

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 352**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2010 PCT/US2010/061130**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011 WO11075688**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10838320 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2512240**

54 Título: **Métodos y composiciones para tratar y prevenir las cefaleas autonómicas trigeminales, la migraña y las afecciones vasculares**

30 Prioridad:

18.12.2009 US 287953 P

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

01.08.2018

73 Titular/es:

**ACHELIOS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
6340 Quadrangle Drive, Suite 120
Chapel Hill, North Carolina 27517, US**

72 Inventor/es:

**LEIGHTON, HARRY, J.;
BUDERER, MATTHEW, J. y
FRANGAKIS, CRIST, J.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 677 352 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

Métodos y composiciones para tratar y prevenir las cefaleas autonómicas trigeminales, la migraña y las afecciones vasculares.

Antecedentes de la invención

- 5 Esta invención se refiere a composiciones para uso en un método de tratamiento o prevención del dolor asociado con la cefalea migrañosa. El método implica la aplicación tópica de al menos un agente terapéutico que comprende ketoprofeno en una cantidad de 1% a 30% (p/p) al músculo esternocleidomastoideo en la articulación temporomandibular.
- 10 La migraña es una condición debilitante que generalmente se caracteriza por un dolor punzante en uno o ambos lados de la cabeza a menudo acompañado por otros síntomas neurológicos, tales como trastornos visuales, náuseas, vómitos, mareos, sensibilidad extrema al sonido, a la luz, al tacto y olor, y hormigueo o entumecimiento en las extremidades o la cara. Los ataques de migraña, que generalmente duran entre 4 y 72 horas, varían en severidad de persona a persona, y se cree que afectan a más del 10% de la población mundial. Solo en los EE. UU., se estima que 1 de cada 4 hogares incluye a alguien que sufre de migrañas.
- 15 Las cefaleas migrañosas son por lo general el resultado de vasodilataciones cerebrales específicas que presionan y activan ciertos receptores aferentes del dolor y redes neuronales receptoras del dolor. La vasodilatación puede ser causada por medios pasivos, por los cuales una arteria pierde el tono vascular durante un período de tiempo (vasodilatación idiopática) o como resultado de una vasodilatación inducida por inflamación. Comportamiento, alimentos y factores sociales también pueden desempeñar un papel en la frecuencia y gravedad de una cefalea migrañosa.
- 20 Durante muchos años, los alcaloides ergóticos, tales como la ergotamina y la dihidroergotamina, se usaron para tratar las cefaleas migrañosas y las cefaleas en racimos. Estos agentes, aunque marginalmente efectivos, tenían muchos efectos secundarios graves y limitantes. Más recientemente, los fármacos de una clase química llamada triptanos se han utilizado para tratar las migrañas. Uno de los primeros fármacos en esta clase fue el sumatriptán, desarrollado por Glaxo (ahora Glaxo Smith Kline). Los triptanos tienen un mecanismo complejo que implica el agonismo parcial del receptor de la serotonina de los receptores 5HT (1B) y 5HT (1D). En los seres humanos, la sangre se deriva de una región vasodilatada a otra región de la cerebrovasculatura, se produce una disminución en la presión vascular, que puede aliviar un dolor de cabeza establecido. Los triptanos, como se ilustra en sumatriptán, han sido aprobados para administración oral o nasal pero no para aplicación local. Las tasas de recaída varían entre los pacientes y, en algunos
- 25 casos, los pacientes experimentan vasoconstricción coronaria vascular o vasoespasmo coronario debido a la concentración plasmática excesivamente alta. En pacientes con enfermedad de la arteria coronaria, la vasoconstricción es más probable debido a la disfunción endotelial que se produce por la disminución de la actividad del óxido nítrico.
- 30 La dilatación de los vasos sanguíneos meníngeos aumenta la actividad de las terminaciones nerviosas de las neuronas aferentes primarias del nervio trigémino que se envuelven alrededor de ellas. Como resultado, se cree que las células del trigémino liberan la proteína relacionada con el gen de calcitonina (CGRP), un neuropéptido vasodilatador, que aumenta adicionalmente la dilatación de los vasos sanguíneos meníngeos, y además alimenta la activación del nervio trigémino. Esta activación local del nervio trigémino se propaga a través del ganglio trigeminal al núcleo trigeminal caudalis (TNC) en el tallo cerebral en un proceso conocido como sensibilización periférica. La activación del TNC conduce a su vez a un proceso central de activación a través de sus proyecciones talámicas y corticales.
- 35 Aunque el dolor asociado con la migraña implica la entrada de las arterias meníngeas, la activación del TNC puede provocar dolor referido en cualquier lugar a lo largo de la red trigeminal, que incluye las arterias temporales y los músculos temporales. La red trigemino-cervical involucrada en la fisiopatología de la migraña contiene las tres ramas principales del nervio trigémino: la rama oftálmica (V1), la rama maxilar (V2) y la rama mandibular (V3) (véase la figura 1), así como los nervios sensoriales para la cabeza y el cuello posterior (C2, C3, C4, C5) que se alimentan en el TNC. Un mapa anatómico detallado de las vías relevantes se puede encontrar en las páginas 316, 317, 600, 601 y 736 de Agur, A. M. R. y Dalley II, A. F. (2005) Atlas of Anatomy Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- 40 La activación del TNC en el tallo cerebral puede extenderse más al nervio occipital en virtud de su conexión anatómica con el TNC, dando lugar a la sensación de dolor en el área occipital y los trastornos observados de la visión asociados con las migrañas. La activación del TNC también puede diseminarse al sistema parasimpático, mediante la activación de un núcleo cercano en el tallo cerebral, el núcleo salival superior (SSN), que está conectado al núcleo caudalis a través de una red de interneuronas.
- 45 Las neuronas del SSN hacen sinapsis con el ganglio esfenopalatino y proporcionan la inervación vasomotora de los vasos sanguíneos y la inervación secretomotora de las glándulas lagrimales, así como de la mucosa nasal y sinusal. Cuando se activa el sistema parasimpático, aparecen los síntomas del tracto respiratorio superior asociados con la migraña, que incluyen, potencialmente, síntomas nasales (rinorrea y goteo nasal posterior), síntomas oculares
- 50
- 55

5 (inyección conjuntival y lagrimeo) y congestión sinusal (dolor o presión alrededor los senos paranasales). Otras proyecciones parasimpáticas agravan aún más la cascada de eventos, como los aferentes del ganglio esfenopalatino que inervan los vasos sanguíneos meníngeos. La activación del sistema parasimpático durante un ataque de migraña también se acompaña de un aumento significativo en los niveles de polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), un neurotransmisor parasimpático que causa vasodilatación y puede medirse en altas concentraciones durante una migraña en el drenaje venoso yugular.

El aumento de la actividad de los sistemas trigeminal, occipital y parasimpático que acabamos de describir es común a las denominadas cefaleas autonómicas trigeminales (TAC), que incluyen cefalea en racimo, hemicránea paroxística, síndrome SUNCT y hemicránea continua.

10 Las cefaleas en racimo son un trastorno de cefalea primario que implica ataques de menos de 3 horas de duración con dolor periorbitario y temporal severo unilateral. Estos dolores de cabeza pueden estar asociados con lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, inyección conjuntival y síndrome de Homer. Los ataques ocurren en grupos distintos. Tales cefaleas en racimo por lo general implican una serie de ataques discapacitantes a diario que duran meses.

15 La hemicránea paroxística es un trastorno primario de cefalea que implica ataques frecuentes de dolor unilateral, periorbitario y temporal que por lo general dura menos de 30 minutos. El dolor se puede asociar con inyección conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, ptosis y edema de párpados.

20 El síndrome SUNCT es un trastorno primario de cefalea caracterizado por múltiples ataques de dolor unilateral, periorbital y temporal que duran por lo general menos de 2 minutos. El dolor se asocia con inyección conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea y edema de párpado. Este dolor de cabeza puede estar asociado con la neuralgia del trigémino.

La hemicránea continua es un trastorno primario de cefalea caracterizado por una cefalea estrictamente unilateral sensible a la indometacina. El dolor se asocia con inyección conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, ptosis y edema de párpado.

25 De manera muy importante, el nervio trigémino está involucrado en las sensaciones de dolor para todos estos tipos de cefaleas, así como en dolores de cabeza desencadenados por otras patologías. Por ejemplo, la arteritis temporal implica la inflamación de la arteria temporal con nódulos dolorosos y palpables a lo largo de la arteria. Además de la cefalea en el área temporal, la arteritis temporal causa pérdida de visión y dolor en la mandíbula.

30 Las cefaleas también se pueden asociar con accidente cerebrovascular isquémico. En un accidente cerebrovascular, la falta de suministro de sangre al tejido cerebral provoca un déficit neurológico localizado repentino. En un gran número de pacientes afectados, la oclusión de las arterias se debe a la presencia de placas ateroscleróticas en las arterias que irrigan el cerebro, por ejemplo, la arteria carótida y la arteria vertebral basilar.

Las placas ateroscleróticas a menudo están asociadas con inflamación que contribuye adicionalmente a la oclusión del vaso sanguíneo. Las fibras nociceptivas estimuladas por mediadores inflamatorios en la rinitis infecciosa o alérgica también pueden activar el núcleo del tallo cerebral del trigémino y precipitar la migraña.

35 La TAC y migraña son difíciles de tratar. Numerosos medicamentos se han usado para prevenir y tratar las cefaleas migrañosas y en racimo, que incluyen, entre otros: Propranolol, Timolol, Divalproex Sodio, Topiramato Verapamilo, Triptanos, Alcaloides Ergot, Opioides Amitriptilina y los antiinflamatorios no esteroideos indometacina, aspirina, diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno o naproxeno, y otros. Estos medicamentos tienen numerosos efectos secundarios y los pacientes no cumplen con ellos.

40 En el documento US 2003/0119892, se describe la administración tópica de NSAID a un sitio cutáneo queratinizado próximo al dolor asociado con un dolor de cabeza.

En el documento US 6,221,377, el diclofenaco se usa para tratar la cefalea migrañosa por aplicación a las sienes, sobre las áreas frontales y/o las zonas nucales superiores y/u occipitales.

45 Existe una gran necesidad en el campo médico de métodos y composiciones seguros y eficaces para tratar o prevenir rápidamente TAC, cefaleas migrañosas, dolores de cabeza por tensión, cefaleas en racimo y/u otras cefaleas asociadas con afecciones vasculares.

Resumen de la invención

50 La presente invención proporciona una composición que comprende desde 1% a 30% (p/p) de ketoprofeno y un portador dermatológicamente aceptable para uso en un método de tratamiento o prevención del dolor asociado con una cefalea migrañosa, comprendiendo el método administrar por vía tópica a un mamífero que tiene dolor asociado con una cefalea migrañosa una cantidad eficaz de la composición en el músculo esternocleidomastoideo en la articulación temporomandibular; en el que dicha composición se formula como una crema, un gel, un ungüento o un

líquido. La composición puede comprender de 2.5% a 10% (p/p) de ketoprofeno y un portador dermatológicamente aceptable. La composición puede comprender además de 5% a 20% (p/p) de gabapentina. La composición puede comprender de 2% a 12% (p/p) de ketoprofeno y de 8% a 12% (p/p) de gabapentina. Cualquiera de las composiciones anteriores puede comprender además un potenciador de penetración en la piel, en el que dicho potenciador de penetración en la piel se puede seleccionar del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, dimetilsulfóxido, metilsulfóxido de decilo, amida dimetilalanina de un ácido graso de cadena media, dodecil 2-(N, N-dimetilamino) propionato o sus sales, tetradecil (N, N-dimetilamino) acetato, dodecil (N, N-dimetilamino) acetato, decil(N, N-dimetilamino) acetato, octil (N, N-dimetilamino) acetato y dodecil (N, N-dietilamino) acetato.

Se describe un método de reducción o prevención de síntomas, y en particular dolor, relacionado con migrañas, TAC y otras cefaleas asociadas con afecciones vasculares en mamíferos, particularmente humanos, usando un método para administrar por vía tópica agentes antiinflamatorios. Específicamente, se describe la administración tópica de una cantidad eficaz de un agente terapéutico a lo largo de las terminaciones nerviosas del trigémino extracraneal en la región temporal, las terminaciones nerviosas occipitales extracraneales en la región occipital y/o a lo largo de las terminaciones nerviosas del nervio trigémino intranasal y/o las terminaciones nerviosas parasimpáticas en la mucosa nasal de un mamífero.

Se describe un método de administración de un agente terapéutico a un sujeto, incluyendo el método de administración tópica a la región del foramen orbital, las terminaciones nerviosas del trigémino extracraneal en la región temporal, las terminaciones nerviosas occipitales extracraneales en la región occipital, y/o a lo largo de las terminaciones nerviosas del nervio trigémino intranasal y/o las terminaciones nerviosas parasimpáticas en la mucosa nasal del sujeto, de una composición que incluye una cantidad eficaz de al menos un agente terapéutico. La cantidad eficaz puede ser una cantidad eficaz para tratar un dolor de cabeza (por ejemplo, una cefalea migrañosa, una cefalea tensional o una cefalea en racimos). La región del foramen orbital puede incluir uno o más del foramen supraorbital, la base de una rama auriculotemporal del nervio trigémino, la rama auriculotemporal de un nervio occipital mayor, el área postauricular, la frente, el cuello o el lado de la cabeza.

El agente terapéutico se puede seleccionar del grupo que consiste en un agonista del adrenoceptor alfa (por ejemplo, fenilefrina, pseudoefedrina u oximetazolina), un anestésico (por ejemplo, fisostigmina, neostigmina o procaína), un anticonvulsivo (por ejemplo, gabapentina, topiramato, hidantoína, una benzodiazepina, zonisamida, ácido valproico, etosuximida, carbamazepina, primidona, lamotrigina, felbamato, levetiracetam o tiagabina), un compuesto anticolinérgico (por ejemplo, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio o tiotropio), un antihistamínico (por ejemplo, carbinoxamina, clemastina, dimenhidrinato, pirlamina, tripelenamina, clorfeniramina, bromfeniramina, hidroxicina, ciclizina, acrivastina, cetirizina, azelastina, loratadina, fexofenadina, doxepina, difenhidramina, amitriptilina, imipramina, prometazina, clorpromazina o nortriptilina), un compuesto antiinflamatorio (por ejemplo, aspirina, diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno o naproxeno o inhibidor de la ciclooxigenasa), un antagonista de los receptores beta (por ejemplo, propranolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol, metoprolol, atenolol, esmolol o acebutolol), un compuesto bloqueante del canal iónico (por ejemplo, flunarizina, verapamilo, nifedipina o nimodipina), un agonista del receptor N-metil d-aspartato (por ejemplo, dextrometorfano, ketamina, memantina, riluzol o fenciclidina), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina (por ejemplo, reboxetina, duloxetina o amitriptilina), opioides (por ejemplo, morfina, codeína, meperidina u oxycodona), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un agonista de serotonina, agonista parcial de serotonina y un triptano (por ejemplo, almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán o zolmitriptano). El agente terapéutico se puede seleccionar de sumatriptán, ibuprofeno, ketoprofeno, diclofenaco, dextrometorfano, gabapentina, amitriptilina, difenhidramina y doxepina. El ketoprofeno y posiblemente gabapentina están comprendidos por la composición para uso según la invención.

El compuesto antiinflamatorio (por ejemplo, un inhibidor de ciclooxigenasa) se puede administrar junto con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un anticonvulsivo, un antihistamínico, un compuesto bloqueador de canales iónicos, un agonista del receptor N-metil d-aspartato, un opioide y un triptano (por ejemplo, el inhibidor de la ciclooxigenasa se administra junto con el compuesto bloqueante del canal iónico o el inhibidor de la ciclooxigenasa se administra junto con la antihistamina). El ketoprofeno o ibuprofeno se pueden administrar junto con gabapentina o topiramato; el ketoprofeno o ibuprofeno se pueden administrar junto con difenhidramina o dextrometorfano; el ketoprofeno o ibuprofeno se pueden administrar junto con difenhidramina y dextrometorfano; o el ketoprofeno o ibuprofeno se pueden administrar junto con sumatriptán.

La antihistamina se puede administrar junto con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un compuesto antiinflamatorio, un anticonvulsivo, un compuesto bloqueante de canales iónicos, un agonista del receptor de N-metil-aspartato, un opioide y un triptano (por ejemplo, difenhidramina se administra junto con dextrometorfano).

El triptano se puede administrar junto con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un compuesto antiinflamatorio, un anticonvulsivo, un antihistamínico, un compuesto bloqueante de canales iónicos, un agonista del receptor de N-metil d-aspartato y un opioide (por ejemplo, sumatriptán se administra junto con gabapentina o sumatriptán se administra junto con el antihistamínico).

La composición para uso según la invención presenta una composición formulada para administración tópica que incluye de 1% a 30% (p/p) de ketoprofeno y un portador dermatológicamente aceptable.

- 5 La composición que incluye de 1% a 30% (p/p) de ketoprofeno puede incluir además al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un agonista del adrenoceptor alfa, un anestésico, un anticonvulsivo (por ejemplo, 5% a 20% (p/p) de gabapentina), un compuesto anticolinérgico, un antihistamínico, un antagonista del receptor beta, un compuesto bloqueante del canal iónico, un agonista del receptor N-metil d-aspartato, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, un opiode, un agonista de la serotonina, agonista parcial de serotonina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y un triptano. La composición puede incluir de 8% a 12% (p/p) de ketoprofeno y de 8% a 12% (p/p) de gabapentina.
- 10 La composición que incluye de 1% a 30% (p/p) de ketoprofeno puede incluir además un potenciador de la penetración en la piel (por ejemplo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, dimetilsulfóxido, metilsulfóxido de decilo, amida dimetilalanina de un ácido graso de cadena media, dodecil 2- (N, N-dimetilamino) propionato o sus sales, tetradecil (N, N-dimetilamino) acetato, dodecil (N, N-dimetilamino) acetato, decil (N, N-dimetilamino) acetato, octil (N, N-dimetilamino) acetato, y dodecil (N, N-dietilamino) acetato).

- 15 La composición para uso según la invención presenta una composición que incluye de 1% a 30% (p/p) de ketoprofeno formulado como una crema, un gel, un ungüento o un líquido.

Se describe una composición formulada para administración tópica que incluye de 10% a 30% (p/p) de ibuprofeno y un portador dermatológicamente aceptable.

- 20 La composición puede incluir además al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un agonista del adrenoceptor alfa, un anestésico, un anticonvulsivo, un compuesto anticolinérgico, un antihistamínico, un antagonista del receptor beta, un compuesto bloqueante del canal iónico, un agonista del receptor de N-metil d-aspartato, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, un agonista de serotonina, agonista parcial de serotonina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y un triptano. El agente terapéutico puede ser el antihistamínico, el antihistamínico y el agonista del receptor N-metil d-aspartato, o el triptano.

- 25 La composición puede incluir de 1% a 5% (p/p) de dextrometorfano y de 1% a 5% (p/p) de difenhidramina. La composición puede incluir 20% (p/p) de ibuprofeno, 2.5% (p/p) de dextrometorfano y 2.5% (p/p) de difenhidramina.

- 30 La composición que incluye al menos un agente terapéutico anterior puede incluir además un potenciador de la penetración en la piel (por ejemplo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, dimetilsulfóxido, metilsulfóxido de decilo, amida dimetilalanina de un ácido graso de cadena media, dodecil 2- (N, N-dimetilamino) propionato o sus sales, tetradecil (N, N-dimetilamino) acetato, dodecil (N, N-dimetilamino) acetato, decil (N, N-dimetilamino) acetato, octil (N, N-dimetilamino) acetato y dodecil (N, N-dietilamino) acetato).

La composición que incluye al menos un agente terapéutico anterior se puede formular como una crema, un gel, un ungüento o un líquido.

Definiciones

- 35 Como se usa en este documento, el término "administración" o "que administra" se refiere a un método para dar una dosificación de una composición farmacéutica a un sujeto. El método preferido de administración puede depender de una variedad de factores, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica y la naturaleza y gravedad de la enfermedad, trastorno o afección. La frase "administrados juntos" significa que dos o más agentes terapéuticos se formulan juntos en una única composición farmacéutica que se administra al sujeto.

- 40 Como se usa en este documento, la frase "una cantidad eficaz para tratar una cefalea" se refiere a una cantidad de al menos un agente terapéutico que previene la cefalea, disminuye la frecuencia o intensidad de la cefalea o alivia uno o más síntomas causados por la cefalea.

Como se usa en este documento, la frase "una cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de al menos un agente terapéutico que previene, trata o palia una enfermedad, un trastorno o una afección.

- 45 La frase "dermatológicamente aceptable" significa que las composiciones o componentes de las mismas son apropiadas para el uso en contacto con el tejido dérmico sin una toxicidad indebida, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica y similares.

Por "cefalea" se entiende cualquier tipo de cefalea, que incluye, pero no se limita a, una cefalea migrañosa, una cefalea tensional o una cefalea en racimos.

Por "región de foramen orbital" se entiende un área del sujeto que incluye el foramen supraorbital y las regiones circundantes, tales como la base de la rama auriculo-temporal del nervio trigémino o la rama auriculo-temporal del nervio occipital mayor, el área postauricular, la frente, incluyendo cualquier lado de la frente o el cuello.

Por "sujeto" se entiende un mamífero, que incluye, pero no se limita a, un mamífero humano o no humano.

- 5 Por "tratamiento" se entiende un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, tales como resultados clínicos. Los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan a, alivio, mejora o prevención de una enfermedad, un trastorno, una afección o uno o más síntomas asociados con una enfermedad, un trastorno o una afección; disminución del alcance de la enfermedad, trastorno o afección; estabilización (esto es, no empeoramiento) de una enfermedad, trastorno o afección; retrasar o ralentizar el progreso de una enfermedad, trastorno o afección; y la mejora o paliación de una enfermedad, trastorno o afección. El "tratamiento" también puede significar la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Por "prevención" se entiende que se administra un tratamiento profiláctico a un sujeto que tiene o tendrá una enfermedad, un trastorno, una afección o uno o más síntomas asociados con una enfermedad, un trastorno o una afección.

- 15 Por "paliación" de una enfermedad, un trastorno o una afección, se entiende que la extensión y/o las manifestaciones clínicas indeseables de la enfermedad, trastorno o afección disminuyen y/o se ralentiza o alarga el transcurso del tiempo de la progresión, en comparación con la extensión o el transcurso del tiempo en ausencia de tratamiento.

La enumeración en este documento de intervalos numéricos por puntos finales pretende incluir todos los números incluidos dentro de ese intervalo (por ejemplo, una enumeración de 1 a 5 incluye 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.80, 4 y 5).

- 20 Como se usa en este documento, "un" o "una" significa "al menos uno" o "uno o más" a menos que se indique lo contrario. Además, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene "un agente terapéutico" incluye una mezcla de dos o más agentes terapéuticos.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

- 25 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama de la red trigeminal y parasimpática involucrada en el dolor por cefalea, desde y hacia el tallo cerebral.

La figura 2 es un diagrama de las áreas de aplicación para tratar cefalalgias del trigémino, tales como migraña y cefaleas similares a la migraña y otras afecciones cerebrovasculares asociadas con dolor y/o inflamación.

- 30 La figura 3 es un gráfico que muestra el nivel de dolor a lo largo del tiempo (en una escala de 1 a 8, donde 8 es el dolor más intenso) en sujetos tratados con una formulación de ketoprofeno. El fármaco se administró 30-45 minutos después del inicio del dolor.

- 35 La figura 4 es un gráfico que muestra el nivel de dolor a lo largo del tiempo (en una escala de 1 a 8, donde 8 es el dolor más intenso) en un sujeto que padece múltiples ataques de migraña tratados con una formulación de ketoprofeno. El medicamento se administró 30-45 minutos después del inicio del dolor.

La figura 5 es una representación gráfica del nivel de intensidad del dolor en una escala de 1 a 8, donde 8 es el dolor más intenso en un paciente con múltiples cefaleas de tipo migraña. El fármaco se aplicó 30 minutos después del inicio del dolor inicial y al regresar el dolor posterior.

Descripción detallada

- 40 Se describe un método para el tratamiento y/o prevención de síntomas, especialmente dolor, relacionado con migrañas, TAC y otras cefaleas asociados con afecciones vasculares en mamíferos, particularmente humanos. Se describe tal método para tratar y prevenir estas cefaleas usando neuromoduladores presinápticos. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que el bloqueo de la liberación de agentes nociceptivos e inflamatorios desencadenados por la hiperactivación de los sistemas trigémino, occipital y parasimpático implicados en el desarrollo de estas cefaleas proporciona un tratamiento terapéutico y/o profiláctico eficaz. Las vías anatómicas implicadas en el desarrollo de estas cefaleas son intracraneales; por lo tanto, el bloqueo específico de las vías intracraneales involucrado por medios no invasivos no es factible. Sin embargo, algunas de las vías afectadas se localizan extracranealmente debajo de la superficie de la piel y, por lo tanto, son accesibles para el tratamiento. De acuerdo con lo anterior, el método implica administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un neuromodulador presináptico farmacéuticamente seguro, periféricamente, a lo largo de las terminaciones nerviosas del trigémino extracraneal en la región temporal, las terminaciones nerviosas occipitales extracraneales en la región occipital y/o a lo largo de las

terminaciones nerviosas del nervio trigémino intranasal y/o las terminaciones nerviosas parasimpáticas en la mucosa nasal de un mamífero.

5 Se describe un método para tratar cefaleas, que incluyen síntomas asociados con cefaleas. El método implica la administración tópica de al menos un agente terapéutico a la región del foramen orbital del paciente. La región del foramen orbital en mamíferos incluye la muesca de la ceja (o foramen supraorbital), que es un área donde los fármacos en formulación líquida o como ungüento o como formulación de crema pueden penetrar en el espacio arterial regional y afectar el flujo sanguíneo cerebral. La región del foramen orbital también incluye áreas que rodean el foramen supraorbital, tales como la base de la rama aurículo-temporal del nervio trigémino o la rama aurículo-temporal del nervio occipital mayor. Estas composiciones también se pueden administrar al área postauricular, tal como el área posterior de la oreja; la frente; o en ambos lados de la cabeza, tales como en el lado izquierdo o derecho del cuero cabelludo justo arriba de las orejas, en forma de un líquido, ungüento, loción o parche.

10 También se describen en este documento composiciones dermatológicamente aceptables para tratar cefaleas. Hemos determinado que el dolor de migraña cesa inmediatamente (por ejemplo, dentro de 15-30 minutos) cuando se aplica una composición que contiene un agente terapéutico apropiado, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa, ya sea solo o en combinación con otros agentes terapéuticos, a la muesca de la ceja de un sujeto. Tras la aplicación, la composición preferida bloquea completamente el dolor en 30 minutos. La tasa de respuesta con las combinaciones más eficaces bloqueó el dolor en más del 70% en un conjunto diverso de individuos.

15 Los métodos y composiciones descritos en este documento o las composiciones de la invención se pueden usar para tratar una cefalea ya sea previniendo la recurrencia de una cefalea o tratando uno o más síntomas asociados con una cefalea establecida. Los métodos y composiciones descritos en este documento o las composiciones de la invención se pueden usar para tratar cualquier tipo de cefalea, incluyendo una migraña, una cefalea tensional o una cefalea en racimo. Sin embargo, según la invención, las composiciones para uso según la invención son para uso en un método de tratamiento o prevención del dolor asociado con la cefalea migrañosa. Los síntomas y el diagnóstico de las cefaleas se pueden determinar fácilmente mediante cualquier parámetro bien conocido en la técnica, por ejemplo, como se describe en "The International Classification of Headache Disorders" (2d ed., ed. International Headache Society).

20 Los síntomas de ejemplo de una cefalea migrañosa incluyen: intensidad de cefalea de moderada a severa; una cefalea unilateral; una cefalea con una calidad pulsátil o palpitante; una cefalea que empeora con la actividad física; una cefalea que interfiere con las actividades regulares; náusea; vómitos; sensibilidad a la luz, el sonido o el olfato; la depresión; interrupción del sueño; ptosis; experimentar un aura, tal como cambios en la visión; o parestesia de la mano, brazo, pierna o cara.

25 Los signos y síntomas de la migraña varían entre los pacientes. Por lo tanto, lo que un paciente experimenta antes, durante y después de un ataque no puede definirse con precisión. Las cuatro fases comunes de un ataque de migraña se enumeran a continuación. Sin embargo, las fases experimentadas y los síntomas experimentados durante esas fases pueden variar de un ataque de migraña a otro en el mismo que sufre de migraña (o víctima de migraña). Estas fases incluyen: la fase prodrómica, que ocurre horas o días antes de la cefalea; la fase de aura, que precede inmediatamente a la cefalea; la fase de dolor, también conocida como fase de cefalea; y la fase postdromo.

30 Los síntomas dentro de la fase prodrómica incluyen alteración del estado de ánimo, irritabilidad, depresión o euforia, fatiga, bostezos, somnolencia excesiva, antojo de ciertos alimentos (por ejemplo, chocolate), rigidez muscular (por ejemplo, en el cuello), estreñimiento o diarrea, aumento micción y otros síntomas viscerales. Estos síntomas generalmente preceden a la fase de la cefalea del ataque de migraña por varias horas o días, y la experiencia enseña al paciente o a la familia observante cómo detectar que un ataque de migraña está cerca.

35 La fase de aura comprende fenómenos neurológicos focales que preceden o acompañan al ataque. Esta fase por lo general aparece gradualmente durante 5 a 20 minutos y generalmente dura menos de 60 minutos. Los síntomas del aura de migraña pueden ser de naturaleza visual, sensorial o motora. Los síntomas neurológicos durante la fase de aura visual incluyen la alteración de la visión (por ejemplo, fopsia o escotoma centelleante, que se denomina "espectros de fortificación" o "teicopsia"); visión borrosa o brillante o nublada; visión de túnel; y hemianopsia. Los síntomas durante las fases de aura somatosensorial incluyen parestesias digitolingual o cheiro-oral en la mano, en el brazo, en el área de la nariz y la boca en el mismo lado; o en la cara, labios y lengua. Otros síntomas de la fase de aura pueden incluir alucinaciones auditivas u olfatorias, disfasia temporal, vértigo, hormigueo o entumecimiento de la cara y las extremidades e hipersensibilidad al tacto.

40 La fase de dolor generalmente comienza dentro de los 60 minutos del final de la fase de aura, pero puede retrasarse hasta varias horas y puede faltar por completo. La cefalea migrañosa típica es unilateral, palpitante y de moderada a grave y puede agravarse con la actividad física. No todas estas características son necesarias. El dolor puede ser bilateral al inicio o comenzar de un lado y generalizarse, y generalmente alterna los lados de un ataque al siguiente. El inicio suele ser gradual. El dolor alcanza su punto máximo y luego se aminora y generalmente dura de 4 a 72 horas en adultos y de 1 a 48 horas en niños. La frecuencia de los ataques es extremadamente variable, de unos pocos en la vida a varias veces a la semana, donde el que sufre de migraña promedio sufre de uno a tres cefaleas por mes. El dolor de cabeza varía mucho en intensidad.

5 El dolor de la migraña está acompañado invariablemente por otras características. Las náuseas ocurren en casi el 90 por ciento de los pacientes y los vómitos ocurren en aproximadamente un tercio de los pacientes. Muchos pacientes experimentan hiper excitabilidad sensorial que se manifiesta por fotofobia, fonofobia y osmofobia, donde estos pacientes por lo general buscan una habitación oscura y silenciosa. Los síntomas típicos incluyen: visión borrosa, congestión nasal, diarrea, poliuria, palidez, sudoración, edema localizado del cuero cabelludo o la cara, sensibilidad en el cuero cabelludo, prominencia de una vena o arteria en el templo, rigidez y sensibilidad del cuello o deterioro de la concentración y el estado de ánimo son comunes. Las extremidades tienden a sentirse frías y húmedas. El vértigo puede ser experimentado; también se ha descrito una variación de la migraña típica, llamada migraña vestibular. Puede haber desvanecimiento, en lugar de vértigo verdadero, y una sensación de desmayo.

10 En la fase postdromo, el paciente se puede sentir cansado o "resaca" y tener dolor de cabeza, dificultades cognitivas, síntomas gastrointestinales, cambios de humor y debilidad. Algunas personas se sienten inusualmente frescas o eufóricas después de un ataque, mientras que otras notan depresión y malestar general. A menudo, algunos de los síntomas menores de la fase de cefalea pueden continuar, tales como pérdida de apetito, fotofobia y aturdimiento.
15 Para algunos pacientes, una siesta de 5 a 6 horas puede reducir el dolor, pero aún pueden ocurrir leves cefaleas cuando el paciente se para o se sienta rápidamente. Estos síntomas pueden desaparecer después de una buena noche de descanso, aunque no hay garantía. Algunas personas pueden sufrir y recuperarse de manera diferente que otras.

20 Las cefaleas tensionales (TTH) incluyen aquellas que son episódicas o crónicas. Ambos tipos de cefalea tensional muestran síntomas similares, donde la TTH crónica por lo general evoluciona a partir de una TTH episódica. Una TTH crónica por lo general dura > 15 días por mes, cuando una TTH episódica suele durar < 15 días por mes. Los síntomas de ejemplo de TTH crónica y episódica incluyen: cefaleas que duran de 30 minutos a 7 días; una sensación no pulsátil, tal como presionar o apretar; intensidad leve o moderada; ubicación bilateral; falta de agravamiento de la actividad física de rutina; falta de náuseas o vómitos; fotofobia; o fonofobia.

25 Una cefalea en racimo se caracteriza como una cefalea autonómica del trigémino. Los síntomas de ejemplo incluyen: dolor orbital, supraorbital y/o temporal unilateral grave o muy grave; inyección conjuntival ipsilateral y/o lagrimeo; congestión nasal ipsilateral y/o rinorrea; edema del párpado ipsilateral; sudoración ipsilateral y facial; miosis y/o ptosis ipsilateral; o una sensación de inquietud o agitación.

Agentes terapéuticos

30 Los agentes terapéuticos apropiados o combinaciones de los mismos para uso en las composiciones y métodos generalmente incluyen los que actuarán localmente para disminuir la vasodilatación dolorosa de las arterias cerebrales superficiales. Por ejemplo, un agente terapéutico o una combinación de los mismos que proporciona un efecto antihistamínico puede hacerlo de muchas maneras, tal como por el antagonismo del receptor H-1, al prevenir la degranulación de los mastocitos o por la liberación de histamina contenida en los mastocitos que residen en la vecindad de las arterias cerebrales superficiales. Los agentes terapéuticos apropiados o combinaciones de los mismos
35 también incluyen, pero no se limitan a, aquellos que inhiben la recaptación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas que rodean a la arteria cerebral vasodilatada; presentan actividad anticolinérgica; proporcionan actividad de anestesia local; o tienen actividad específica de bloqueo del canal iónico, tal como bloquear la absorción de sodio y/o disminuir la actividad aferente del sistema nervioso o actuar funcionalmente como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (mediante la incorporación de todas los fármacos denominadas NSAID).

40 Los métodos y composiciones por lo general utilizan un agente terapéutico, ya sea solo o en combinación. Las clases de ejemplo de agentes terapéuticos que se pueden usar en los métodos y/o composiciones incluyen un agonista del adrenoceptor alfa; un anestésico; un anticonvulsivo; un compuesto anticolinérgico; un antihistamínico, que incluye un tricíclico con actividad antihistamínica; un compuesto antiinflamatorio, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa (COX) o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID); un antagonista del receptor beta; un compuesto bloqueador de canales iónicos, tal como un bloqueador de canales de sodio o un bloqueador de canales de calcio; un antagonista del receptor de N-metil d-aspartato (NMDA); un inhibidor de la recaptación de norepinefrina; un opioide; un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; un agonista de la serotonina; un agonista parcial de la serotonina; y/o un triptano. Los agentes terapéuticos que se formularán solos o en combinación pueden incluir: sumatriptán, ibuprofeno, ketoprofeno, diclofenaco, dextrometorfano, gabapentina, amitriptilina, difenhidramina y doxepina.

50 Los ejemplos de agonistas del adrenoceptor alfa incluyen fenilefrina, pseudoefedrina y oximetazolina. Los ejemplos de anestésicos incluyen fisostigmina, neostigmina y procaína. Los ejemplos de anticonvulsivos incluyen gabapentina, topiramato, hidantoína, benzodiazepinas, zonisamida, ácido valproico, etosuximida, carbamazepina, primidona, lamotrigina, felbamato, levetiracetam y tiagabina. Los ejemplos de compuestos anticolinérgicos incluyen bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio o tiotropio. Los ejemplos de antihistamínicos incluyen carbinoxamina, clemastina,
55 dimenhidrinato, pirilamina, tripelenamina, clorfeniramina, bromfeniramina, hidroxicina, ciclizina, acrivastina, cetirizina, azelastina, loratadina, fexofenadina, doxepina, difenhidramina y todos los tricíclicos que tienen actividad antihistamínica, tal como amitriptilina, imipramina, prometazina, clorpromazina y nortriptilina.

Los ejemplos de compuestos antiinflamatorios incluyen aspirina, diclofenaco e inhibidores de COX. Los ejemplos de inhibidores de COX incluyen un inhibidor de COX no selectivo, tal como un inhibidor para COX-1 y COX-2 o un inhibidor para COX y lipoxigenasa (LOX); un inhibidor selectivo de COX-1; un inhibidor selectivo de COX-2; y/o un inhibidor selectivo de COX-3. Los ejemplos de inhibidores de COX incluyen ibuprofeno, que incluye una mezcla racémica o un enantiómero de los mismos; ketoprofeno, que incluye una mezcla racémica o un enantiómero de la misma; y/o naproxeno.

Los ejemplos de antagonistas del receptor beta incluyen propranolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol, metoprolol, atenolol, esmolol y acebutolol. Los ejemplos de compuestos bloqueadores de canales iónicos incluyen flunarizina, verapamilo, nifedipina y nimodipina. Los ejemplos de antagonistas del receptor NMDA incluyen dextrometorfano, ketamina, memantina, riluzol y fenciclidina. Los ejemplos del inhibidor de la recaptación de norepinefrina incluyen reboxetina, duloxetina y amitriptilina. Los ejemplos de opioides incluyen morfina, codeína, meperidina y oxycodona. Los ejemplos de triptanos incluyen almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán.

Con respecto a la composición para uso según la invención o cuando la composición descrita en este documento se aplica por vía tópica al paciente, los agentes terapéuticos usados en la composición deben tener propiedades apropiadas para la administración tópica. Por ejemplo, los agentes terapéuticos apropiados para formulaciones tópicas incluyen aquellos que actuarán localmente y que tras la absorción se diluirán en el gran volumen de sangre del espacio vascular; o no produce eventos adversos. Los agentes terapéuticos y combinaciones apropiados se administran mejor en un ungüento no grasa o en una base de crema.

Se pueden administrar combinaciones de dos o más agentes terapéuticos a un sujeto para tratar una cefalea migrañosa. Las combinaciones de ejemplo incluyen una combinación de un compuesto antiinflamatorio y un compuesto bloqueador de canales iónicos, tal como un inhibidor de COX-2 y un compuesto bloqueador de canales de calcio; una combinación de un inhibidor de COX y un antihistamínico; una combinación de un compuesto antiinflamatorio general y un antagonista del receptor NMDA; una combinación de un triptano y un compuesto antiinflamatorio general; una combinación de triptano y un antihistamínico; y una combinación de un compuesto antiinflamatorio general y un opioide. En general, las siguientes combinaciones serían útiles para una migraña: relajantes musculares, tales como anticonvulsivos; opioides; analgésicos, tales como analgésicos narcóticos, opioides, NSAID o inhibidores de la COX; NSAID; agonistas serotoninérgicos, tales como un agonista de serotonina o un agonista parcial de serotonina; inhibidores de COX-2; nitratos; bloqueadores beta o antagonista del receptor beta; anticonvulsivos, tales como hidantoína, benzodiazepinas o topiramato; agonistas alfa o agonistas del adrenoceptor alfa; antihistamínicos; y anestésicos locales.

Dosificación, formulación y administración

Las composiciones para uso según la invención o las composiciones descritas en este documento se pueden administrar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se describe en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20th ed., ed. A. R. Gennaro, 2000, Lippincott Williams & Wilkins). La concentración de al menos un agente terapéutico en la formulación variará dependiendo de una serie de factores, que incluyen la dosificación del fármaco que se va a administrar y la vía de administración.

Los agentes terapéuticos se pueden administrar opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, tal como sales de adición de ácido no tóxicas o complejos metálicos que se usan comúnmente en la industria farmacéutica. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen ácidos orgánicos tales como ácidos acético, láctico, pamoico, maleico, cítrico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, palmítico, subérico, salicílico, tartárico, metanosulfónico, toluenosulfónico o trifluoroacético o similares; ácidos poliméricos tales como ácido tánico, carboximetil celulosa o similares; y ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o similares. Los complejos metálicos incluyen zinc, hierro y similares.

La composición se puede preparar mediante cualquier método útil. Por ejemplo, al menos un agente terapéutico se disuelve en etanol y se añade a una mezcla de polietilenglicoles (PEG). En otro ejemplo, la composición incluye además un potenciador de penetración en la piel de una dimetilalanina amida de ácidos grasos de cadena media con unidades de carbono que varían entre C-12 y C-16. Más específicamente, los agentes terapéuticos solos o combinaciones de los mismos se pueden preparar en una forma de ungüento o una forma de crema. En estas formas, se preferiría la dispensación unitaria, en la que la dosificación unitaria del agente terapéutico y el portador estaría en el intervalo de 100 mg a 1000 g, y lo más preferido entre 100 mg y 500 mg. El agente terapéutico en esta composición en peso estaría en el intervalo de 1% a 30% (p/p). El intervalo más preferido sería entre 5% y 10% (p/p). En otra realización, la composición comprende entre 1% -2%, 2.5% -5%, 8% -12%, 10% -20%, o 20-30% (p/p) de al menos un agente terapéutico.

El agente terapéutico puede estar presente en la composición en una cantidad de al menos 1%, al menos 2%, al menos 2.5%, al menos 3%, al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25% (p/p), y puede ser, por ejemplo, ketoprofeno o ibuprofeno.

El agente terapéutico comprendido por la composición para uso según la invención comprende ketoprofeno en una cantidad de 1% a 30% (p/p), preferiblemente de 2.5% a 10% (p/p), y posiblemente gabapentina en una cantidad de 5% a 20% (p/p), y aún más preferiblemente ketoprofeno en una cantidad de 2% a 12% (p/p) y gabapentina en una cantidad de 8% a 12% (p/p).

5 La optimización de las dosificaciones apropiadas la puede realizar fácilmente el facultativo experto a la luz de la farmacocinética del agente terapéutico o la combinación de agentes terapéuticos usados en la composición. Los factores que deben considerarse al establecer las dosis incluyen la actividad específica del agente terapéutico; la gravedad de la afección o los síntomas del sujeto; la edad, condición, peso corporal, sexo y dieta del sujeto; el uso (o no) de terapias concomitantes; y otros factores clínicos.

10 La administración puede ser una o múltiples veces al día, semanalmente (o en algún otro intervalo de varios días) o en un programa intermitente, con ese ciclo repetido un número dado de veces (por ejemplo, 2-10 ciclos) o indefinidamente. Alternativamente, las composiciones se pueden administrar a medida que ocurren los síntomas.

Las composiciones se administran por lo general tan pronto como sea posible después de que comienza una cefalea. La composición puede comprender entre 1% y 30% (p/p) de al menos un agente terapéutico (por ejemplo, ketoprofeno, gabapentina, dextrometorfano, una molécula tricíclica multimecánica con actividades que incluyen inhibición de la captación de neurotransmisores, actividad antihistamínica o anticolinérgica, tal como imipramina, amitriptilina y nortriptilina, o combinaciones de los mismos), por lo que la composición para uso según la invención comprende ketoprofeno en una cantidad de 1% a 30% (p/p) y posiblemente gabapentina en una cantidad de 5% a 20% (p/p).

Las composiciones se pueden formular usando cualquier portador dermatológicamente aceptable. Los portadores de ejemplo incluyen un portador sólido, tal como alúmina, arcilla, celulosa microcristalina, sílice o talco; y/o un portador líquido, tal como un alcohol, un glicol o una mezcla de agua-alcohol/glicol. Los agentes terapéuticos también se pueden administrar en formulaciones liposomales que permiten que los agentes terapéuticos entren en la piel. Tales formulaciones liposomales se describen en las Patentes de los estados Unidos Nos. 5,169,637; 5,000,958; 5,049,388; 4,975,282; 5,194,266; 5,023,087; 5,688,525; 5,874,104; 5,409,704; 5,552,155; 5,356,633; 5,032,582; 4,994,213; y la Publicación PCT No. WO 96/40061. Ejemplos de otros vehículos apropiados se describen en la Patente de los estados Unidos No. 4,877,805 y la Publicación EP No. 0586106A1. Los vehículos apropiados también pueden incluir aceite mineral, vaselina, polideceno, ácido esteárico, miristato de isopropilo, estearato de polioxilo, alcohol estearílico o aceite vegetal.

La composición puede incluir además un potenciador de penetración en la piel, tal como los descritos "Percutaneous Penetration enhancers", (eds. Smith EW and Maibach HI. CRC Press 1995). Los potenciadores de penetración en la piel de ejemplo incluyen ésteres alquílicos (N, N-aminoalcanoato disustituidos), tales como el dodecil 2- (N, N dimetilamino) propionato (DDAIP), que se describe en las Patentes de los estados Unidos Nos. 6,083,996 y 6,118,020; un polímero ácido dispersable en agua, tal como un polímero de ácido poliacrílico, un carbómero (por ejemplo, Carbopol™ o Carbopol 940P™, disponible de BF Goodrich Company (Akron, Ohio)), copolímeros de ácido poliacrílico (por ejemplo, Pemulen™ de BF Goodrich Company o Polycarbophil™ de AH Robbins, Richmond, Virginia, una goma de polisacáridos, tal como goma de agar, alginato, goma carragenano, goma ghatti, goma karaya, goma kadaya, goma rhamosan, goma xantana y goma de galactomanano (por ejemplo, goma guar, goma de algarroba y goma de algarrobilla), así como otras gomas conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Industrial Gums: Polysaccharides & Their Derivatives, Whistler R. L., BeMiller J. N. (eds.), 3rd Ed. Academic Press (1992) y Davidson, R. L., Handbook of Water-Soluble Gums & Resins, McGraw-Hill, Inc., N.Y. (1980)); o combinaciones de los mismos.

Otros potenciadores de penetración de la piel poliméricos apropiados son derivados de celulosa, tales como etil celulosa, metil celulosa, hidroxipropil celulosa. Además, también se pueden añadir potenciadores penetrantes transdérmicos conocidos, si se desea. Ilustrativos son dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilacetamida (DMA), 2-pirrolidona, N, N-dietil-m-toluamida (DEET), 1-dodecilazacicloheptano-2-ona (Azone™, una marca comercial registrada de Nelson Research), N, N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, tioglicolato de calcio y otros potenciadores tales como dioxolanos, cetonas cíclicas y sus derivados, y así sucesivamente.

También son ilustrativos un grupo de potenciadores de la absorción biodegradables que son alquil N, N-2- (amino disustituido) alcanoatos como se describe en la Patente de los estados Unidos No. 4,980,378 y la Patente de los estados Unidos No. 5,082,866, que incluyen: tetradecil (N, N-dimetilamino) acetato, dodecil (N, N dimetilamino) acetato, decil (N, N-dimetilamino) acetato, octil (N, N-dimetilamino) acetato y dodecil (N, N -dietilamino) acetato.

Los mejoradores penetrantes de la piel particularmente preferidos incluyen miristato de isopropilo; palmitato de isopropilo; dimetilsulfóxido; decil metilsulfóxido; amida dimetilalanina de un ácido graso de cadena media; dodecil 2- (N, N-dimetilamino) propionato o sus sales, tales como sus sales orgánicas (por ejemplo, sales de adición de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico) y sales inorgánicas (por ejemplo, sales de adición de ácido acético, benzoico, salicílico, glicólico, succínico, nicotínico, tartárico, maleico, málico, pamoico, metanosulfónico, ciclohexanosulfámico, pícrico y láctico), como se describe en la Patente de los estados Unidos No. 6,118,020; y alquil 2- (N, N-disustituido amino) -alcanoatos, como se describe en la Patente de los estados Unidos No. 4,980,378 y la Patente de los estados Unidos No. 5,082,866.

El potenciador de penetración en la piel en esta composición en peso estaría en el intervalo de 0.5% a 10% (p/p). El intervalo más preferido sería entre 1.0% y 5% (p/p). En otra realización, el potenciador de penetración en la piel comprende entre 0.5% -1%, 1%-2%, 2%-3%, 3%-4%, o 4%-5%, (p/p) de la composición.

5 Las composiciones se pueden proporcionar en cualquier forma útil. Por ejemplo, las composiciones descritas en este documento se pueden formular como soluciones, emulsiones (incluyendo microemulsiones), suspensiones, cremas, espumas, lociones, geles, polvos u otras composiciones sólidas, semisólidas o líquidas típicas usadas para la aplicación a la piel u otros tejidos donde se pueden usar las composiciones. Las composiciones para uso según la invención se formulan como cremas, geles, ungüentos o líquidos. Las composiciones también se pueden aplicar como un parche, preferiblemente en el área postauricular o en el cuello justo detrás de la oreja. Tales composiciones pueden 10 contener otros ingredientes por lo general usados en tales productos, tales como colorantes, fragancias, espesantes (por ejemplo, goma de xantano, un ácido graso, una sal o un éster de ácido graso, un alcohol graso, una celulosa modificada, un material mineral modificado, Krisgel 100™, o un polímero sintético), antimicrobianos, solventes, surfactantes, detergentes, agentes gelificantes, antioxidantes, rellenos, pigmentos, agentes que controlan la viscosidad, conservantes, humectantes, emolientes (por ejemplo, aceites naturales o sintéticos, aceites de hidrocarburos, ceras o siliconas), agentes de hidratación, agentes quelantes, demulcentes, excipientes solubilizantes, adyuvantes, dispersantes, potenciadores de la penetración cutánea, agentes plastificantes, conservantes, estabilizantes, desemulsionantes, agentes humectantes, protectores solares, emulsionantes, humectantes, astringentes, desodorantes y, opcionalmente, anestésicos incluidos, activos antipicazón, extractos botánicos, agentes acondicionadores, agentes de oscurecimiento o aclarado, brillo, humectantes, mica, minerales, polifenoles, siliconas o derivadas de los mismos, bloqueadores solares, vitaminas y fitomedicinales. 15 20

Las composiciones también pueden incluir otros ingredientes similares para proporcionar beneficios adicionales y mejorar la sensación y/o el aspecto de la formulación tópica. Las clases específicas de aditivos que comúnmente se usan en estas formulaciones incluyen: miristato de isopropilo, polvo de ácido sórbico NF, polietilenglicol, fosfatidilcolina (incluidas mezclas de fosfatidilcolina, tales como fosfolípido G), Krisgel 100™, agua destilada, hidróxido de sodio, 25 decil metilsulfóxido (como un potenciador de la penetración de la piel), cristales de mentol, hidroxitolueno butilado, reactivo de etil diglicol y etanol al 95% (190 pruebas).

Las composiciones descritas en este documento se pueden administrar de varias maneras. Las composiciones para uso según la invención se administran por vía tópica. Por ejemplo, las composiciones en forma líquida se pueden aplicar a partir de almohadillas absorbentes; usado para impregnar vendajes y otros apósitos; o rociado directamente sobre el foramen orbital o las áreas circundantes del sujeto. En otro ejemplo, la composición en forma sólida, que incluye la forma semisólida, se puede aplicar desde un tubo; o se aplicará directamente sobre el foramen orbital o las áreas circundantes del sujeto. En otro ejemplo más, la composición en forma líquida o en forma sólida se puede aplicar usando un aplicador para extender la composición sobre la región del foramen orbital. La composición también puede aplicarse a la piel bajo vendaje oclusivo en un sistema de administración dérmica (por ejemplo, un parche transdérmico). 30 35

Se puede aplicar una composición a la región del foramen orbital como un ungüento a través de un aplicador que contiene al menos un agente terapéutico en un aplicador de torunda. Alternativamente, la composición se puede aplicar como una loción a partir de un tubo o estaño. Además, la composición se puede aplicar como una loción desde un dispensador de gotas para volúmenes más grandes. Por consiguiente, la composición se puede aplicar usando los 40 dedos para frotar la composición sobre la región de la muesca de la ceja. También se puede usar y aplicar un parche transdérmico con la composición o al menos un agente terapéutico, más preferiblemente detrás de la oreja.

La administración de agentes terapéuticos en formulaciones de liberación controlada puede ser útil cuando el agente terapéutico tiene (i) un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, la diferencia entre la concentración plasmática que conduce a efectos secundarios nocivos o reacciones tóxicas y la concentración plasmática que conduce a un efecto terapéutico es pequeña, (ii) una tasa de absorción lenta estrecha por o a través del epitelio y/o la dermis; o (iii) una vida media biológica corta, por lo que se requiere una dosificación frecuente durante un día para mantener un nivel terapéutico. 45

Se pueden llevar a cabo muchas estrategias para obtener una liberación controlada en la que la velocidad de liberación supera la velocidad del metabolismo del agente terapéutico. Por ejemplo, la liberación controlada se puede obtener mediante la selección apropiada de los parámetros e ingredientes de la formulación, que incluyen, por ejemplo, composiciones y recubrimientos de liberación controlada apropiados. Los ejemplos incluyen soluciones oleosas, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, nanopartículas, parches y liposomas. 50

Las características y ventajas adicionales de esta invención se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que de ninguna manera pretenden ser limitantes de la misma. 55

EJEMPLOS**Ejemplo 1: Preparación de una base de crema**

5 Para hacer 100 mL de una base de crema, se disolvió polvo de ácido sórbico NF (0.3 g) en miristato de isopropilo NF (50 mL). A esta mezcla se le añadió fosfolípido G (45.45 g) a baja temperatura o se dejó en reposo durante la noche. Se formó un líquido de consistencia de jarabe, que debe agitarse bien. La base de crema tenía una apariencia almibarada amarillenta. Para una menor eficacia de penetración, el miristato de isopropilo se puede sustituir con palmitato de isopropilo. Esta base de crema se usó para formular los agentes terapéuticos en formulaciones finales, que se describen en el ejemplo 4.

Ejemplo 2: Preparación de una base de ungüento

10 Para preparar 100 mL de una base de ungüento, se trituró decil metilsulfóxido (0.6 g) en un mortero y se colocó en un frasco de vidrio lo suficientemente grande para contener como mínimo 100 mL. Se añadió etanol Everclear al 95% (19 mL) al decil metilsulfóxido y se agitó vigorosamente. Se añadieron propilenglicol (58 mL) y etoxi diglicol (20 mL) a esta mezcla y se agitaron juntos.

Se trituraron cristales de mentol (0.08 g) e hidroxitolueno butilado (0.05 g) en un mortero. Se añadió una pequeña cantidad (2 mL) de etanol Everclear al 95% para disolver los cristales de mentol triturados y el hidroxitolueno butilado.

15 Como una etapa final, la mezcla de mentol e hidroxitolueno butilado se añadió a la mezcla de decil metilsulfóxido y se agitó bien. Esta mezcla final se almacenó en una botella de vidrio, donde este ungüento se puede usar como base en la preparación de los agentes terapéuticos.

Además, es posible añadir agentes terapéuticos adicionales o diferentes o variar el porcentaje del agente terapéutico en la crema o ungüento. Se puede usar sumatriptán solo. El sumatriptán también se puede usar con un antihistamínico. El sumatriptán se puede usar con ketoprofeno o alternativamente, la gabapentina se puede usar sola o en combinación con sumatriptán o un antihistamínico.

Ejemplo 3: Preparación de una base de crema

25 Para hacer 100 mL de una base de crema, se mezclaron Carbomer NF, miristato de isopropilo, EDTA disódico, metilparabeno sódico, propil n parabeno sódico usando un mezclador apropiado como se describe en la Patente de los estados Unidos No. 6,083,996 de Biiyiktimkin, et al., titulada "Topical Compositions For NSAID Drug Delivery" que discute formulaciones tópicas específicas para la administración mejorada de NSAID a través de la piel humana. Esta base de crema se usó para formular los agentes terapéuticos en formulaciones finales, que se describen en el ejemplo 5.

Ejemplo 4: Preparación de crema con agentes terapéuticos

30 La base de crema detallada en el ejemplo 1 (10 g) se añadió a propilenglicol (5 mL) y dextrometorfano (5 g). Esta mezcla fue mezclada. Luego, se añadió hidróxido de sodio al 10% (2.5 mL) a la mezcla. Se añadió ibuprofeno (o ketoprofeno) (30 g) a la mezcla. Se añadió Krisgel 100™ (4 g, un espesante) y agua destilada (46 g), se mezcló completamente, y se ajustó para tener un pH de aproximadamente 5-6.5 con hidróxido de sodio al 10%. Esta crema se empaquetó en tubos dispensadores de ungüento.

Ejemplo 5: preparación del ungüento con agentes terapéuticos

35 Para preparar 50 g de producto farmacológico, se disolvieron 2.5 g de ketoprofeno micronizado en 15 g de alcohol etílico (95%) y se mezclaron con la formulación del ejemplo 3 (32.5 g) con mezcla vigorosa (mezclar durante al menos 5 minutos) bajo una mezcla vigorosa). Al producto resultante se le añadió trietanolamina (0.75 g) y el pH se ajustó a entre 5.3 y 5.5, con adición gota a gota de trietanolamina, si fue necesario, bajo mezcla vigorosa.

Ejemplo 6: estudio de pacientes con ketoprofeno y gabapentina

40 En este estudio, los pacientes recibieron una combinación de 10% de ketoprofeno y 10% de gabapentina en un ungüento (Ejemplo 2) para tratar una cefalea migrañosa establecida. En este estudio, el 90% eran mujeres y el 10% eran hombres. Todos los pacientes tenían 18 años o más y dieron su consentimiento para este estudio. Además, el 80% de estos pacientes estaban en el intervalo de edad de 45-60 y el 20% están en el intervalo de edad de 13-45.

45 La aplicación de una combinación de ketoprofeno al 10% de potencia y gabapentina al 10% de potencia proporcionó alivio rápido (15-30 minutos), seguro y eficaz de la migraña. Todos los pacientes que participaron en este protocolo habían tenido cefaleas previas que podrían tratarse con métodos estándar. El alivio de los síntomas de cefalea con la terapia estándar tomó un promedio de 6 horas. La aplicación de una mezcla de ketoprofeno (10%) y gabapentina (10%) proporcionó alivio inmediato en el 70% de los pacientes en 30 minutos.

Ejemplo 7: estudios de pacientes con ungüento al 5% de ketoprofeno

5 En este estudio, los pacientes con cefalea migrañosa establecida recibieron una formulación de ketoprofeno al 5% como se describe en el ejemplo 5 anterior y se les indicó que se aplicaran en la frente en el área de la muesca de la ceja, detrás de la oreja en la parte superior del hueso de la mandíbula y el área del templo sobre la oreja. Se les pidió a los pacientes que calificaran su dolor en una escala de 1 a 8, donde 8 es un dolor insoportable y 1 es un dolor mínimo. Si el dolor persistió o volvió después de una sola aplicación de pacientes con ketoprofeno, se les indicó que volvieran a aplicar el medicamento hasta 4 veces al día. Los resultados se proporcionan en las figuras 3-5.

10 La figura 3 ilustra los resultados con cuatro pacientes (número de paciente 101, 102, 103 y 210) con migrañas establecidas. Esta figura muestra que una sola aplicación de una formulación de ungüento al 5% de ketoprofeno es eficaz en 30 minutos para disminuir o eliminar significativamente todo el dolor de migraña. En el caso del paciente 102, el dolor rebotó a las 6 horas. La reaplicación de ungüento de ketoprofeno al 5% a las 6 horas redujo el dolor a un nivel de 2 por 12 horas y a las 24 horas el paciente estaba libre de dolor.

La figura 4 a continuación ilustra los resultados del tratamiento de múltiples episodios de migraña en el paciente 101. Como se muestra en esta figura, el paciente 101 se trató con éxito durante 3 migrañas separadas y permaneció sin dolor durante un mínimo de 24 horas después de cada migraña.

15 La figura 5 ilustra los resultados del tratamiento de múltiples episodios de migraña en el paciente 210. El paciente 210 se trató con éxito 1 de 3 veces con un tratamiento de dosis única de ungüento de ketoprofeno al 5%. En dos de los tres episodios de migraña experimentados por el paciente 210, el dolor de migraña se recuperó como se muestra en la figura y en estos dos casos, el paciente volvió a aplicar un 5% de ungüento de ketoprofeno antes de la evaluación de 4 horas. Al volver a aplicar, el dolor se redujo significativamente. Esta figura enseña que, en algunos casos, el
20 ketoprofeno puede y debe volverse a aplicar para mantener a los pacientes en un estado sin dolor.

Aunque la invención se ha descrito en conexión con las realizaciones deseadas específicas, se debe entender que la invención tal como se reivindica no debería estar indebidamente limitada a dichas realizaciones específicas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende desde 1% a 30% (p/p) de ketoprofeno y un portador dermatológicamente aceptable para usar en un método de tratamiento o prevención del dolor asociado con una cefalea migrañosa, comprendiendo el método administrar por vía tópica a un mamífero que tiene dolor asociado. con una cefalea migrañosa, una cantidad eficaz de la composición en el músculo esternocleidomastoideo en la articulación temporomandibular; en la que dicha composición se formula como una crema, un gel, un ungüento o un líquido.
2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende de 2.5% a 10% (p/p) de ketoprofeno y un portador dermatológicamente aceptable.
- 10 3. La composición para su uso según la reivindicación 1, que comprende además desde 5% a 20% (p/p) de gabapentina.
4. La composición para su uso según la reivindicación 3, en la que dicha composición comprende de 2% a 12% (p/p) de ketoprofeno y de 8% a 12% (p/p) de gabapentina.
5. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicha composición comprende además un potenciador de penetración en la piel.
- 15 6. La composición para su uso según la reivindicación 5, en la que dicho potenciador de penetración en la piel se selecciona del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, dimetilsulfóxido, metilsulfóxido de decilo, amida dimetilalanina de un ácido graso de cadena media, dodecil 2- (N, N-dimetilamino) propionato o sus sales, tetradecil (N, N-dimetilamino) acetato, dodecil (N, N-dimetilamino) acetato, decil (N, N-dimetilamino) acetato, octil (N, N-dimetilamino) acetato y dodecil (N, N-dietilamino) acetato.

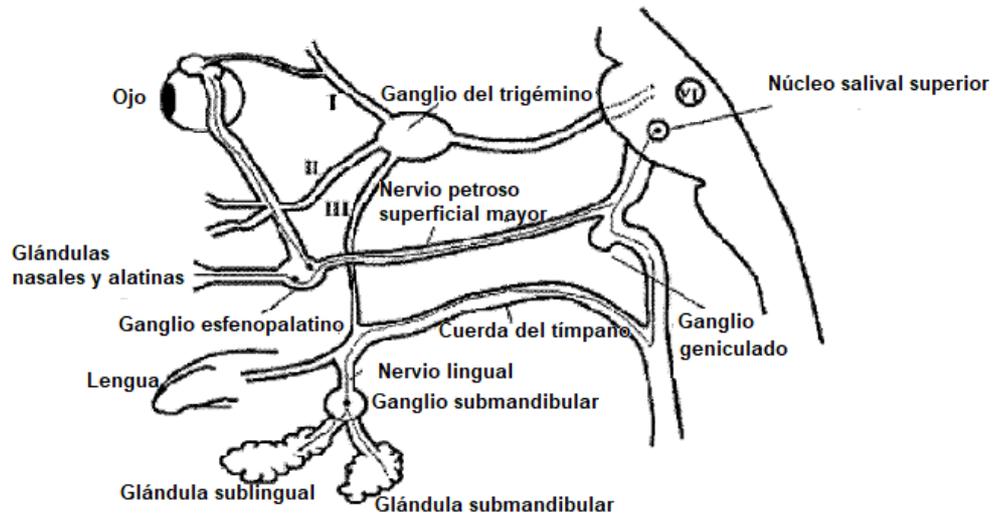


FIG. 1



FIG. 2

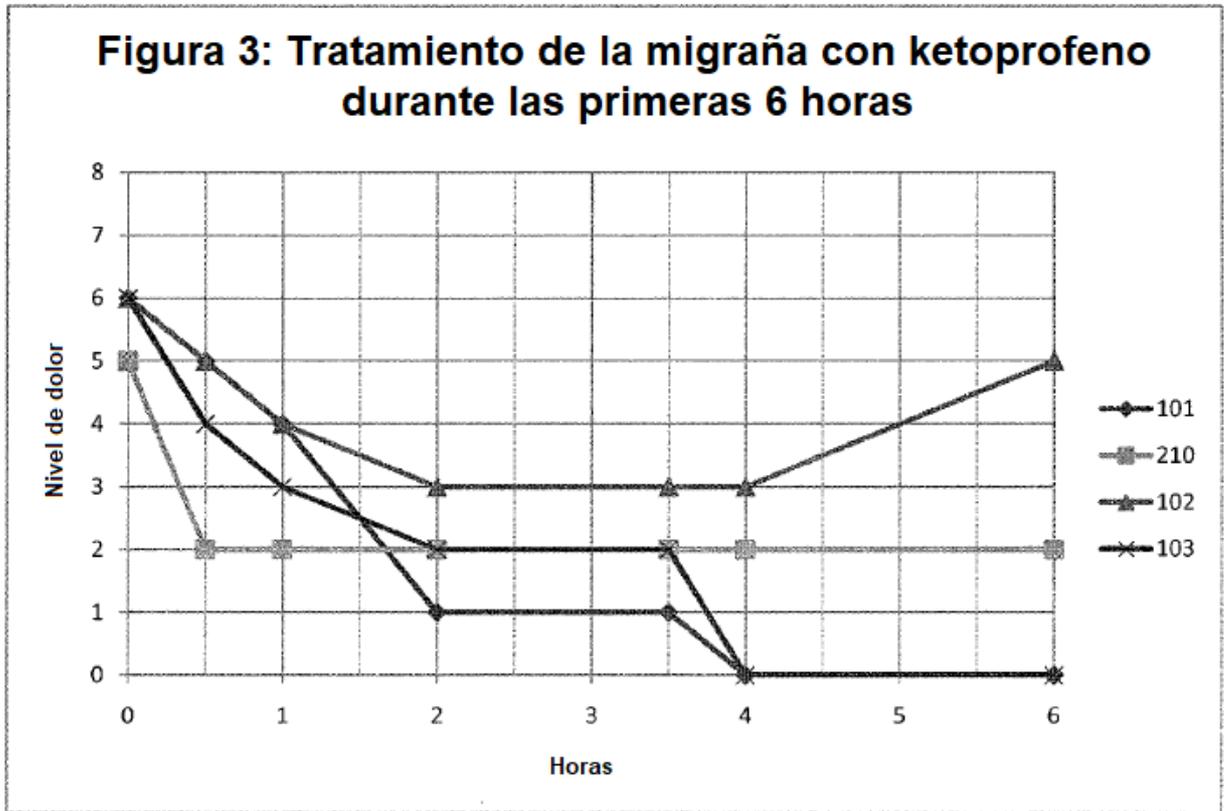


FIG. 3

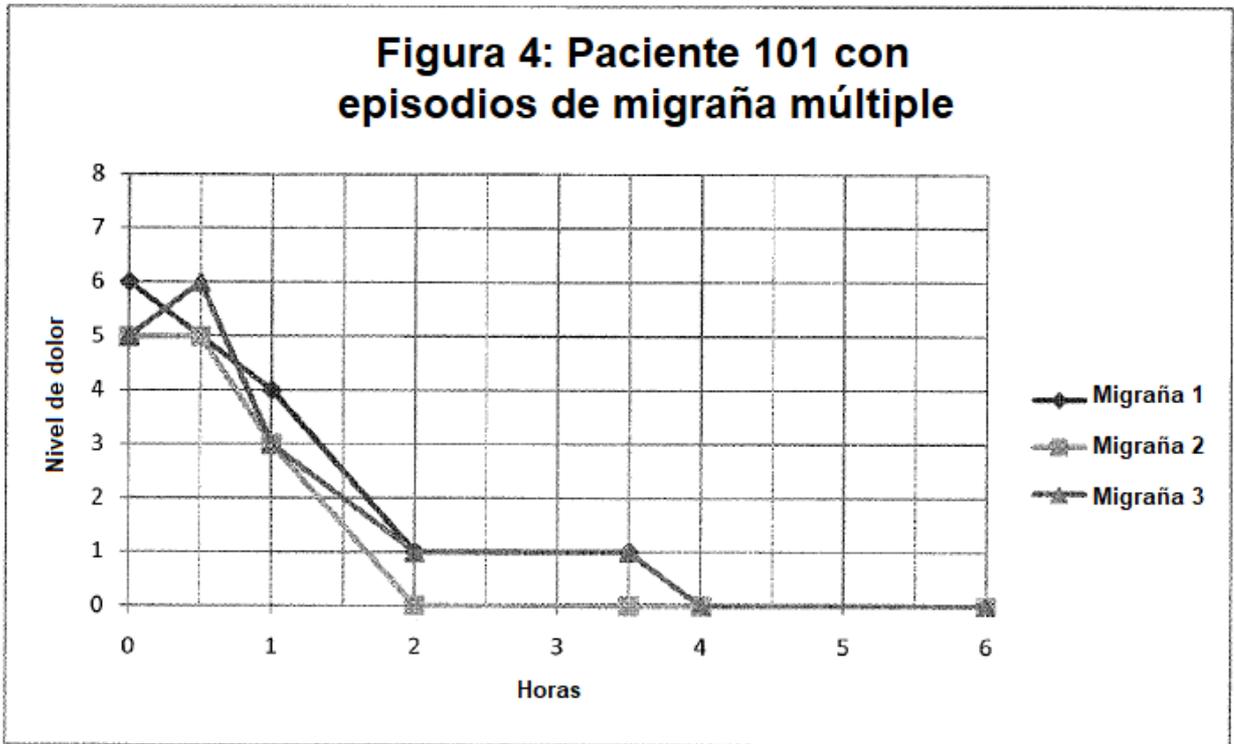


FIG. 4

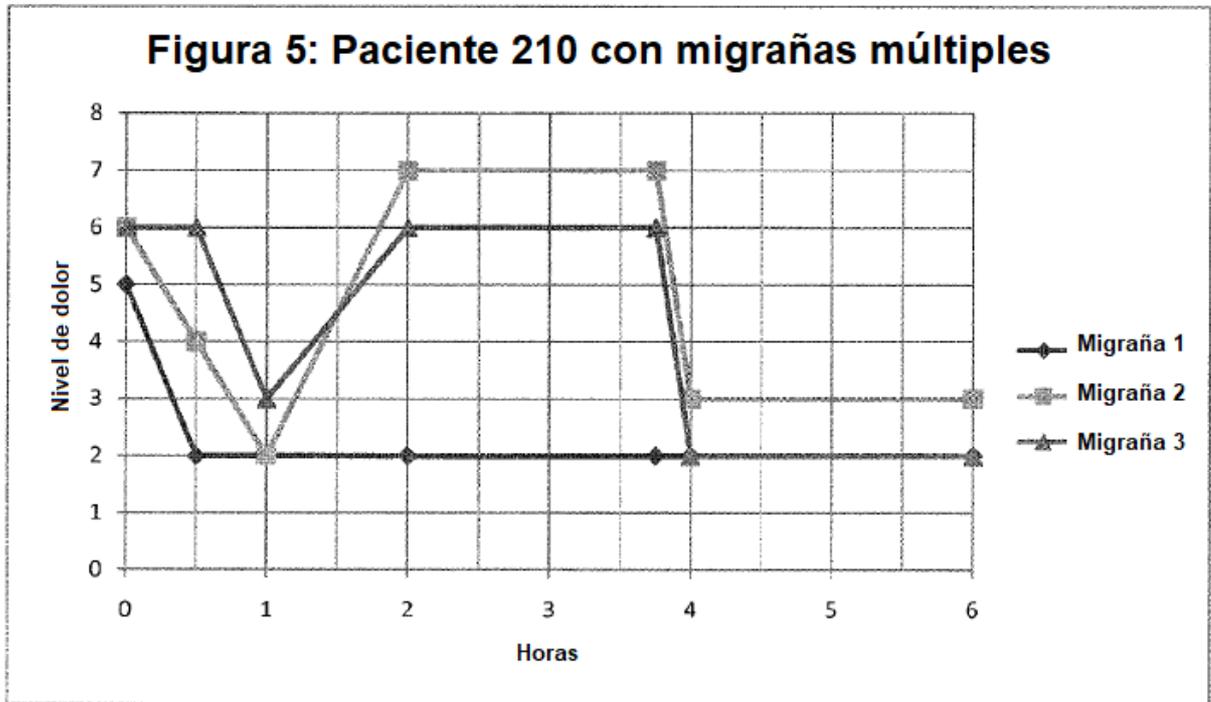


FIG. 5