociado con la neuropatía diabética y dolor neuropático asociado con la neuralgia del trigémino.

35 La administración de una formulación de la invención se puede llevar a cabo usando cualquier modo de administración apropiado. Por lo general, la administración se llevará a cabo por vía tópica, en lugar de sistémicamente, aunque es posible la administración sistémica, y en general, la administración parenteral.

40 Se ha de entender que, aunque la invención se haya descrito junto con las realizaciones específicas preferidas de la misma, que la descripción anterior, así como los ejemplos que la siguen, pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Los expertos en la materia han de entender que se pueden realizar diversos cambios y se pueden sustituir equivalentes sin alejarse del alcance de la invención y, además, que otros aspectos, ventajas y modificaciones serán evidentes para los expertos en la materia a la que pertenece la invención.

Ejemplo 1

45 Se mezclaron capsaicina ("Cap") y lidocaína ("Lido") en las diversas proporciones expuestas en la Tabla 1. Algunas de las formulaciones se convirtieron de manera espontánea en parcialmente líquidas. Todas las formulaciones se calentaron ligeramente para formar una solución uniforme. Las soluciones se dejaron cristalizar y/o separar a temperatura ambiente. Las mezclas también se analizaron por DSC.

50

Tabla 1

Composición Cap:Lido	Observaciones			
	Inmediatamente	24 horas	Fusión/48 horas	96 horas
100	Sólida	Sólida	Sólida	Sólida
90:10	Sólida	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda
80:20	Sólida	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda
70:30	Masa húmeda	Masa húmeda	Líquida	Líquida
60:40	Masa húmeda	Masa húmeda	Líquida	Líquida
50:50	Masa húmeda	Masa húmeda	Líquida	Líquida
40:60	Masa húmeda	Masa húmeda	Líquida	Líquida
30:70	Sólida	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda
20:80	Sólida	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda
10:90	Sólida	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda
0:100	Sólida	Sólida	Sólida	Sólida

Ejemplo 2

5 Se mezclaron capsaicina, mentol y lidocaína en las proporciones dadas en la Tabla 2. Como en el Ejemplo 1, algunas de las formulaciones se convirtieron de manera espontánea en parcialmente líquidas. Todas las formulaciones se calentaron ligeramente para formar una solución uniforme. Las soluciones se dejaron cristalizar y/o separar a temperatura ambiente.

Tabla 2

Composición Cap:Mentol:Lido	Observaciones		
	Inmediatamente	24 horas	Fusión/(más de 2 semanas)
100	Sólida	Sólida	Sólida
10:45:45	Sólida	Masa húmeda	Líquida
30:35:35	Sólida	Masa húmeda	Líquida
40:30:30	Masa húmeda	Masa húmeda	Líquida
50:25:25	Masa húmeda	Masa húmeda	Líquida
60:20:20	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda
70:15:15	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda
90:5:5	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda

10 Ejemplo 3

15 Se mezclaron capsaicina ("Cap") y tetracaína ("Tetra") en las proporciones expuestas en la Tabla 3. Como en el Ejemplo 1, algunas de las formulaciones se convirtieron de manera espontánea en parcialmente líquidas. Todas las formulaciones se calentaron ligeramente para formar una solución uniforme. Las soluciones se dejaron cristalizar y/o separar a temperatura ambiente

Tabla 3

Composición Cap:Tetra	Observaciones		
	Inmediatamente	24 horas	Fusión/(más de 2 semanas)
100	Sólida	Sólida	Sólida
10:90	Sólida	Masa húmeda	Líquida
30:70	Sólida	Masa húmeda	Líquida
40:60	Masa húmeda	Masa húmeda	Líquida
50:50	Masa húmeda	Masa húmeda	Líquida
60:40	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda
70:30	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda
90:10	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda

Ejemplo 4

20 Se mezclaron capsaicina ("Cap") y mentol en las diferentes proporciones expuestas en la Tabla 4. Algunas de las formulaciones se convirtieron de manera espontánea en parcialmente líquidas. Todas las formulaciones se calentaron ligeramente para formar una solución uniforme. Las soluciones se dejaron cristalizar y/o separar a temperatura ambiente

25

Tabla 4

Composición Cap:Mentol	Observaciones			
	Inmediatamente	24 horas	Fusión/(1 semana)	Más de 2 semanas
100	Sólida	Sólida	Sólida	Sólida
10:90	Sólida	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda
30:70	Sólida	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda
40:60	Masa húmeda	Masa húmeda	Líquida	Masa húmeda
50:50	Masa húmeda	Masa húmeda	Líquida	Masa húmeda
60:40	Masa húmeda	Masa húmeda	Líquida	Masa húmeda
70:30	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda	Masa húmeda
90:10	Sólida	Masa húmeda	Masa húmeda	Sólida

REIVINDICACIONES

1. Una formulación terapéutica sustancialmente no acuosa que comprende una mezcla eutéctica binaria de:
- 5 (a) capsaicina; y
(b) un segundo principio activo seleccionado entre lidocaína, tetracaína o mentol.
2. La formulación de la reivindicación 1, en la que la capsaicina representa de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 70 % en peso de la formulación.
- 10 3. La formulación de la reivindicación 2, en la que la capsaicina representa de aproximadamente el 40 % en peso a aproximadamente el 70 % en peso de la formulación.
- 15 4. La formulación de la reivindicación 1, en la que el segundo principio activo es mentol.
5. Una formulación terapéutica sustancialmente no acuosa que comprende una mezcla eutéctica ternaria de:
- (a) capsaicina;
20 (b) un segundo principio activo seleccionado entre lidocaína o tetracaína; y
(c) un tercer principio activo que es mentol.
6. La formulación de la reivindicación 5, en la que la capsaicina representa del 10 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso de la formulación.
- 25 7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en la que el segundo y tercer principio activo están presentes en una proporción en peso de aproximadamente 1:1.
8. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el segundo principio activo es lidocaína.
- 30 9. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el segundo principio activo es tetracaína.
10. Uso de la formulación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la preparación de un medicamento para tratar a un paciente que padece dolor.
- 35 11. El uso de la reivindicación 10, en el que la mezcla eutéctica se administra por inyección.
12. El uso de la reivindicación 10, en el que la formulación se administra por vía tópica.
- 40 13. El uso de la reivindicación 12, en el que el dolor está causado por la inflamación de las articulaciones, los tendones, los nervios o el músculo.
14. El uso de la reivindicación 13, en el que el dolor está causado por artritis.
- 45 15. El uso de la reivindicación 10, en el que el dolor es dolor de espalda.
16. El uso de la reivindicación 10, en el que el dolor es dolor de cabeza.
17. El uso de la reivindicación 10, en el que el dolor está causado por cáncer.
- 50 18. El uso de la reivindicación 10, en el que el dolor es dolor neuropático.
19. El uso de la reivindicación 18, en el que el dolor neuropático es neuralgia postherpética.
20. El uso de la reivindicación 18, en el que el dolor neuropático se produce como consecuencia de neuropatía asociada con el VIH.
- 55 21. El uso de la reivindicación 18, en el que el dolor neuropático está asociado con neuropatía diabética.
22. El uso de la reivindicación 18, en el que el dolor neuropático es neuralgia trigeminal.
- 60 23. Productos que comprenden capsaicina, un segundo principio activo y, opcionalmente, un tercer principio según lo definido en la reivindicación 1 o 5 para su uso en el tratamiento del dolor.