(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 356 563**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06848981 .4**
(96) Fecha de presentación : **21.12.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1962817**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

(54) Título: **Administración transdérmica de meptazinol.**

(30) Prioridad: **21.12.2005 US 753357 P**
19.10.2006 US 862114 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.04.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.04.2011

(73) Titular/es: **SHIRE PHARMACEUTICALS, Inc.**
725 Chesterbrook Boulevard
Wayne, Pennsylvania 19087-8301, US

(72) Inventor/es: **Franklin, Richard**

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 356 563 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

Administración transdérmica de meptazinol

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a la administración de una sal de meptazinol con objetivos analgésicos y más particularmente se refiere a un procedimiento y dispositivo para la administración de una sal de meptazinol a un paciente que lo necesite, a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, con una dosificación esencialmente constante, evitando al mismo tiempo el primer paso metabólico.

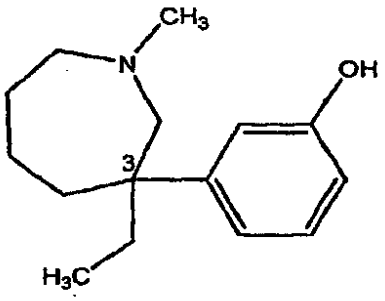
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El alivio no adecuado del dolor continúa representando un problema importante, tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud. La gestión farmacológica óptima del dolor requiere la selección del medicamento analgésico apropiado que consigue una eficacia rápida con efectos secundarios mínimos.

Se encuentran fácilmente a disposición analgésicos suaves y analgésicos de venta directa (OTC) ("over the counter"), tales como el paracetamol, son bien conocidos para dolores suaves. Los analgésicos más fuertes y los que requieren medicación frecuentemente regular (3-4 veces al día, como mínimo) tienen efectos secundarios significativos, por ejemplo, hemorragias gástricas y/o ulceración con NSAID; el estreñimiento es un efecto secundario significativo de los opiáceos suaves, por ejemplo, codeína y dihidrocodeína, mientras que los analgésicos opiáceos según prescripción, más fuertes, por ejemplo, tramadol, afectan a la cognición y el estado consciente, además de presentar efectos gastrointestinales secundarios.

La terapia habitual para la gestión de dolores moderados o severos es subóptima. Los analgésicos más fuertes, por ejemplo, petidina, fentanilo, morfina y diamorfina, si bien son analgésicos adecuados, tienen también efectos secundarios significativos bien conocidos que frecuentemente limitan su utilización, por ejemplo, tolerancia a lo largo del tiempo, efectos secundarios gastrointestinales y depresión respiratoria. Además, la utilización de los analgésicos más potentes está estrictamente controlada a causa de sus propiedades adictivas.

El meptazinol es un analgésico mixto agonista-antagonista con especificidad para el receptor opioide mu1 que muestra propiedades tanto opioides como colinérgicas y su estructura química queda definida por la siguiente fórmula (I):



(I)

La preparación de la sal bromhidrato de meptazinol fue indicada en la patente US 3.729.465 y la preparación de la base libre de meptazinol fue indicada en la patente US 4.197.241.

Las propiedades colinérgicas del meptazinol se cree que contribuyen a sus efectos anti-nociceptivos y a minimizar el rango usual de efectos opioides secundarios. El meptazinol se ha demostrado que tiene una probabilidad de dependencia clínica despreciable, tanto desde el punto de vista de la investigación clínica como por la falta de informes sobre casos de uso/abuso corriente. La falta de potencial adictivo del meptazinol fue indicada en primer lugar en 1987 por el investigador internacionalmente reconocido Dr. Don Jasinski (Lexington, Kentucky). Esta característica distingue al meptazinol con respecto a muchos otros analgésicos fuertes, tal como el fentanilo (por ejemplo, Duragesic), pentazocina, oxicodona (por ejemplo, Oxycontin, Percocet) y morfina, los cuales se clasifican como "medicamentos controlados" con restricciones consiguientes de prescripción/dispensación.

El meptazinol tiene asimismo muchas ventajas clínicas con respecto a analgésicos opioides más convencionales que incluyen el provocar una depresión respiratoria mínima, provocar sedación mínima y falta de efecto de estreñimiento.

El provocar depresión respiratoria mínima hace del meptazinol un analgésico preferente en obstetricia para evitar alteraciones respiratorias en el niño. Otros analgésicos administrados durante el parto, tales como la petidina y

diacetilmorfina pueden provocar significativa depresión respiratoria del niño dando lugar al llamado síndrome del niño gris, que requiere frecuentemente la utilización de un antagonista del narcótico, tal como naloxona para invertir este efecto.

El provocar sedación mínima es ventajoso en el tratamiento de estados de dolor crónico y ayudar al paciente a llevar una vida diaria normal. La sedación asociada con otros analgésicos induce frecuentemente letargia y una fuere reducción de la calidad de vida, entrando los pacientes en un mundo casi crepuscular.

La falta de efecto de estreñimiento es una característica importante en el tratamiento de dolores crónicos. El estreñimiento habitualmente asociado con los otros analgésicos fuertes puede ser un estado especialmente molesto, especialmente para pacientes mayores. Para este grupo de pacientes que frecuentemente es el objetivo de población para los analgésicos fuertes, la falta de efecto de estreñimiento del meptazinol representa una importante ventaja con respecto a otros analgésicos fuertes, tales como la petidina.

Además, la edad tiene pocas probabilidades de afectar la eliminación del meptazinol que se efectúa por un simple proceso de glucuronidación de una sola etapa, filtrándose en el riñón el conjugado inactivo resultante, soluble en agua. Este proceso de eliminación metabólica conjugada no queda afectado por la edad como otros mecanismos de eliminación, tales como el filtrado directo de la entidad activa en el riñón o la eliminación metabólica oxidante, tal como se requiere, por ejemplo, por la petidina.

No obstante, a pesar de estas ventajas clínicas, la utilización de meptazinol ha quedado restringida por dos desventajas importantes: (1) baja biodisponibilidad oral; con valores medios indicados que se encuentran entre 4-9% como resultado de una extensa primera pasada de metabolismo y (2) una propensión, común a otros analgésicos fuertes, en provocar náuseas y emesis. Las náuseas y la emesis empeoran la biodisponibilidad debida a pérdida física del medicamento por vómito. Además, dado que se sabe que el meptazinol inhibe el vaciado gástrico y atrapa de manera efectiva una parte del medicamento dosificado oralmente en el estómago, se pueden perder mediante emesis cantidades más grandes de meptazinol.

Todos estos factores conducen a niveles de medicamento en plasma altamente variables del meptazinol después de dosificación oral y como consecuencia a una respuesta variable del paciente. La exigencia de un alivio inmediato de dolor moderado a severo puede ser tal que el paciente no desee continuar el tratamiento con meptazinol hasta que se descubre una dosis óptima para su utilización personal. Esta frustración en la obtención de niveles de dosificación óptimos para cada paciente individual puede conducir a problemas de adaptación y de medicación ineficaz del alivio del dolor. El tema de la adaptación queda aumentado adicionalmente por la necesidad de frecuente administración oral de meptazinol típicamente 4-6 veces al día como resultado de su vida media corta en plasma (1,5-2,0 horas).

Se han dado a conocer ejemplos de compuestos farmacéuticos que comprenden clorhidrato de meptazinol en combinación con ibuprofeno en forma de tabletas en el documento GB 2 122 895.

La administración transdérmica de analgésicos fuertes en estos últimos años se ha demostrado una alternativa útil a la administración inyectable como medio de superar muchos de los problemas asociados con su administración oral. La modulación de la elevación rápida en los niveles de medicamento en plasma, que se aprecia usualmente después de administración oral, puede servir para minimizar la emesis asociada con los valores comparativamente altos de C_{max} resultantes de una absorción rápida. En el caso específico del meptazinol, el evitar la emesis resulta más importante para minimizar la pérdida del medicamento atrapado en el estómago por sus efectos inhibitorios en el vaciado gástrico.

La administración transdérmica proporciona también medios para evitar el primer paso metabólico a través del hígado, que en el caso del meptazinol elimina hasta el 98,1% de una dosis oral. Esta elevada eliminación del medicamento en la primera pasada conduce inevitablemente a una gran variabilidad inter e intra sujeto en las concentraciones de medicamento en plasma conseguidas. Por ejemplo, en una publicación (Norbury H.M, Franklin, R.A., Graham, D.F., Eur. J. Clin. Pharm., vol.25, pgs 77-80, (1983)) la biodisponibilidad oral varía de 1,89% a 18,5%, casi un rango de diez veces.

De manera intrínseca, el meptazinol no es un medicamento potente cuando se administra por vía oral, refiriendo dosis de 200 mg cada cuatro a seis horas. Incluso teniendo en cuenta la poca biodisponibilidad del meptazinol, la dosis diaria promedio requerida para una dosificación efectiva sería de ~50-100 mg, lo cual es aproximadamente un flujo de ~83-166 μg/cm²/hora de un parche transdérmico de 25 cm². Estas elevadas tasas de flujo no se ven habitualmente con otros productos transdérmicos y ello representa un reto técnico significativo.

Se han indicado en este sector ejemplos de sistemas de suministro transdérmico que de manera genérica se refieren a analgésicos opioides incluyendo meptazinol, por ejemplo, Oshlack y otros (Patente USA 6.716.449); Simon (Solicitud de Patente USA publicada 2004-0024006); Klose y otros (Solicitud de Patente USA 2004-0028625); Cassell (Solicitud de Patente USA publicada 2006-0029654); Shevchuk y otros (Solicitud de Patente USA publicada 2004-033253) y Schlagheck (Solicitud de Patente USA publicada 2006-240128).

No obstante, ninguna de estas referencias reconoció el problema de la elevada tasa de flujo asociada solamente con el meptazinol y se enfocaron a solucionar el problema de administrar otros tipos de medicamentos opioides (Oschlack-morfina/hidromorfona, naltrexona, oxicodona/hidrocodona); Simon-nalmefene; Klose-fentanil; Cassell-lidocaína; Shevchuk-naltrexona, fentanilo, oxicodona+antagonista de acilo opioide; Schlagheck-opioide-antagonista de N-metil-D-aspartato). No hay pruebas de que ninguna de estas referencias solucionara el problema de administrar meptazinol con las tasas de flujo necesarias ni hay explicaciones de la forma en que se podría solucionar este problema.

Por lo tanto, existe todavía la necesidad en este sector de un sistema de administración transdérmica para un analgésico no adictivo mixto agonista-antagonista tal como meptazinol para conseguir una tasa de flujo suficientemente elevada para administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del medicamento para tratar el dolor o para proporcionar alivio analgésico.

La cita o identificación de cualquier documento en la presente solicitud de patente no constituye admisión de que dicho documento se puede considerar como técnica anterior con respecto a la presente invención.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

De forma sorprendente, los solicitantes han descubierto que alguna o todas las desventajas de la técnica anterior con respecto a la utilización de meptazinol se pueden superar por varios vehículos de administración en un dispositivo transdérmico (y de manera muy inesperada) con utilización de formas específicas de sales de meptazinol para proporcionar tasas de flujo suficientemente elevadas para conseguir concentraciones en plasma efectivas para alivio analgésico.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención dar a conocer un sistema de administración que evite el primer paso metabólico y facilita una cantidad farmacológicamente efectiva de meptazinol para alivio del dolor o para proporcionar alivio analgésico. La invención da a conocer medios viables para evitar el gran efecto de primera pasada que se aprecia con el meptazinol después de la dosificación oral. La presente invención tendrá como resultado una menor variabilidad en las concentraciones conseguidas en plasma, una eficacia analgésica mejorada y mejor adaptación del paciente.

La adaptación del paciente se mejorará adicionalmente por la exigencia de dosificaciones menos frecuentes debido a las concentraciones mantenidas en plasma conseguidas a partir de este dispositivo de administración transdérmica, de acuerdo con la presente invención.

De forma adicional, el aumento relativamente lento de la concentración en plasma se espera que minimice los efectos eméticos del medicamento que contribuirán nuevamente a minimizar la variabilidad en las concentraciones de medicamento en plasma analgésicamente efectivas y a mejorar la adaptación del paciente.

Los términos “sistema de administración” y “vehículo de administración” que se utilizan en esta descripción están destinados a describir un método para administrar meptazinol por vía de transporte transdérmico que evita el “primer paso metabólico”. El primer paso metabólico se refiere a la reducción de la biodisponibilidad de un medicamento, por ejemplo, meptazinol, a causa de la capacidad metabólica o excretante del hígado que es un problema habitual asociado con la administración oral. La administración transdérmica es distinta de la administración parenteral o por vía de inyección por el hecho de que esta última deriva el estrato córneo, capas epidérmica y dérmica de la piel y administra el agente activo directamente a la capa subcutánea. La administración transdérmica utilizada en esta descripción está destinada a describir un proceso en el que un agente activo, por ejemplo, una forma de sal de meptazinol establece contacto y atraviesa o pasa por permeación a través de una o varias del estrato córneo, capa epidérmica y dérmica de la piel. Este paso por atravesamiento o por permeación se puede conseguir por los medios siguientes, que no son limitativos:

(1) penetración transcelular (a través de las células);

(2) penetración intercelular (entre las células); o bien

(3) penetración transapendágica (a través de los folículos del pelo, glándulas sudoríparas y sebáceas y aparato pilosebáceo)

(4) predisponiendo el estrato córneo para permitir el paso del medicamento tal como mediante la utilización de tecnologías de ablación térmica.

(5) explotación de mecanismos de transporte natural en la piel tal como para vitamina E fosforilada.

(6) paso facilitado a través de las capas superiores de la piel utilizando microagujas.

La invención que se da a conocer está destinada a comprender todas las sales farmacéuticamente aceptables de meptazinol (incluyendo las que tienen una función fenólica débilmente ácida y también las de nitrógeno acepina débilmente básica). Además, se describen más adelante otros varios precursores de meptazinol derivados por enlace covalente a la función fenólica tal como éteres, ésteres y glucósidos. Las sales farmacéuticamente aceptables (del fenol) incluyen, sin que ello sea limitativo, sales metálicas tales como sal sódica, sal potásica, sal de cesio y similares; metales alcalino-térreos tales como una sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como trietilamina guanidina y sales N-sustituidas de guanidina, acetamidina y sales de acetamidina N-sustituidas , sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares. Se incluyen entre las sales farmacéuticamente aceptables (de la acepina), sin que ello sea limitativo, las sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como trifluoroacetato, maleato y similares; sulfonatos, tales como metansulfonato, etansulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, cámfor sulfonato y naftalensulfonato y similares; sales de aminoácidos tales como alaninato, asparginato, glutamato y similares.

El meptazinol es una molécula quiral que contiene un centro estereogénico en posición C-3 de la acepina y que por lo tanto puede existir en dos formas enantioméricas (estereoisómeros R y S).

La referencia al meptazinol para los objetivos de esta invención comprende cualquier enantiómero y mezclas de los mismos incluyendo una mezcla racémica (racemato) de los enantiómeros, si no se indica de otro modo.

Estas y otras realizaciones se dan a conocer o serán evidentes y quedarán comprendidas en la descripción detallada siguiente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La siguiente descripción detallada, que tiene carácter de ejemplo, pero que no está destinada a limitar la invención exclusivamente a las realizaciones específicas que se describen, se puede comprender mejor conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 muestra la permeación comparativa de la base libre de meptazinol y una serie de sus sales a través de la piel.

La figura 2 muestra el flujo a través de la piel de las diferentes sales de meptazinol a través de la piel humana.

La figura 3 muestra un ejemplo de un parche transdérmico que contiene meptazinol.

La figura 4 muestra el perfil del tiempo de concentración del medicamento en plasma después de aplicación repetida del parche a un “minipig” (cerdo de laboratorio).

DECSRICPIÓN DETALLADA

La presente invención está dirigida a un sistema de administración que administra una cantidad farmacológicamente efectiva de meptazinol para el alivio del dolor o para proporcionar alivio analgésico. Se incluyen entre los ejemplos alternativos de sistemas de administración, sin que ello sea limitativo a los mismos, los medios que posibilitan la administración de meptazinol o una sal del mismo mediante inyección parenteral, absorción pulmonar, aplicación tópica, administración sublingual y administración rectal (por ejemplo, supositorios). La inyección parenteral comprende la administración por vía de inyección intravenosa, inyección subcutánea, inyección intramuscular, inyección intraarterial e inyección intratecal. La absorción pulmonar comprende la utilización de inhalantes y aerosoles. La administración tópica comprende las vías de administración: (1) membranas mucosas que incluyen sin que ello sea limitativo membranas mucosas conjuntivas, de nasofaringe, orofaringe, vagina, colon, uretra y vejiga urinaria; (2) la piel (la que incluye administración tópica o transdérmica); y (3) los ojos.

En una realización de la presente invención, el vehículo de administración está destinado para la administración tópica a la piel y comprende un dispositivo transdérmico que administra una cantidad farmacológicamente efectiva de meptazinol para alivio del dolor o para proporcionar alivio analgésico.

El dispositivo transdérmico está destinado a administrar la cantidad farmacológicamente efectiva de meptazinol, de manera en que: (1) controla la tasa de administración del medicamento a la piel o bien (2) permite que la piel controle la tasa de absorción de medicamento.

El dispositivo transdérmico para la administración transdérmica de una cantidad efectiva de meptazinol para proporcionar alivio analgésico a un mamífero o paciente que lo necesite comprende:

(i) una capa de soporte;

(ii) una capa o compartimiento contenedor;

(iii) una membrana de control o una membrana microporosa sin control; y

(iv) una película adhesiva que es aplicada opcionalmente como anillo perimétrico o como modelo geométrico o combinación de ambos;

(v) un recubrimiento separable; y

de manera que la capa o compartimiento contenedor contiene un compuesto que comprende:

(a) una forma de sal de meptazinol en una cantidad que tiene como resultado la administración de una cantidad efectiva de meptazinol cuando se añade al dispositivo y dicho dispositivo es aplicado a la piel; y

(b) un portador farmacéuticamente efectivo.

Se muestra en la figura 4 un ejemplo del anillo perimétrico o dibujo geométrico; es decir, la película adhesiva no cubre toda la superficie de la membrana de control; la película adhesiva es aplicada para posibilitar el contacto con la piel, permitiendo simultáneamente que la membrana de control o la membrana microporosa sin control también establezcan contacto con la piel.

En una realización, la capa contenedora es un compartimiento y está formada a partir de una membrana de control o una membrana microporosa sin control y la capa de soporte.

La capa de soporte, la capa contenedora, la membrana de control, el recubrimiento adhesivo y separable pueden ser formados utilizando los conocimientos convencionales de la técnica, tal como se dan a conocer en la patente US 6.818.226 (Dispositivos de penetración dérmica y sistemas de administración de medicamentos relacionados con los mismos); patente US 6.791.003 (Sistema de administración transdérmica de medicamentos mediante adhesivo dual); patente US 6.787.149 (Aplicación tópica de medicamentos analgésicos opioides, tales como morfina); patente US 6.716.446 (Compuestos de liberación controlada que contiene opioides agonistas y antagonistas); patente US 5.858.393 (Formulación transdérmica); patente US 5.612.382 (Composición para absorción percutánea de ingredientes farmacéuticamente activos); patente US 5.464.387 (Dispositivo de administración transdérmica); patente US 5.023.085 (Dispositivos para flujo transdérmico en combinación con iontoforesis en administración tópica de productos farmacéuticos); patente US 4.891.377 (Administración transdérmica de los analgésicos narcóticos etorfina y análogos); patente US 4.654.209 (Preparación de administración percutánea).

El dispositivo transdérmico es capaz de proporcionar alivio de larga duración y ello es una mejora con respecto a la técnica anterior que requiere de 4-6 dosis al día. En una realización, el dispositivo transdérmico es capaz de proporcionar hasta unas 8 horas de alivio analgésico; en otra realización, el dispositivo transdérmico es capaz de proporcionar entre 8 y 24 horas de alivio y en otra realización, el dispositivo transdérmico es capaz de proporcionar desde unas 24 hasta 168 horas de alivio.

Otra realización del dispositivo transdérmico puede constituir un llamado “medicamento en adhesivo” o parche matricial en el que no hay capa contenedora, sino que en vez de ello el medicamento está íntimamente distribuido en un adhesivo apropiado sensible a la presión, tal como poliacrilatos DURO-TAK sin que ello sea limitativo.

En otras realizaciones de la invención, el dispositivo transdérmico comprende un conjunto de microagujas microfabricadas en el que la longitud de la microaguja o microagujas son suficientes para penetrar en el estrato córneo (parte externa de 10-15 µm de la piel), pero que no penetra suficientemente para estimular los nervios con mayor profundidad en la piel. Henry y otros, “Microfabricated Microneedles: A Novel Approach to Transdermal Drug Delivery” (Nuevo sistema para administración transdérmica de medicamentos), J. Pharm. Sci., vol. 87:922-925 (1998). El compuesto que contiene meptazinol está almacenado en la parte hueca de la microaguja.

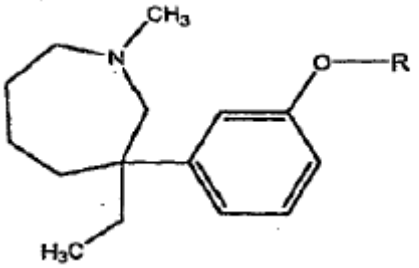
En otra realización, el dispositivo transdérmico consiste en un parche eliminable con una serie de filamentos metálicos y un activador eléctrico separado accionado por batería. Un impulso de corriente momentáneo aplicado a los filamentos con intermedio del activado crea numerosos microcanales a través del estrato córneo que permiten la permeación subsiguiente del medicamento de manera continua.

Otra realización aprovecha un mecanismo natural de transporte en la piel para transportar medicamentos sin interrumpir la superficie de la piel. Ello se basa en la observación de que la vitamina E fosforilada penetra en la piel casi diez veces más rápidamente que la propia vitamina E. El microencapsulado del medicamento dentro de una envolvente de vitamina

E fosforilada, creando nanoesferas, posibilita el transporte eficaz del medicamento a través de la piel. Entonces se puede conseguir la administración continua a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

En otras realizaciones de la invención, la administración transdérmica del medicamento es favorecida por iontoforesis, magnetoforesis o sonoforesis. La iontoforesis comporta la administración de compuestos químicos cargados a través de la membrana de la piel utilizando un campo eléctrico aplicado. Ver por ejemplo, "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems -Chapter 10– Transdermal Drug Delivery Systems, Ointments, Creams, Lotions and Other Preparations" (Formas de dosificación farmacéutica y sistemas de administración de medicamentos –Capítulo 10- Sistemas de administración transdérmica de medicamentos, ungüentos, cremas, lociones y otros preparados), ed. por Ansel y otros, Williams & Wilkins, página 360, (1995). La magnetoforesis comporta la utilización de un campo magnético para favorecer la administración del medicamento a la piel. Ver por ejemplo, Murthy y otros, "Physical and Chemical Permeation Enhancers in Transdermal Delivery of Terbutaline Sulphate" (Medios para favorecer la permeación física y química en la administración transdérmica de sulfato de terbutalina), AAPS PharmSciTech. 2001; 2(1). La sonoforesis es la utilización de ultrasonidos de alta frecuencia y sirven para alterar la integridad en la capa de estrato córneo y mejorar la permeabilidad de compuestos a través de la piel.

Dada la baja solubilidad de la forma de base libre de la base libre de meptazinol (0,17 mg/ml en solución acuosa), puede ser ventajoso derivatizar el meptazinol para formar un compuesto precursor (o sal del mismo) que se degradará en meptazinol cuando atraviese la capa o capas de la piel. La administración transdérmica de meptazinol puede ser conseguida por un dispositivo transdérmico que contiene un precursor de meptazinol que comprende, sin que ello sea limitativo, ésteres de meptazinol, glicósiros, sales de meptazinol o mezclas de los mismos. Los precursores de meptazinol son compuestos que sufren una transformación in vivo para producir meptazinol (por ejemplo, fraccionamiento de un enlace éster, glicólisis, formación de la base libre a partir de la sal). Los ésteres de meptazinol, éteres y glicósiros pueden ser compuestos de fórmula (II):



(II)

en el que R es un grupo acilo, un mono, oligo o polisacárido, o sales de mono, oligo o polisacáridos. (Oligosacáridos significa un sacárido formado por 2-10 unidades de monosacárido unidas entre sí de forma covalente).

Cuando R forma un éster, R es un –C(=O)-C_1-C_{12}-alquilo; o R es –C(=O)-C_1-C_{12}-alquil-NR_1R_2 en el que R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o C_1-C_4 alquilo; o R es C(=O)-C_1-C_{12}-alquilCO_2R_3 en el que R_3 es hidrógeno; C_1-C_4 alquilo o un catión.

De manera alternativa, R es un –C(=O)-C_1-C_4-alquilo; o R es –C(=O)-C_1-C_4-alquil-NR_1R_2 en el que R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o C_1-C_4 alquilo; o R es C(=O)-C_1-C_4-alquilCO_2R_3 en el que R_3 es hidrógeno, C_1-C_4 alquilo o un catión.

Cuando R forma un éter, R es un C_1-C_{12}-alquilo sustituido o no sustituido o bien un arilo sustituido o no sustituido. Alternativamente, R es un C_1-C_4 alquilo sustituido o no sustituido o bien un fenilo sustituido o no sustituido. En ambas realizaciones, los sustituyentes son seleccionados entre el grupo formado por halógeno C_1-C_4-alquilo y C_1-C_4 alcoxi.

Cuando R es un monosacárido, R es seleccionado del grupo que consiste en eritrosil, treosil, ribosil, arabinosil, xilosil, lixosil, allosil, altrosil, glucosil, glucosilamino, mannosil, gulosil, idosil, galactosil, galactosilamino, talosil y sales de los mismos; o R es glucosil, glucosilamino, galactosil o galactosilamino y sales de los mismo; o R es glucosil y sales del mismo.

Cuando R es un oligosacárido, se selecciona R del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, trealosa, trisacárido Lewis a, 3'-O-sulfonato Lewis a, tetrasacárido Lewis b, trisacárido Lewis x, Sialil Lewis x, 3'-O-sulfonato Lewis x, tetrasacárido Lewis y y sales de los mismos.

Cuando R es un polisacárido, R es seleccionado entre el grupo que consiste en quitina, quitosano, ciclodextrina, dextran y pullulan; o la ciclodextrina es α-, β- o γ-ciclodextrina; o la ciclodextrina es β-ciclodextrina, dimetil-β-ciclodextrina o hidroxipropil-β- ciclodextrina.

Dado que la ciclodextrina tiene una cavidad que puede recibir la inclusión de un compuesto, tal como meptazinol, las ciclodextrinas en R en lo anterior pueden ser también añadidas al meptazinol para formar un complejo de inclusión en vez de estar enlazadas de forma covalente.

De manera alternativa, el precursor de meptazinol es una sal y R es hidrógeno pero ausente, de manera que el oxígeno está cargado negativamente en el que la forma de sal se selecciona del grupo que consiste en sales de sodio, potasio, cesio, calcio, magnesio, sales guanidina y guanidina N-sustituida y sales acetamidina y acetamida N-sustituida, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenziletilendiamina. De manera alternativa, R es hidrógeno- o uno de los sustituyentes antes mencionados- y la nitroacepina está positivamente cargada y enlazada con clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, metansulfonato, etansulfonato, benzensulfonato, p-toluensulfonato, naftalensulfonato, camfor sulfonato, arginato, alaninato, asparginato, glutamato y mezclas de los mismos.

De modo sorprendente, y al contrario que en conceptos anteriores de que se asocian puntos de fusión (pf) más bajos con una mejor permeabilidad de la piel, las sales de acepina de meptazinol no muestran esta relación. Por ejemplo, el clorhidrato de meptazinol (pf 184ºC) tenía una capacidad de permeación mucho mejor que el maleato (pf 102-104ºC). El clorhidrato mostró también una mayor tasa de flujo que el camsilato (pf de 46-48ºC).

Además y nuevamente en contraste con los conceptos anteriores en este sector, se obtuvieron resultados adicionales inesperados con la utilización de sales de meptazinol para administración transdérmica. Usualmente, la base libre es la forma preferente de un medicamento para administración transdérmica debido a su mayor lipofilicidad. Por ejemplo, el flujo a través de la piel de una base libre de fentanilo es del orden de cinco veces más rápida que la forma de sal. No obstante, para el meptazinol, la base libre muestra inesperadamente un flujo no satisfactorio en comparación con las diferentes formas de sales. Por ejemplo, el clorhidrato de meptazinol tiene un flujo sustancialmente mayor que la base libre. Anteriores informes en la literatura científica han sugerido que los pares de iones, es decir, las sales, pueden mejorar el flujo transdérmico en virtud de aumentar de manera beneficiosa las características físico-químicas de la molécula. Estas estrategias han utilizado frecuentemente contraiones lipofílicos. De modo sorprendente, en el caso del meptazinol, la utilización de contraiones más lipofílicos tales como el camsilato y el tosilato eran menos efectivos en mejorar el flujo que la utilización de sales de un ácido más fuerte tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.

Otro factor que mejora la velocidad global de flujo a través de la piel fue la difusión inesperada radial o lateral del meptazinol; esto es ventajoso por el hecho de que los flujos más elevados a través de la piel pueden permitir diámetros más reducidos de los parches.

Un analgésico adicional puede ser añadido al dispositivo transdérmico. Se incluyen entre los ejemplos de analgésicos sin que ello sea limitativo, el etanol, medicamentos antiinflamatorios no asteroides (NSAIDs) y otros compuestos con características analgésicas tales como, sin que ello sea limitativo, amitriptilina y carbamazepina.

En otra realización de la invención, el único analgésico presente en la composición en la capa contenedora es una sal de meptazinol.

En otra realización, el portador farmacéuticamente efectivo incluye, sin que ello sea limitativo, un disolvente tal como alcohol, isopropilmiristato, glicerol monooleato o un diol tal como propilen glicol o similares. La administración de la forma de sal de meptazinol está favorecida por la utilización de un componente incrementador de la permeación que puede ser incluído también en el portador farmacéuticamente efectivo. Se incluyen entre los componentes que favorecen la permeación y que son apropiados, sin que ello sea limitativo, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) tales como ácido araquidónico, ácido láurico, ácido α-linoleico, ácido linoleico y ácido oleico; dimetilisosorbida; azonas; ciclopentadecalactona; alquil-2-(N,N-aminodisustituido)-alcanoato éster (NexAct); 2-(n-nonil)-1,3-dioxaolano (SEPA); aceite de hígado de bacalao; aceites esenciales, monoéteres de glicerol derivados de alcoholes grasos saturados; D-limoneno; mentol y mentol etil éter; N-metil-2-pirrolidona (NMP); fosfolípidos; escualeno, terpenos; y alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y butanol. Ver por ejemplo. Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, ed. Walters y otros, Marcel Dekker, Inc., (1993); Williams y otros, "Penetration Enhancers" ("Componentes incrementadores de penetración"), Adv. Drug Deliv. Rev. Vol. 56, páginas 603-618, (2004).

De manera alternativa, en otra realización de la invención, se puede llevar a cabo la administración transdérmica de medicamentos utilizando varios ungüentos, cremas, geles o lociones aplicados de forma tópica. De manera típica, estos pueden comprender emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite incorporando la forma de sal de meptazinol en uno de los vehículos preferentes. Los ungüentos y cremas pueden ser formulados, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Se pueden formular lociones con una base acuosa o aceitosa y en general contendrán uno o varios agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

La administración transdérmica del medicamento puede ser realizada simultáneamente con la administración oral de un compuesto que contiene un agente analgésico.

En otra realización de la invención, al solubilidad (medida en solución acuosa) de una sal de meptazinol es de 30 mg/ml hasta 500 mg/ml; en otra realización de la invención, la solubilidad es de 50 mg/ml hasta 400 mg/ml; y en otra realización adicional de la invención, la solubilidad es de 75 mg/ml hasta 300 mg/ml.

El flujo a través de la piel puede ser determinado multiplicando el coeficiente de permeabilidad (k_p en cm/h) del meptazinol por la solubilidad acuosa del meptazinol. La solubilidad acuosa del meptazinol (base libre) es de 0,17 mg/ml y el coeficiente de permeabilidad del meptazinol se puede calcular utilizando la forma empírica:

$$\log k_p = -2.7 + 0.71 \log P - 0.0061\ MW$$ (MW para meptazinol es 233,35)

Esto tiene como resultado un flujo estimado a través de la piel de 5,6 µg/cm²/hora para el meptazinol que es aproximadamente 15-30 x inferior que el flujo necesario para conseguir efectos analgésicos mediante administración transdérmica.

En otra realización de la invención, el flujo a través de la piel para la administración de la forma de sal de meptazinol es de 20 a 1000 µg/cm²/hora; en otra realización de la invención, el flujo a través de la piel para la administración del meptazinol o precursor de meptazinol es de 50 a 500 µg/cm²/hora; en otra realización adicional de la invención es de 125 a 250 µg/cm²/hora y en otra realización adicional de la invención es de 160 a 200 µg/cm²/hora.

En otra realización de la invención, el pH del medioambiente en el que la sal de meptazinol es liberada es de pH 2,0 a pH 4,0; en otra realización es de pH 4,0 a pH 7,0; en otra realización el pH es de 4,0 a 6,0; y en una realización adicional el pH es de 4,0 a 5,0.

De manera opcional se pueden combinar otros ingredientes para cuidados de la piel con la forma de sal de meptazinol por los efectos de los mismos conocidos en este sector; estos incluyen abrasivos, absorbentes, adhesivos, agentes antiacné, agentes anti-costra, agentes anticareis, agentes anticaspa, agentes antiespumantes, agentes antifúngicos, agentes antimicrobianos, antioxidantes, agentes antiperspirantes, agentes antiestáticos, aglomerantes, agentes tampón, agentes de volumen, agentes quelantes, colorantes, eliminadores de callos/callosidades/verrugas, inhibidores de corrosión, astringentes cosméticos, biocidas cosméticos, desnaturalizantes, agentes depilantes, astringentes medicamentosos, emolientes, estabilizantes de emulsión, agentes depilantes, exfoliantes, analgésicos externos, formadores de películas, agentes de sabor, ingredientes de fragancia, agentes gelantes, humectantes, agentes líticos, agentes opacificantes oclusivos, agentes oxidantes, pesticidas, agentes de ajuste de pH, plastificantes, conservantes, propulsores, agentes reductores, agentes blanqueantes de la piel, agentes de acondicionamiento de la piel, protectores de la piel, modificadores de deslizamiento, disolventes, agentes de protección contra el sol, modificadores superficiales, tensoactivos (incluyendo agentes de limpieza, agentes emulsionantes, incrementadores de espuma, hidrotopos, agentes solubilizantes, agentes de suspensión), agentes de suspensión (no tensoactivos), absorbentes de luz ultravioleta, agentes de control de la viscosidad, agentes reductores de viscosidad, agentes de incremento de viscosidad (acuosos), agentes de incremento de la viscosidad (no acuosos) y mezclas de los mismos.

Estos ingredientes para cuidados de la piel adicionales incluyen sin que sea limitativo los que se describen en el International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, 9a edición (2002); Remington- The Science and Practice of Pharmacy, 21a edición (2005), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11a edición (2005) y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems de Ansel (8a edición), editado por Allen y otros, Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

El control de la velocidad de liberación de la composición de meptazinol y evitar el comprometer la pegajosidad de la anilla perimetral de la capa de adhesivo del dispositivo transdérmico son también características deseables. Por esta razón, en otra realización se añade un agente gelificante al compuesto de meptazinol. Se incluyen entre los agentes gelificantes adecuados, sin que ello sea limitativo, Klucel (hidroxipropil celulosa) y Carbopol 980. Estos agentes gelificantes, a causa de la viscosidad que proporcionan, controlan y restringen la velocidad de administración del vehículo a través de la membrana microporosa. De manera típica ésta puede ser del orden de 1,5-3,0 uL/cm²/hora. Mediante este control de la velocidad de administración del medicamento y del vehículo a la superficie de la piel, ello puede servir para limitar cualquier irritación no deseada de la piel.

Uno de los efectos secundarios de la administración transdérmica de un agente activo es ciertamente la aparición de irritación de la piel. Si bien los inventores no desean verse limitados por ninguna teoría, el meptazinol puede provocar irritación de la piel debido a la formación de productos oxidados o degradados (por ejemplo, meptazinol 1,4 quinona, meptazinol dímeros). Además, la posibilidad de dimerización de esta quinona podría ser responsable de la pronunciada decoloración en color amarillo del gel que se observa en reposo. Se ha descubierto que esta decoloración puede ser totalmente eliminada por la inclusión del antioxidante hidroxi toluen butilado (BHT-0,02-0,05%). El ácido ascórbico (0,05%) facilita también una cierta reducción en esta decoloración de color amarillo, pero otros antioxidantes tales como hidroxi anisol butilado, alfa tocoferol y pirogalol no lo hicieron. También pueden ser adecuadas cantidades menores de BHT y de ácido ascórbico para las composiciones de meptazinol de la invención.

A este respecto, otra realización es una composición que contiene meptazinol para administración transdérmica que se encuentra libre de irritación de la piel que comprende además una antioxidante seleccionado del grupo que consiste en BHT, ácido ascórbico y mezclas de las mismas.

Otro factor que podría inducir irritación de la piel podría ser en parte un pH inapropiado, en especial, pH más bajo. Este puede ser elevado por la utilización de agentes basificantes farmacéuticamente aceptables, tales como, sin que ello signifique restricción exclusiva, dietanolamina, disopropanolamina o trometamina (TRIS).

En otra realización de la invención, la utilización del dispositivo transdérmico antes descrito puede ser utilizada para proporcionar efectos analgésicos para tratar dolor sistémico o localizado en un paciente que lo requiera.

Otra realización consiste en un método de administración de meptazinol que evita primer paso metabólico, que comprende administración transdérmica. En otra realización de esta invención, el método de administración es no oral y no parenteral.

Otras ventajas y características de la invención quedarán evidentes al leer la siguiente descripción, facilitada mediante ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1 – Flujo mejorado a través de la piel utilizando sal HCl de meptazinol.

Utilizando piel humana en una celda convencional de Franz en un aparato in vitro, se midió la permeación transdérmica de meptazinol ensayando la cantidad de medicamento en el fluido receptor por debajo de la muestra de piel varias veces después de la aplicación a la piel. La figura 1 muestra que una sal de meptazinol es sorprendentemente más permeable que la base libre del meptazinol. La figura 2 muestra que de forma sorprendente las sales de meptazinol formadas a partir de un ácido más fuerte tal como un clorhidrato y una sal trifluoroacetato son absorbidas más rápidamente que las de ácidos orgánicos más débiles tales como camsilato, tosilato o maleato.

Los datos presentados en la tabla 1, a continuación, muestran que bajo las condiciones de la prueba que se han citado, el flujo medio para diferentes sales comprobadas fueron adecuadas para producir concentraciones de meptazinol suficientes para producir un efecto de larga duración cuando se administran a un paciente que lo requiera.

Tabla 1: Variabilidad intersujetos de las tasas de flujo para las sales de meptazinol a través de piel humana

Compuesto aplicado	ID célula	Número de donante	Flujo ug/cm²/hora	Flujo medio±desviación estándar
M HCl (1)	1	281	197,1	
M HCl (1)	2	282	194,0	
M HCl (1)	3	284	162,5	173,3± 35,2
M HCl (1)	4	287	135,7	
M HCl (1)	5	289	218,0	
M HCl (1)	6	295	132,6	
M camsilato	7	281	78,1	
M camsilato	8	282	110,9	
M camsilato	9	284	27,3	79,2± 71,2
M camsilato	10	287	45,1	
M camsilato	11	289	204,2	
M camsilato	12	295	9,5	

M tosilato	13	281	158,8	
M tosilato	14	282	165,0	
M tosilato	15	284	90,9	135,9± 82,5
M tosilato	16	287	39,6	
M tosilato	17	289	273,7	
M tosilato	18	295	87,4	
M HCl (2)	19	292	66,5	
M HCl (2)	20	288	222,6	179,0± 75,1
M HCl (2)	21	282	213,4	
M HCl (2)	22	281	213,4	
M TFA	23	292	29,1	
M TFA	24	288	422,2	224,4± 167,6
M TFA	25	282	163,8	
M TFA	26	281	282,3	
M maleato	27	292	41,3	
M maleato	28	288	91,3	78,0± 24,7
M maleato	29	282	85,3	
M maleato	30	281	93,9	

Nota.- El vehículo comprendía 2% de ácido oleico; 2% de dimetil isosorbida y 96% de propilen glicol.

Los datos de la tabla 2 fueron obtenidos utilizando la misma técnica de la celda de Franz in vitro verificando que de manera sorprendente no había correlación entre los puntos de fusión más bajos y las solubilidades más elevadas con las tasas globales de flujo a través de la piel. Por ejemplo, basándose en conceptos anteriores en la técnica, se debería esperar que el clorhidrato de meptazinol, que tiene un punto de fusión más elevado que la base libre de meptazinol, tuviera una tasa de flujo a través de la piel menos favorable pero en vez de ello es varias veces mejor que la base libre de meptazinol. De manera similar, el clorhidrato de meptazinol que es la sal de un ácido más fuerte tiene solubilidad más baja y un punto de fusión más elevado que el camsilato de meptazinol, tosilato o maleato que es la sal de un ácido más débil teniendo todavía una inesperada mejor tasa de flujo a través de la piel.

Tabla 2: Solubilidades saturadas (y puntos de fusión) de base libre de meptazinol y sales seleccionadas en un vehículo de administración potencial que comprende 2% de ácido oleico; 2% de dimetil isosorbida: 96% de propilen glicol.

Compuesto	Solubilidad a 32ºC (mg/ml)	MP (ºC)
Clorhidrato de meptazinol	78	184-186
Camsilato de meptazinol	-250**	46-48
Tosilato de meptazinol	-140**	40-42
Trifluoroacetato de meptazinol	170*	112-114

Maleato de meptazinol	105*	102-104
Base libre de meptazinol	-20**	128-133

* Medido por HPLC

** Estimado por apreciación visual solamente

Ejemplo 2 – Composición de meptazinol

Se llevaron a cabo numerosos estudios utilizando piel recogida de procesos quirúrgicos cosméticos en mujeres (usualmente los llamados “tummy tucks”) para establecer y afinar la composición del gel transdérmico. Estos estudios culminaron en la selección de una relación de peso 3:2:95 de vehículo (OA:DI:PG) (OA-ácido oleico; DI-dimetil isosorbida; PG-propilen glicol).

Una composición de gel de meptazinol para su utilización con un parche transdérmico fue preparada mezclando conjuntamente los siguientes ingredientes (todos ellos en % en peso):

83,296% Propilen glicol (PG)-EP (BASF e Inovene)

2,63% Ácido oleico (OA)-Ácido oleico superrefinado NF/EP (Croda)

1,754% Dimetil isosorbida (DI)-Arlasolve™ (Uniqema)

0,8% Hidroxipropil celulosa-Klucel HF calidad NF/EP (Hercules)

0,02% Hidroxitoluen Butilado (BHT)-EP calidad (Fluka)

11,5% Maptazinol HCl calidad BP (Kern Pharma)

Nota: la proporción en peso de (OA:DI:PG) aisladamente es de 3:2:95.

Ejemplo 4 – Parche transdérmico que contiene meptazinol

La figura 4 muestra un ejemplo de un parche transdérmico que contiene meptazinol que ha sido preparado de acuerdo con la invención.

Se utilizó el fluoropolímero ScotchPak 9742 con un grosor de 4,6 milésimas de pulgada y un diámetro de 98 mm para formar un recubrimiento separable (1). Se utilizó DSM Solupor 10PO5A que tiene un diámetro de 55 mm con una pestaña perimetral de sellado térmico de 6 mm para formar la membrana microporosa (2). Se utilizó película Amcor C (Amcor Flexibles Inc.) con un grosor de 6 milésimas de pulgada, diámetro de 55 mm y pestaña perimetral de sellado térmico de 6 mm (o alternativamente diámetro de 54 mm con una pestaña de sellado térmico de 5 mm) para formar la película de soporte (3). Se utilizó adhesivo Dow Corning BIO PSA 7-4302 mezclado con 2,5% de fluido Dow Corning 200 (incrementador de adherencia) para formar el anillo de adhesivo (4) que tiene un diámetro de 98 mm con un orificio central de 50 mm (peso de recubrimiento del anillo de adhesivo (4) de 85 g/m²).

El contenedor de medicamento queda constituido por la combinación de la membrana microporosa (2) y de la película de soporte (3) y tiene un volumen de llenado de 100 µl/cm². El compuesto de meptazinol contenido en el recipiente del medicamento era de 2,5 ml de la composición descrita en el ejemplo 3.

Ejemplo 5 – Estudios de absorción transdérmica in vivo en “minipigs”

Se llevaron a cabo dos estudios en “minipigs” de Göttingen comportando la aplicación diaria del parche del ejemplo 4 hasta un periodo de 7 días. Este parche comprendía un contenedor de gel (100 µl/cm², volumen inicial nominal 2,5 ml) sobre una membrana microporosa de Solupor 10PO5A (área superficial 25 cm²). Se fijó a la piel mediante un anillo perimetral de adhesivo y un recubrimiento de adhesivo. En una ocasión separada, los “minipigs” recibieron una dosis intravenosa de meptazinol a ~1 mg/kg para posibilitar la determinación de la biodisponibilidad.

Los resultados de este estudio mostraron que entre 150-200 mg de medicamento abandonó el parche a lo largo de un periodo de 24 horas. El perfil farmacocinético mostró un tiempo de retraso despreciable y un tiempo de concentración máxima (t_{max}) que tenía lugar dentro de 8 horas. Los niveles de plasma fueron mantenidos de manera constante con una fluctuación media según un índice de 2,3 solamente. La biodisponibilidad transdérmica fue baja, del orden del 8% al

12%, posiblemente como resultado del metabolismo en la piel de los “minipigs”. No obstante, no se ha formado una glucuronidación tan extensa para otros analgésicos fenólicos aplicados a la piel humana (Roy SD, Hou SY, Witham SL, Flynn GL, “Transdermal delivery of narcotic analgesics: comparative metabolism and permeability of human cadaver skin and hairless mouse skin” (Administración transdérmica de analgésicos narcóticos: metabolismo y permeabilidad comparativos de piel de cadáver humano y piel de ratón sin pelo), J Pharm Sci., vol. 83(12):1723-8 (1994)).

Esta sorprendente ganancia en la tasa de flujo a través de la piel se creyó que era el resultado de una difusión radial o lateral rápida de la sal de meptazinol cuando se añadió un agente gelificante.

Ejemplo 6 – Protocolo para determinación de flujo a través de la piel in vivo en humanos

Se tiene que practicar el siguiente protocolo para determinar el flujo transdérmico de una formulación de gel de meptazinol y para determinar la biodisponibilidad sistémica en comparación con una administración intravenosa (IV). Además, el protocolo permite también la evaluación de la seguridad y tolerancia local del gel transdérmico de meptazinol en comparación con la administración IV (intravenosa) de meptazinol y un gel placebo.

Tratamiento A: el gel de meptazinol y/o un parche, tal como se describe en los ejemplos anteriores 3 y 4, se aplicará y se fijará al interior del brazo de diez voluntarios con oclusión durante 24 horas, además de una única dosis simultánea de placebo intravenoso (cloruro sódico estéril 0,9% peso/volumen) 0,5 ml en inyección infundida a lo largo de 30 segundos (inyección IV lenta). El gel de meptazinol será administrado para proporcionar una dosis tópica total de 129 mg de meptazinol (base libre). La concentración de clorhidrato de meptazinol en el gel será de 100 mg/ml; 0,1 ml/cm^2 del gel cubrirá una superficie de la piel de 13 cm^2. Esto quedará contenido dentro de un anillo de estoma de 4 cm de diámetro, por debajo del cual se colocará una membrana microporosa DSM 10PO5A. El anillo se oclusionará con un cristal de reloj.

Tratamiento B: Un gel placebo adecuado aplicado y fijado a la parte interior del brazo y ocluido durante 24 horas, además de una dosis única simultánea de 50 mg de meptazinol IV con inyección 0,5 ml infundida a lo largo de 30 segundos (inyección IV lenta).

Todos los individuos recibirán ambos tratamientos a lo largo de dos periodos de dosificación. Los individuos serán sometidos al azar con respecto a la secuencia de tratamientos, se seleccionarán para proporcionar la evaluación adecuada de seguridad, tolerancia y farmacocinética.

Este protocolo es un diseño al azar con cruzamiento doble para una secuencia de tratamiento (AB ó BA). Los tratamientos serán administrados en los días 1 y 4 del estudio. El gel (formulación de meptazinol o placebo) se aplicará a la piel y se dejará durante 24 horas. Se administrarán IV meptazinol o el adecuado IV placebo como una infusión con bolo lento en el brazo opuesto al que recibe el gel. En el día 1, el gel se aplicará al brazo derecho, y en el día 4 el gel se aplicará al brazo izquierdo.

Se recogerán una serie de muestras de plasma y orina (PK) y se evaluará en cuanto a tolerancia del gel durante el periodo del estudio.

Este protocolo evaluará los perfiles de concentración-tiempo de meptazinol (y posibles metabolitos) en el plasma y parámetros farmacocinéticos para incluir C_{max}, t_{max}, AUC, $t_{1/2}$ y biodisponibilidad de meptazinol administrado por gel transdérmico con respecto a administración intravenosa para cada individuo; estimación de flujo transdérmico; cantidad de meptazinol (y posibles metabolitos) excretados en la orina; tolerancia local evaluada por inspección visual de la piel, eritema y edema, comprobando también al individuo en cuanto a picores, ardores u otros síntomas de incomodidad en el lugar de aplicación del gel soportado por fotografía digital del lugar de aplicación.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo transdérmico para la administración transdérmica de una cantidad efectiva de meptazinol para proporcionar alivio analgésico a un mamífero o paciente que lo necesita, que comprende:

(i) una capa de soporte;

(ii) una capa o compartimiento contenedor;

(iii) una membrana de control o una membrana microporosa sin control;

(iv) una película adhesiva que es aplicada opcionalmente como anillo perimétrico o como modelo geométrico o combinación de ambos;

(v) un recubrimiento separable; y

de manera que la capa o compartimiento contenedor contiene un compuesto que comprende

(a) una forma de sal de meptazinol en una cantidad que tiene como resultado la administración de una cantidad efectiva de meptazinol cuando se añade al dispositivo y dicho dispositivo es aplicado a la piel; y

(b) un portador farmacéuticamente efectivo.

2. Dispositivo transdérmico, según la reivindicación 1, en el que el dispositivo comprende además una membrana de control y un adhesivo y opcionalmente un recubrimiento desprendible.

3. Dispositivo transdérmico, según la reivindicación 1, en el que la forma de sal es un clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, metansulfonato, etansulfonato, benzensulfonato, p-toluensulfonato, naftalen sulfonato, camfor sulfonato, alaninato, asparginato, glutamato o mezclas de los mismos.

4. Dispositivo transdérmico, según la reivindicación 3, en el que en el que la mezcla de sal es clorhidrato, camfor sulfonato, toluen sulfonato, trifluoroacetato, maleato o mezclas de los mismos.

5. Dispositivo transdérmico, según la reivindicación 4, en el que la sal de meptazinol tiene una solubilidad seleccionada entre el grupo que comprende de 30 mg/ml a 500 mg/ml; de 50 mg/ml a 400 mg/ml; y de 75 mg/ml a 300 mg/ml.

6. Dispositivo transdérmico, según la reivindicación 4, en el que la sal de meptazinol tiene un flujo a través de la piel seleccionado entre el grupo que consiste en 20 a 1000 μg/cm²/h; de 50 a 500 μg/cm²/h; de 125 a 250 μg/cm²/h y de 160 a 200 μg/cm²/h.

7. Dispositivo transdérmico, según la reivindicación 4, en el que la sal de meptazinol es liberada al entorno de la piel con un pH seleccionado entre el grupo que consiste en pH 2 a pH 4,0; pH 4,0 a pH 7,0; pH 4,0 a pH 6,0 y pH 4,0 a pH 5,0.

8. Dispositivo transdérmico, según la reivindicación 1, en el que comprende una sal de meptazinol en el que la forma de sal es clorhidrato, trifluoroacetato o mezclas de los mismos, tiene una solubilidad de 75 mg/ml hasta 300 mg/ml y un flujo a través de la piel de 75 a 250 μg/cm²/h.

9. Dispositivo transdérmico, según la reivindicación 6, que adicionalmente comprende abrasivos, absorbentes, adhesivos, agentes antiacné, agentes anti-costra, agentes anticareis, agentes anticaspa, agentes antiespumantes, agentes antifúngicos, agentes antimicrobianos, antioxidantes, agentes antiperspirantes, agentes antiestáticos, aglomerantes, agentes tampón, agentes de volumen, agentes quelantes, colorantes, eliminadores de callos/callosidades/verrugas, inhibidores de corrosión, astringentes cosméticos, biocidas cosméticos, desnaturalizantes, agentes depilantes, astringentes medicamentosos, emolientes, estabilizantes de emulsión, agentes depilantes, exfoliantes, analgésicos externos, formadores de películas, agentes de sabor, ingredientes de fragancia, humectantes, agentes líticos, agentes opacificantes oclusivos, agentes oxidantes, pesticidas, agentes de ajuste de pH, plastificantes, conservantes, propulsores, agentes reductores, agentes blanqueantes de la piel, agentes de acondicionamiento de la piel, protectores de la piel, modificadores de deslizamiento, disolventes, agentes de protección contra el sol, modificadores superficiales, tensoactivos incluyendo agentes de limpieza, agentes emulsionantes, incrementadores de espuma, hidrotopos, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de suspensión no tensoactivos, absorbentes de luz ultravioleta, agentes de control de la viscosidad, agentes reductores de viscosidad, agentes de incremento de viscosidad acuosos, agentes de incremento de la viscosidad no acuosos y mezclas de los mismos.

10. Dispositivo transdérmico, según la reivindicación 8, que adicionalmente comprende abrasivos, absorbentes, adhesivos, agentes antiacné, agentes anti-costra, agentes anticareis, agentes anticaspa, agentes antiespumantes, agentes antifúngicos, agentes antimicrobianos, antioxidantes, agentes antiperspirantes, agentes antiestáticos, aglomerantes, agentes tampón, agentes de volumen, agentes quelantes, colorantes, eliminadores de callos/callosidades/verrugas, inhibidores de corrosión, astringentes cosméticos, biocidas cosméticos, desnaturalizantes, agentes depilantes, astringentes medicamentosos, emolientes, estabilizantes de emulsión, agentes depilantes, exfoliantes, analgésicos externos, formadores de películas, agentes de sabor, ingredientes de fragancia, humectantes, agentes líticos, agentes opacificantes, oclusivos, agentes oxidantes, pesticidas, agentes de ajuste de pH, plastificantes, conservantes, propulsores, agentes reductores, agentes blanqueantes de la piel, agentes de acondicionamiento de la piel, protectores de la piel, modificadores de deslizamiento, disolventes, agentes de protección contra el sol, modificadores superficiales, tensoactivos incluyendo agentes de limpieza, agentes emulsionantes, incrementadores de espuma, hidrotopos, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de suspensión no tensoactivos, absorbentes de luz ultravioleta, agentes de control de la viscosidad, agentes reductores de viscosidad, agentes de incremento de viscosidad acuosos, agentes de incremento de la viscosidad no acuosos y mezclas de los mismos.

11. Utilización del dispositivo transdérmico de la reivindicación 1 para la fabricación de un dispositivo médico para proporcionar un efecto analgésico a un paciente que lo necesita.

12. Utilización, según la reivindicación 11, en la que el efecto analgésico es localizado.

13. Utilización, según la reivindicación 11, en la que el efecto analgésico es sistémico.

14. Utilización, según la reivindicación 11, en la que la administración del dispositivo transdérmico está acompañada de iontoforesis.

15. Utilización, según la reivindicación 11, en la que la administración del dispositivo transdérmico está acompañada de magnetoforesis.

16. Utilización, según la reivindicación 11, en la que la administración del dispositivo transdérmico está acompañada de sonoforesis.

17. Utilización, según la reivindicación 11, en la que la administración transdérmica es efectuada mediante la utilización de una loción, crema o ungüento en lugar de un dispositivo.

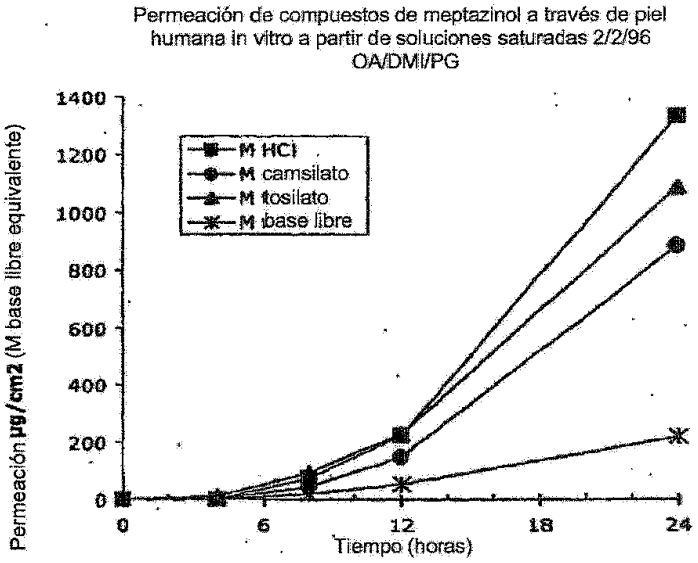
18. Utilización, según la reivindicación 11, en la que la administración transdérmica es efectuada utilizando un parche tipo matriz en el que el medicamento es disuelto en un adhesivo adecuado sensible a la presión.

19. Utilización, según la reivindicación 11, en la que la administración del dispositivo transdérmico está acompañada por ablación térmica.

20. Utilización, según la reivindicación 11, en la que la administración del dispositivo transdérmico está acompañada por un transportador natural de la piel de vitamina E fosforilada.

21. Utilización, según la reivindicación 11, en la que la administración del dispositivo transdérmico está acompañada por la utilización de microagujas.

Figura 1: Permeación comparativa de la base libre y algunas sales seleccionadas de meptazinol a través de la piel humana



NB Vehículo formado por 2% ácido oleico: 2% dimetil isosorbida: 96% propilen glicol

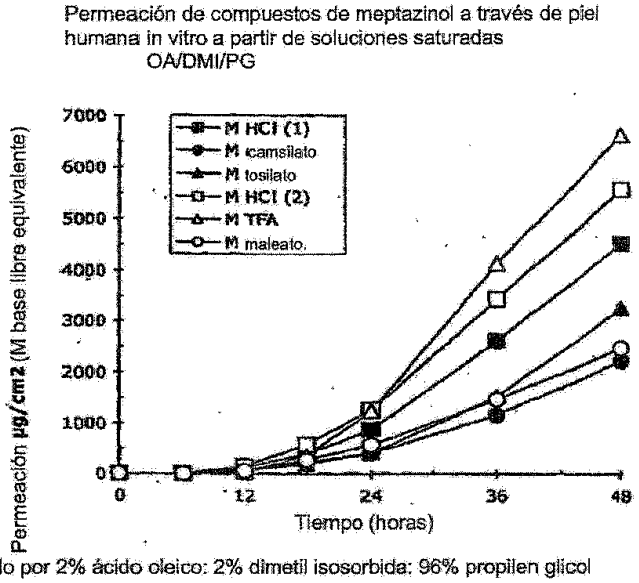
M HCl = clorhidrato de meptazinol

M camsilato = camfor sulfonato de meptazinol

M tosilato = toluen sulfonato de meptazinol

M base libre = base libre de meptazinol

Figura 2: Influencia de la forma de sal en la permeación del meptazinol a través de la piel humana



NB Vehículo formado por 2% ácido oleico: 2% dimetil isosorbida: 96% propilen glicol

M HCl (1&2) = clorhidrato de meptazinol

M camsilato = camfor sulfonato de meptazinol

M tosilato = toluen sulfonato de meptazinol

M TFA = trifluoroacetato de meptazinol

M maleato = maleato de meptazinol

Figura 3: Ejemplo de parche transdérmico conteniendo meptazinol

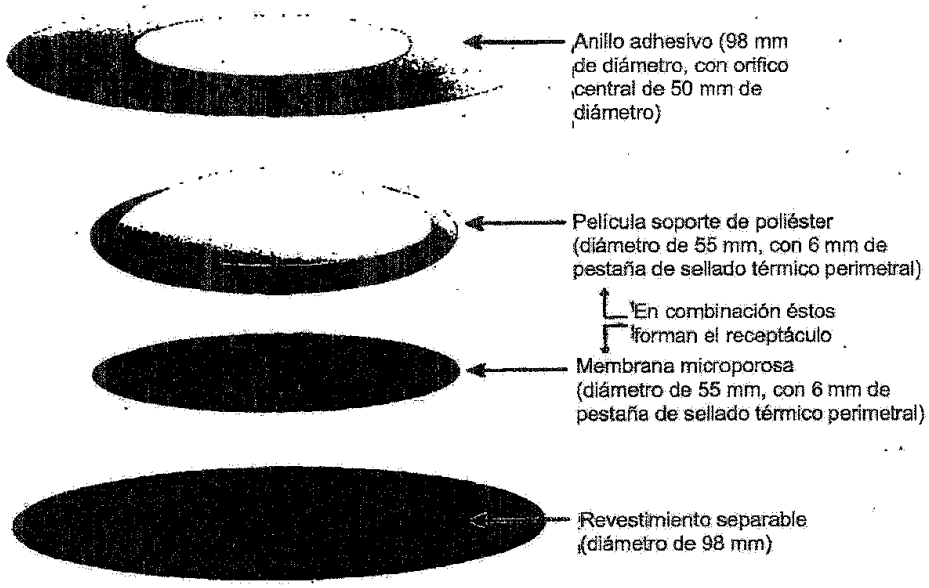
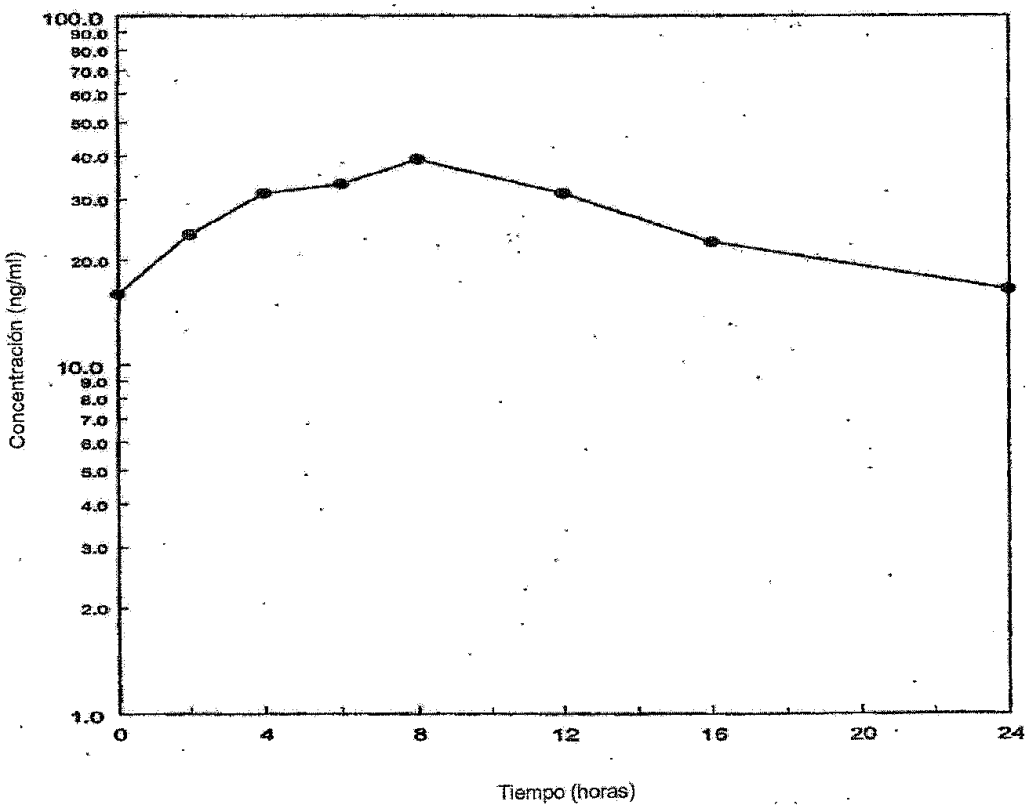



Figura 4 - Concentraciones medias de meptazinol en plasma (promedio 22,73%) en el día 5 en cobayas que reciben aplicaciones diárias de parche transdérmico conteniendo meptazinol