(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 321 292**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03789955 .6**
(96) Fecha de presentación : **20.11.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1567164**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

(54) Título: **Uso de loxapina para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del dolor.**

(30) Prioridad: **26.11.2002 US 429405 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.06.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.06.2009

(73) Titular/es: **Alexza Pharmaceuticals, Inc.**
1001 E. Meadow Circle
Palo Alto, California 94303, US

(72) Inventor/es: **Hale, Ron, L.;**
Munzar, Patrik y
Rabinowitz, Joshua, D.

(74) Agente: **Zea Checa, Bernabé**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Uso de loxapina para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del dolor.

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere al tratamiento y al control de dolores de cabeza mediante administración de una cantidad eficaz de loxapina a un sujeto que necesite dicho tratamiento o control. Más particularmente, esta invención se refiere al tratamiento o al control del dolor administrando sistemáticamente, por ejemplo por inhalación, loxapina, amoxapina o una sustancia que proporcione loxapina o amoxapina en el cuerpo.

La loxapina [2-cloro-11(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)(1,4) oxazepina] es un fármaco antipsicótico particularmente útil para el tratamiento de la esquizofrenia o afecciones psicóticas relacionadas. Está disponible en el mercado en forma de una sal, típicamente el clorhidrato o succinato. La amoxapina [2-cloro-11(1-piperanil)dibenz(b,f)(1,4) oxazepina] es un antidepresivo conocido que difiere de otros antidepresivos en el sentido de que tiene eficacia tanto antidepresiva como antipsicótica. Por lo tanto, la amoxapina, a diferencia de otros antidepresivos, se usa principalmente en el tratamiento de la depresión psicótica.

Algunas patentes y bibliografía indican que fármacos antipsicóticos y/o antidepresivos seleccionados pueden tratar el dolor en cierto grado. Sin embargo, los datos que confirman estas suposiciones han sido dispersos y puntuales, demostrando algunos fármacos cierta capacidad para controlar el dolor en grados variables; mientras, otros compuestos de la misma clase farmacológica son completamente ineficaces en el control del dolor. Por lo tanto, no se saca ningún patrón global real.

Por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 5.929.070, 5.945.416 y 6.258.807 describen el uso de olanzapina, en solitario o en combinaciones, para tratar diversos tipos de dolor. La patente de Estados Unidos 6.444.665 describe el uso de varios compuestos antipsicóticos atípicos, en concreto risperidona, clozapina, quetiapina, sertindol, ziprasidona y zotepina en el tratamiento del dolor, especialmente cuando se administran con varios otros fármacos analgésicos. Por otro lado, otro estudio [Schereiber *et al*., (1999) Pharmacology Biochemistry Behavior 64: 75], documenta que existen diferencias entre antipsicóticos atípicos incluso de la misma clase (por ejemplo, olanzapina y clozapina) en su capacidad para controlar el dolor; y, por lo tanto, demuestra que los efectos analgésicos no son un efecto de clase común de las medicaciones antipsicóticas.

La patente de Estados Unidos 6.290.986 describe la administración transdérmica de diversos fármacos para controlar el dolor localizado en una formulación especial que comprende un organogel de lecitina. Se describen algunos fármacos antidepresivos para el uso en dichas formulaciones, particularmente amitriptilina y doxepina. No obstante, se reivindica que esos antidepresivos son eficaces solamente en combinación con guaifenesina, un compuesto que se sabe que tiene efectos analgésicos por sí mismo, y no existen indicios de la eficacia de los antidepresivos cuando se administran sin guaifenesina. Al final del texto de patente se expresa una "creencia" de que varios otros fármacos tricíclicos incluyendo la amoxapina demostrarán una actividad similar. En una patente posterior de la misma serie, la nº 6.479.074, se incluye la amoxapina en una lista de compuestos tricíclicos que se dice que son útiles en algunas composiciones transdérmicas para tratar el dolor localizado, de nuevo administrados en combinación con guaifenesina. Sin embargo, no se describen datos para la amoxapina. De forma similar, la patente de Estados Unidos 6.638.981 afirma que las composiciones que contienen antidepresivos son eficaces en el tratamiento del dolor localizado usando composiciones aplicadas tópicamente debido a sus efectos anestésicos locales. Sin embargo, no se sugieren en esa patente efectos analgésicos de antidepresivos después de la administración sistémica. Se mencionan diez categorías de antidepresivos, incluyendo una categoría variada o "general". Cada categoría incluye una larga lista de compuestos que supuestamente tienen actividad frente al dolor. La amoxapina se enumera entre varios otros compuestos en una de estas categorías, pero de nuevo no se presentan datos para la misma ni, de hecho, para la mayoría de los compuestos enumerados individualmente en la patente. Al contrario, los datos se centran en dos compuestos -amitriptilina y ketamina. Las patentes de Estados Unidos 5.900.249 y 6.211.171 también mencionan la amoxapina en una lista de compuestos que se dice que son útiles en el control del dolor cuando se incorporan en composiciones tópicas (por ejemplo, como anestésicos locales), pero de nuevo no se presentan datos para la amoxapina y no se sugiere eficacia analgésica de antidepresivos después de la administración sistémica.

Lynch ["Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials" (2001) Revue de Psychiatre et de Neuroscience 26: 30], resume los resultados de 59 ensayos aleatorizados controlados con placebo que examinan el efecto analgésico de antidepresivos, por lo tanto: "Existen pruebas significativas de que el grupo de antidepresivos tricíclicos es analgésico y que la trazodona no lo es; los datos con respecto a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son contradictorios". Sin embargo, incluso en el caso de los antidepresivos tricíclicos, la lista de 41 referencias implicaba trabajos con sólo cinco de dichos compuestos (amitriptilina, doxepina, imipramina, clomipramina y desipramina) y no incluían ningún informe ni para la loxapina ni para la amoxapina, que difieren significativamente de los compuestos ensayados en su mecanismo de acción.

En resumen, se ha demostrado que unos pocos antidepresivos tienen algunas propiedades analgésicas, principalmente cuando se aplican como composiciones tópicas o transdérmicas para controlar el dolor local o para proporcionar una anestesia local. Sin embargo, la eficacia de estos compuestos no está relacionada con su actividad antidepresiva y no se demuestra que represente ningún tipo de efecto de clase. Además, mientras que otro estudio [Hamon *et al*.,

(1987) Neuropharmacology 26: 531-539] demostraba que los efectos analgésicos de la morfina se potenciaban después del tratamiento crónico con amoxapina en un modelo animal, los resultados indicaban que la propia amoxapina no tenía efecto sobre el dolor. La Figura 1 de la referencia muestra que no se producían cambios en la latencia del coletazo de cola después de la administración crónica de ofamoxapina en solitario, indicando por lo tanto que la amoxapina en solitario carecía esencialmente de efecto sobre el dolor. En otra referencia, Pfeiffer [(1982) Geriatrics 27: 67] expone que algunos antidepresivos tricíclicos, incluyendo la amoxapina, se "administran con buenos resultados a pacientes que manifiestan dolor como una somatización de la depresión". De nuevo, esto es distinguible en el sentido de que estos antidepresivos se usan para tratar una somatización de la depresión que se manifiesta como dolor y no un dolor real.

En resumen, la amoxapina se ha enumerado (en algunas de las patentes mencionadas anteriormente) entre varios compuestos que se piensa que tienen algo de actividad de este tipo, pero no se presentan datos que confirmen que tenga esta capacidad y un estudio demostraba una ausencia de dicha actividad. Además, al contrario que en referencias que sugieren que el uso de antipsicóticos puede reducir el dolor, en realidad se ha demostrado que algunos antipsicóticos producen el efecto opuesto, un aumento en el dolor [véase Frussa-Filho *et al*., (1996) Arch Int Pharmacodyn 331: 74-93 (haloperidol) y Gleeson *et al*. (1982). Psychopharmacology 78: 141-146 (clorpromazina)]. La capacidad, si la presenta, de la amoxapina para controlar el dolor, particularmente el dolor que no está localizado, no puede determinarse a partir de esta escasez de información y no existe información en la técnica sobre si la loxapina tendría algún efecto de control del dolor de cualquier naturaleza.

Breve resumen de la invención

Esta invención comprende tratar o controlar un dolor de cabeza por administración de una cantidad eficaz de loxapina por vía sistémica o en el cerebro. Preferiblemente, la loxapina se administra por inhalación. La invención también se refiere a métodos de administración de loxapina para el tratamiento del dolor de cabeza como anteriormente y a formulaciones para administrar loxapina de este modo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una representación que muestra la concentración plasmática (ng/ml) de loxapina horas después del inicio de la administración de loxapina por inhalación a una dosis de 2 mg/kg en perros Beagle.

La Figura 2 es una representación que muestra la concentración plasmática (ng/ml) de loxapina horas después del inicio de la administración de loxapina por inhalación a una dosis de 0,2 mg/kg en perros Beagle.

Descripción detallada de la invención

La loxapina [2-cloro-11(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)(1,4) oxazepina] es un fármaco antipsicótico particularmente útil para tratar la esquizofrenia o afecciones psicóticas relacionadas. Está disponible en el mercado en forma de una sal, típicamente el clorhidrato o succinato. La amoxapina [2-cloro-11(1-piperazinil)dibenz(b,f)(1,4)oxazepina] es un antidepresivo conocido con propiedades antipsicóticas.

No se ha demostrado anteriormente que ni la loxapina ni la amoxapina sean eficaces en el tratamiento o control del dolor. Se ha descubierto, sin embargo, que estas sustancias son sorprendentemente eficaces en el tratamiento o control del dolor de cabeza, incluyendo migraña, dolor de cabeza tensional y dolor de cabeza en racimos.

El tratamiento o control del dolor de cabeza de acuerdo con esta invención se consigue por administración a un paciente o sujeto que necesite dicho tratamiento de una cantidad eficaz de loxapina que alivie o mitigue el dolor, o sales farmacéuticamente aceptables de loxapina. El uso de sales o profármacos del ingrediente activo puede proporcionar medios eficaces para suministrar la cantidad apropiada de loxapina o amoxapina, respectivamente, al sujeto y puede proporcionar ventajas en la formulación, envasado, o de otro modo en la preparación y/o administración de los ingredientes activos.

En un aspecto de esta invención, se administra una cantidad eficaz de loxapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de loxapina, que mitiga el dolor de cabeza para tratar a un paciente o sujeto. Por "cantidad eficaz que mitiga el dolor" se entiende una cantidad de la sustancia en cuestión que suprime o inhibe el dolor de cabeza. Esta invención es aplicable tanto a la mitigación de un dolor de cabeza existente así como a la supresión o inhibición de un dolor de cabeza que se esperaría que fuera el resultado de un acontecimiento causante de dolor inminente.

Los términos "mitigar", "suprimir" e "inhibir" se refieren a indicios de éxito en el tratamiento o mitigación del dolor, incluyendo parámetros tanto objetivos como subjetivos tales como remisión, disminución de los síntomas, que el síntoma o afección dolorosa se haga más tolerable para el paciente o sujeto, disminución de la duración del dolor o disminución del comienzo del dolor que se espera que aparezca después de un acontecimiento. Cuando se refieren al tratamiento de un dolor de cabeza, incluyendo dolor de cabeza de tipo migraña, los términos "mitigar", "suprimir" e "inhibir" se refieren a indicios de éxito en el tratamiento o mitigación de cualquier dolor de cabeza existente o de cualquier aura de un dolor de cabeza, incluyendo parámetros tanto objetivos como subjetivos tales como remisión, disminución de síntomas, que el dolor de cabeza se haga más tolerable para el paciente o sujeto, disminución de la duración del dolor de cabeza o disminución del dolor del dolor que se prevé que siga al aura del dolor de cabeza, y

excluyen específicamente disminuir la frecuencia del dolor (dolor de cabeza) o prevenir la aparición del dolor (dolor de cabeza), excepto cuando dicha disminución en frecuencia o dicha prevención de aparición se consigan mediante el uso del medicamento específicamente durante un aura de dolor de cabeza o con el primer signo del propio dolor de cabeza, por lo tanto, cuando se hace referencia al tratamiento de un dolor de cabeza los términos "mitigar", "suprimir" e "inhibir" excluyen específicamente el uso crónico de la medicación con el fin de la prevención de dolores de cabeza.

Como se usa en este documento, el "dolor" incluye todos los tipos de dolor. Tipos más específicos de dolor incluidos en este término incluyen dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor agudo, dolor crónico, dolor regional, dolor generalizado, dolor postoperatorio, dolor dental, migraña, dolores de cabeza en racimos, dolores de cabeza tensionales, neuralgia, dolor por cáncer, dolor resistente, dolor resultante de quemaduras, dolor por parto y alumbramiento, dolor posparto, síndrome de intestino irritable, fibromialgia, dolor pancreático, dolor por infarto de miocardio y trastornos temporomandibulares. De particular importancia en esta invención es el tratamiento de migrañas, dolores de cabeza en racimos y dolores de cabeza tensionales y de otros tipos de dolor por acceso al sistema nervioso central, específicamente por administración sistémica de una cantidad eficaz de loxapina o amoxapina o una sal o profármaco de cualquiera de ellas.

Los términos "sujeto" o "pacientes" se refieren a un animal vertebrado, preferiblemente mamíferos, incluyendo mamíferos primates tales como seres humanos y otros mamíferos, incluyendo mamíferos no primates tales como mascotas, animales domésticos y similares.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se prepararan con ácidos relativamente no tóxicos dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en este documento. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que la sal en cuestión está o puede autorizarse por una agencia reguladora del Estado Federal u otro gobierno extranjero o enumerarse en la Farmacopea de Estados Unidos u otras farmacopeas reconocidas en general para uso en animales, más particularmente en seres humanos. Puesto que los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos por contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofósforico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, bidriódico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al*., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19).

Partiendo de las sales, las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse por contacto de la sal con una base [o ácido] y aislamiento del compuesto precursor de la forma convencional. La forma precursora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero de otro modo las sales son equivalentes a la forma precursora del compuesto para los fines de la presente invención.

Además de formas de sal, se describen compuestos activos en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en este documento son los compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones químicas, bioquímicas o fisiológicas para proporcionar loxapina o amoxapina, respectivamente. Por ejemplo, los profármacos de la loxapina o amoxapina incluyen compuestos que pueden hidrolizarse, oxidarse, hidrogenarse, escindirse o reaccionar de otra forma en condiciones biológicas, *in vitro* o *in vivo*, para producir el compuesto activo. Algunos profármacos de fosfonooximetilo de loxapina se describen en Krise *et al*., J Pharm Sci. (1999) 88: 922 y 928 y J Med Chem. (1999) 42: 3094.

Cuando se usan para tratar a un sujeto para la mitigación de un dolor de cabeza, particularmente para el tratamiento de una migraña, se empleará loxapina o amoxapina en dosificaciones generalmente inferiores a las usadas para sus fines actuales de tratamiento de la esquizofrenia y la depresión, respectivamente.

Como se describe en Physicians' Desk Reference (57a edición, 2003), la administración oral inicial recomendada de loxapina en el tratamiento de la esquizofrenia es de 10-20 mg/día administrados en 2-4 dosis. Esta dosis, sin embargo, generalmente no es eficaz y se valora hacia arriba siendo dosis orales comunes en el intervalo de 20-100 mg/día, típicamente en el intervalo de 60-100 mg y hasta 250 mg. Una dosis aguda individual típica es de 20-50 mg. La dosis diaria intramuscular típica de loxapina es de 50-150 mg para el tratamiento de trastornos mentales graves (principalmente esquizofrenia) -la dosis total se divide habitualmente en 2-4 dosis como con la administración oral. Basándose en estudios realizados por el fabricante de productos que contienen loxapina [Lederle Laboratories], la $T_{máx}$ después de la administración oral es de 2-3 h. La información sobre la $C_{máx}$ después de la administración oral es polémica con informes contradictorios de dos estudios. De acuerdo con un estudio, la $C_{máx}$ para la loxapina y sus metabolitos es de ~0,35 μg/ml después de una dosis oral de 25 mg. Sin embargo, de acuerdo con un estudio diferente, la $C_{máx}$ para la loxapina es solamente de ~10-12 ng/ml después de una dosis oral de 25 mg. No existe ningún estudio farmacocinético definitivo con una formulación intramuscular. Sin embargo, las observaciones conductuales indicarían que la absorción es relativamente lenta.

Para el tratamiento de un dolor de cabeza de tipo migraña de acuerdo con esta invención, sin embargo, la loxapina se administra una dosificación de 0,3 a 20 mg por dosis individual, preferiblemente de 1 a 10 mg, más preferiblemente de 2 a 6 mg. Generalmente, una sola dosis en el momento del ataque de migraña es eficaz, sin necesidad de tomar múltiples dosis al día. En ciertas realizaciones de la invención, las dosis anteriores se administran como una serie de dosis más pequeñas hasta que se consigue mitigar la migraña.

Las dosis diarias orales típicas de amoxapina en el tratamiento de la depresión son de 200-400 mg. El tratamiento comienza típicamente con la dosis oral de 50 mg administrada 3 veces al día (es decir, la dosis diaria total es de 150 mg) y se aumenta el valor de la dosis gradualmente. La $T_{máx}$ para la amoxapina después de la administración oral es de ~1,5 h después de la administración oral de 100 mg. La $C_{máx}$ después de la misma dosis es de ~50 ng/ml [Calvo *et al*., Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol (1985) 23: 180]. Después de la dosis oral usada más baja (50 mg), la $C_{máx}$ es de ~30 ng/ml [Jue *et al*., Drugs (1982) 24: 1). Después de una dosificación de amoxapina repetida, existe una acumulación de fármaco activo -los niveles sanguíneos están en el intervalo de ~30-300 ng/ml (Calvo *et al*. 1985).

Para el tratamiento del dolor de cabeza de tipo migraña como se describe en este documento, sin embargo, se administra amoxapina a una dosificación de aproximadamente 3 a aproximadamente 100 mg por dosis individual, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg.

Las composiciones que contienen loxapina pueden administrarse al paciente o sujeto en cualquiera de una diversidad de formas que permiten la administración sistémica. Estas incluyen la administración por inhalación, administración parenteral, por ejemplo, por inyección (por ejemplo, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intratecal o subcutánea) y mucosa (por ejemplo, vía intranasal, oral o rectal). En realizaciones preferidas de la presente invención, las composiciones farmacéuticas que contienen loxapina se administran por inhalación o inyección, o a través de la mucosa, incluyendo, pero sin limitación, la administración nasal, sublingual (u otra administración en cavidad oral), pulmonar (es decir, inhaladas en los pulmones, tal como mediante un inhalador o nebulizador) y rectal. El ingrediente activo de las mismas puede administrarse en solitario o junto con otros agentes biológicamente activos, por ejemplo, como se describen en esta sección. La administración puede ser sistémica o local, pero preferiblemente es sistémica. Si es local, la administración es preferiblemente a través de la nariz directamente hasta el cerebro, sin que el fármaco entre primero en la circulación sistémica. Dicha entrada de fármaco en el cerebro a través de la nariz puede producirse por paso del fármaco a través de los espacios extracelulares en el tracto olfatorio.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para ser compatibles con la vía deseada de administración, como se ha descrito anteriormente. Como se conoce en la técnica, se preparan típicamente diferentes tipos de composiciones para el uso en diferentes vías de administración. En general, las composiciones concentran diversos excipientes, aditivos y agentes incluidos para fines tales como estabilidad al almacenamiento, facilidad de administración y similares.

Por ejemplo, las composiciones para administración intravenosa u otras inyecciones son típicamente soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando es necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local, tal como lidocaína, para paliar el dolor en el sitio de la inyección.

Si las composiciones de la invención se van administrar por vía oral, pueden formularse en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, obleas, cápsulas de gel, soluciones, suspensiones y similares. Pueden prepararse comprimidos o cápsulas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones o pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitinas o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampón, agentes saporíferos, colorantes y edulcorantes según sea apropiado. Las preparaciones para administración oral pueden formularse convenientemente para liberación lenta, liberación controlada o liberación sostenida del agente o agentes profilácticos o terapéuticos.

Las composiciones de la invención también pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, mediante inyección embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes del uso.

Si las composiciones de la invención se van a administrar a través de la mucosa por la cavidad nasal, las composiciones pueden formularse en forma de aerosol, pulverización, neblina o en forma de gotas. En particular, las composiciones de la presente invención pueden administrarse convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o de un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoretano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse por suministro de una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para el uso en un inhalador o insuflador que contenga una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las composiciones de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las composiciones de la invención también pueden formularse para administración transdérmica. Para administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en pomadas, pomadas balsámicas, geles o cremas como se conocen generalmente en la técnica. Pueden proporcionarse composiciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica como parches separados destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis durante un periodo de tiempo prolongado. Si las composiciones de la invención se van a administrar por vía tópica, las composiciones pueden formularse en forma de, por ejemplo, una pomada, crema, parche transdérmico, loción, gel, pulverización, aerosol, solución, emulsión u otra forma bien conocida por un especialista en la técnica. Para formas de dosificación tópicas no pulverizables, se emplean típicamente formas de viscosas a semisólidas o sólidas que comprenden un vehículo o uno o más excipientes compatibles con la aplicación tópica y que tienen una viscosidad dinámica preferiblemente superior a la del agua. Las formulaciones adecuadas incluyen, sin limitación, soluciones, suspensiones, emulsiones, cremas, pomadas, polvos, linimentos, pomadas balsámicas y similares que, si se desea, están esterilizadas o mezcladas con agentes auxiliares (por ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, tampones o sales) para influir en diversas propiedades, tales como, por ejemplo la presión osmótica. Otras formas de dosificación tópicas adecuadas incluyen preparaciones en aerosol pulverizables en las que el ingrediente activo, preferiblemente en combinación con un vehículo inerte sólido o líquido, se envasa en una mezcla con un elemento volátil presurizado (por ejemplo, un propulsor gaseoso tal como freón) o en un frasco estrujable. También pueden añadirse hidratantes o humectantes a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Se conocen bien en la técnica ejemplos de dichos ingredientes adicionales.

Las composiciones de la invención también pueden formularse como una preparación de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, las composiciones pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

En una realización específica, la composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlada o sostenida. En una realización, puede usarse una bomba para conseguir una liberación controlada o sostenida (véase Langer, Science, 249: 1527-1533 (1990); Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 10; Buschwald *et al*., 1980, Surgery 88: 507; Saudek *et al*., 1989 N, Engl. J. Med. 321: 574). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos para conseguir una liberación controlada o sostenida del ingrediente activo (véase, por ejemplo, Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida 1974); Controlled Drug Biovailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macrol. Chem. 23: 61; véase también Levy *et al*., 1985 Science 228: 190; During *et al*., 1989, Ann. Neurol. 25: 351; Howard *et al*., 1989, J. Neurosurg. 71: 105; patente de Estados Unidos Nº 5.679.377; patentes de Estados Unidos Nº 5.916.597, patente de Estados Unidos Nº 5.912.015; patente de Estados Unidos Nº 5.989.463; patente de Estados Unidos Nº 5.128.316; publicación PCT Nº WO 99/12154; y publicación PCT Nº WO 99/20253). Los ejemplos de polímeros usados en formulaciones de liberación sostenida incluyen, pero sin limitación, poli(2-hidroxietilmetacrilato), poli(metilmetacrilato), poli(ácido acrílico), poli(etilen-co-vinilacetato), poli(ácido metacrílico), poliglicolidas (PLG), polianhidridas, poli(N-vinilpirrolidona), poli(alcohol vinílico), poliacrilamida, poli(etilenglicol), polilactidas (PLA), poli(lactida-co-glicolidas) (PLGA) y poliortoésteres. En una realización preferida, el polímero usado en un formulación de liberación sostenida es inerte, libre de impurezas lixiviables, estables al almacenamiento, estériles y biodegradables. En otra realización más, un sistema de liberación controlada o sostenida puede situarse en proximidad a la diana terapéutica, siendo por lo tanto necesaria solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo., Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, anteriormente, vol 2, págs. 115-138 (1984)).

Un método preferido de administración de loxapina, como una característica de la invención, es la administración por inhalación o administración pulmonar. La administración farmacológica pulmonar puede conseguirse mediante varias estrategias diferentes, incluyendo nebulizadores líquidos, inhaladores de dosis medida basados en aerosoles (MDT) y dispositivos de dispersión de polvo seco. Las composiciones para uso en administraciones de este tipo son típicamente polvos secos o aerosoles. Para la administración de aerosoles, que es el método preferido de administración de esta invención, las composiciones se administran generalmente mediante inhaladores, describiéndose algunos tipos de los mismos a continuación.

Los polvos secos contienen, además del ingrediente activo, un vehículo, un potenciador de la absorción y opcionalmente otros ingredientes. El vehículo, por ejemplo, es un mono, di o polisacárido, un alcohol de azúcar u otro poliol. Los vehículos adecuados incluyen lactosa, glucosa, rafinosa, melecitosa, lactitol, malditol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Se prefiere particularmente lactosa, especialmente en forma de su monohidrato. También se incluyen potenciadores de la absorción tales como polipéptidos, tensioactivos, alquilglicosidas, sales de amina de ácidos grasos o fosfolípidos. Típicamente los ingredientes de la formulación deben estar en una forma finamente dividida, es decir, su diámetro medio de masa debe ser generalmente menor de aproximadamente 5-10 μm, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 μm, como se mide mediante un instrumento de difracción láser o un contador Coulter. El tamaño de partícula deseado puede producirse usando métodos conocidos en la técnica de troquelado, por ejemplo, molienda, micronización o precipitación directa.

Para administración por inhalación los compuestos de acuerdo con la invención se administran convenientemente en forma de un aerosol de condensación como se analiza en la solicitud de patente de Estados Unidos de Nº de serie 10/152.639, presentada el 20 de Mayo de 2003. Se prefiere para el uso en esta invención la administración por inhalación o pulmonar de loxapina en forma de un aerosol, preferiblemente uno que tenga un diámetro aerodinámico medio de la masa (DAMM) de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 3 μm. Dichos aerosoles pueden producirse a partir de una película fina del fármaco, que puede producirse por sí misma usando una solución del fármaco en un disolvente apropiado o una fusión del propio fármaco. Se describen dispositivos particularmente adecuados para producir aerosoles de loxapina y amoxapina a partir de dichas películas finas, en los que la película tiene preferiblemente un grosor de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 μm, en las solicitudes de patente de Estados Unidos en trámite de Nº de serie 10/633.877 presentada el 4 de Agosto de 2003 titulada "Thin-Film Drug Delivery Article and Method of Use" y de Nº de serie 10/633.876, presentada el 4 de Agosto de 2003 titulada "Rapid-Heating Drug Delivery Article and Method of Use". La producción de dichos aerosoles se lleva a cabo preferiblemente en condiciones de vaporización suficientes para proporcionar al menos una recuperación del 50% del ingrediente activo en un aerosol y en las que dicho aerosol contiene menos de aproximadamente el 5% en peso de productos de degradación de compuesto.

Cuando se usa amoxapina y loxapina para tratar ataques de dolor de cabeza, particularmente dolor de cabeza de tipo migraña, se prefiere que la amoxapina o loxapina se administren rápidamente de modo que aparezcan niveles plasmáticos máximos preferiblemente en 30 minutos, más preferiblemente en 15 minutos o más preferiblemente en 5 minutos desde la administración del fármaco. Dicha absorción farmacológica rápida puede conseguirse por vías que incluyen la administración intravenosa o la inhalación por aerosol, pero de nuevo la vía preferida es la administración por aerosol.

Más particularmente, para el tratamiento de la migraña la invención proporciona un método de administración de loxapina en el que se consiguen niveles sanguíneos máximos del fármaco en 30 minutos desde la administración, preferiblemente en 15 minutos desde la administración. Esto puede dar como resultado una tasa máxima de aumento (en inglés "*peak rate of increase*") en los niveles sanguíneos de loxapina de al menos 1 ng/ml/minuto y niveles sanguíneos de al menos 5 ng/ml de loxapina en 15 minutos desde la administración.

Para el tratamiento de la migraña usando amoxapina se describe un método de administración de amoxapina en el que se consiguen niveles sanguíneos máximos de amoxapina en 30 minutos desde la administración, preferiblemente en 15 minutos desde la administración. Esto puede dar como resultado una tasa máxima de aumento de los niveles sanguíneos de amoxapina de al menos 3 ng/ml/minuto y niveles sanguíneos de al menos 10 ng/ml de amoxapina en 15 minutos desde la administración.

La obtención rápida de estos niveles del fármaco se consigue preferiblemente produciendo aerosoles a partir de películas finas de los fármacos, más preferiblemente usando los dispositivos de película fina y calentamiento rápido descritos en las dos solicitudes de patente mencionadas anteriormente.

Las composiciones de la invención pueden usarse en una terapia de combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, con tal de que la administración de la combinación no dé como resultado la inhibición de la acción de mitigación del dolor de la loxapina o produzca efectos de combinación indeseables. La loxapina o amoxapina y el otro u otros agentes terapéuticos pueden actuar de forma aditiva o sinérgica. En una realización preferida, se administra una composición de la invención al mismo tiempo que la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición o estar en una composición diferente de la que contiene la loxapina de la invención. En otra realización, la loxapina se administra antes o después de la administración de otro agente terapéutico. En una realización de terapia de combinación que implica el tratamiento del dolor crónico, la terapia de combinación implica alternar entre administrar una composición que comprende loxapina y una composición que comprende otro agente terapéutico, por ejemplo, para minimizar la toxicidad asociada con un fármaco particular. La duración de la administración de cualquiera puede ser, por ejemplo, de un mes, tres meses, seis meses, un año o por periodos más prolongados. En ciertas realizaciones, cuando se administra un compuesto de la invención junto con otro agente terapéutico que reduce potencialmente los efectos secundarios adversos incluyendo, pero sin limitación, la toxicidad, el agente terapéutico puede administrarse ventajosamente a una dosis que esté por debajo del umbral al que se provocan los efectos secundarios adversos.

Por ejemplo, la loxapina en cantidades o dosificaciones de la presente invención puede combinarse en formas de dosificación con otros analgésicos, por ejemplo, opioides, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), etc., in-

cluyendo hidromorfona, codeína, morfina, nicomorfina, hidroxicodona, fentanilo, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaporfeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, indoprofeno, carporfeno, oxaprozina, suprofeno, ácido tiaprofénico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, acemetacina, fentiaza, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, piroxicam, isoxicam o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos o mezclas de los mismos. Otros analgésicos adecuados que pueden incluirse en formas de dosificación de la presente invención incluyen fármacos antiinflamatorios esteroideos, por ejemplo, glucocorticoides, dexametasona (DECADRON™), cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, triamcinolona; eicosanoides tales como prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos; derivados de ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato sódico, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina y olsalazina; derivados de para-aminofenol incluyendo acetominofeno y fenacetina; ácidos acéticos de indol e indeno, incluyendo indometacina, sulindaco y etodolaco; inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2, incluyendo celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, eterocoxib y parecoxib; ácidos heteroarilacéticos incluyendo tolmetina y ketorolaco; ácidos antranílicos, incluyendo ácido mefanámico y ácido meclofenámico; ácido enólicos, incluyendo oxicams (por ejemplo, piroxicam o tenoxicam) y pirazolidindionas (por ejemplo, fenilbutazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona.

La loxapina también puede formularse en una forma de dosificación farmacéutica en combinación con otros agentes antimigraña tales como alpiroprida, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocomina, ergocorninina, ergocriptina, ergot, ergotamina, fonazina, lisurida, lomerizina, metisergida oxetorona, pizotilina, sumatriptan, rizatriptán, naratriptán, eletriptán, frovatriptán, donitriptán, zolmitriptán y mezclas de los mismos.

La loxapina también puede formularse en una forma de dosificación farmacéutica en combinación con antidepresivos. Los antidepresivos adecuados incluyen, pero sin limitación, caroxazona, citalopram, dimetazán, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, iproclozida, iproniazid, isocarboxazid, octamoxina, fenelzina, cotinina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxida, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, doxepina, fluacizina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinilo, benactizina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duooxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptófano, venlafaxina, viloxazina y zimeldina.

De forma similar, puede combinarse loxapina o amoxapina con fármacos antiepilépticos, por ejemplo, valproato, fenitoína, fenobarbital, primidona carbamazepina, etosuximida o clonazepam.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención descrita en este documento y de ningún modo pretenden limitar al alcance de la invención.

En lo que concierne a los ejemplos, la amoxapina puede considerarse ejemplo de referencia.

Ejemplos de trabajo

Ejemplo 1

Ensayo de retorcimiento del ratón

Se usaron en este ensayo ratones macho que pesaban 23-28 g. A los ratones se les inyectó ácido acético (i. p. al 0,5%). Este tratamiento induce una respuesta de retorcimiento reconocible en animales de control. El número de retorcimientos se cuenta durante 10 minutos que comienzan 5 minutos después de la inyección de ácido acético. Se estudiaron diez ratones por grupo. Se realizó un ensayo ciego. La loxapina y amoxapina (dispersadas en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,2%, después disueltas en solución salina) se evaluaron a cinco dosis, administradas i. p. 30 minutos antes del ácido acético, y se compararon con un grupo de control de vehículo (hidroxipropilmetilcelulosa al 0,2% en solución salina). Las proporciones de dosificación para la loxapina eran de 0,125, 0,25, 0,5, 1 y 2 mg/kg. Las proporciones de dosificación para la amoxapina eran de 1, 2, 4, 8 y 16 mg/kg. Se administró morfina (8 mg/kg i. p.) en las mismas condiciones experimentales, se usó como sustancia de referencia. Los datos se analizaron por comparación de los grupos tratados con el control de vehículo usando pruebas U de Mann-Whitney.

Los resultados se muestran en la Tabla 1:

TABLA 1

Reducción en el retorcimiento por ácido acético después del tratamiento previo con amoxapina, loxapina y morfina. Los datos se expresan como porcentaje del tratamiento previo con vehículo de control.

SUSTANCIA	DOSIS (mg/kg) i. p.							
	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16
AMOXAPINA								
Primer experimento						-71%***	-93%***	-100%***
Segundo experimento				-23% NS	-39%*	-71%***		
MORFINA								
Primer experimento							-98%***	
Segundo experimento							-95%***	
LOXAPINA								
Primer experimento			-99%***	-100%***	-99%***			
Segundo experimento	-57%**	-90%***	-77%***					
MORFINA								
Primer experimento							-88%***	
Segundo experimento							-93%***	

Prueba U de Mann-Whitney: NS = No significativo; * = p< 0,05; ** = p < 0,01; *** = p < 0,001

Como se muestra en la Tabla 1, la dosis de amoxapina disminuía de forma dependiente el número de retorcimientos inducidos por ácido acético y significativamente a partir de 2 mg/kg. Se observó un efecto claro a partir de 4 mg/kg. La dosis de loxapina disminuía de forma dependiente de la dosis el número de retorcimientos inducidos por ácido acético y significativamente a partir de 0,125 mg/kg. Se observó un efecto marcado a partir de 0,25 mg/kg. Se observó sedación a partir de 2 mg/kg para la amoxapina y a partir de 0,25 mg/kg para la loxapina. La morfina antagonizó notablemente el retorcimiento inducido por ácido acético en cada experimento.

Ejemplo 2

Un estudio de toxicidad aguda y de dosis repetida de 5 días de formulaciones en aerosol inhaladas de loxapina en el perro Beagle

El fin de este estudio era investigar las dosis máximas individuales toleradas y la toxicidad potencial de dos dosis clínicamente importantes de loxapina en un estudio de dosis repetida de 5 días en el perro.

Esta investigación se realizó en el CTBR, 87 Senneville Road, Senneville, Quebec, Canada, H9X 3R3 de acuerdo con los procedimientos de funcionamiento convencionales del CTBR.

El artículo de ensayo era aerosol de loxapina administrado por inhalación orofaringea.

Los animales usados eran perros Beagle adquiridos en Covance Research Product, Route 2, Box 113, Cumberland, VA23040 de aproximadamente 7-10 meses y 6-12 kg al comienzo del tratamiento. Los animales se alojaron individualmente en jaulas de acero inoxidable equipadas con un suelo de tipo rejilla y una válvula de suministro de agua automática. Cada jaula se marcó claramente con una tarjeta de jaula codificada por color que indicaba proyecto, grupo, animal y número de tatuaje y sexo. Cada animal se identificó de forma única mediante un número y/o letra tatuada permanente en el aspecto ventral en el lado ventral de un pabellón auricular.

Las condiciones para el entorno y el fotoperiodo de la sala de los animales eran las siguientes:

Temperatura	20 ± 3ºC
Humedad	50 ± 20%
Ciclo de luz	12 horas de luz y 12 horas de oscuridad (excepto durante procedimientos indicados)

Todos los animales tenían acceso a un alimento para perros comercial en gránulos certificado convencional (400 g - PMI Certified Dog Chow 5007: PMI Nutrition International Inc.) excepto durante los procedimientos indicados.

Se controlaron las concentraciones máximas permisibles de contaminantes en la dieta (por ejemplo, metales pesados, aflatoxina, organofosfato, hidrocarburos clorados, PCB).

Había agua corriente municipal que se había ablandado, purificado por ósmosis inversa y expuesto a luz ultravioleta a libre disposición (excepto durante los procedimientos indicados).

Se permitió un periodo de aclimatación de aproximadamente 3 semanas entre la recepción del animal y el comienzo del tratamiento para acostumbrar a los animales al entorno de laboratorio.

Antes del inicio del tratamiento, todos los animales se pesaron y se les asignó a grupos de tratamiento usando un procedimiento aleatorizado. La aleatorización fue por estratificación usando el peso corporal como parámetro. Los machos y hembras se aleatorizaron por separado. La asignación final del animal se revisó para asegurar que los hermanos de camada se distribuyeran homogéneamente por todos los grupos.

Se asignó a los animales a los siguientes grupos: dosis repetidas de loxapina 2 mg/kg (2 machos y 2 hembras), dosis repetidas de loxapina 0,2 mg/kg (2 machos y 2 hembras), dosis repetida de control de vehículo (2 machos y 2 hembras) y dosis crecientes individuales de loxapina separadas por al menos 48 horas (1 macho y 1 hembra).

Los animales se trataron con los aerosoles de ensayo usando una máscara facial orofaríngea equipada con tubos de entrada y de salida. Durante el tratamiento, los animales se colocaron en una eslinga de sujeción.

Se usó una máscara que permite la inhalación de material de ensayo para perros. Esta máscara consistía en un cilindro de plástico y se ajustó sobre el hocico del perro de forma que la nariz estuviera en el interior del cilindro y el animal respirara por la nariz a través de un tubo corto. El artículo de ensayo se generaba por vaporización de loxapina o por calentamiento a aproximadamente 400ºC de una película de aproximadamente 4 micrómetros de grosor de loxapina que se había formado sobre un papel metalizado de acero inoxidable por recubrimiento por inmersión del papel metalizado de acero inoxidable en una solución de loxapina disuelta en disolvente orgánico. El aerosol resultante formado por la condensación de la loxapina vaporizada se introdujo en una cámara de mezcla mediante aire comprimido presecado. La cámara de mezcla funcionaba a presión ligeramente positiva mantenida por medio de una válvula de compuerta localizada en la línea de escape. Se usó una bomba al vacío para evacuar la cámara de inhalación al caudal necesario y sacar el aire contaminado (aerosol en exceso y aire espirado) a través de un sistema de purificación que consiste en un filtro grueso de 5 μm antes de expulsar el aire del edificio. La atmósfera resultante se llevó a la máscara del perro mediante un tubo de suministro.

El grupo de control de vehículo se expuso a aire comprimido presecado pasado a través del aparato de calentamiento de fármaco con el aparato cargado con papel metalizado de acero inoxidable limpio en lugar de papel metalizado recubierto con loxapina. Excepto por la ausencia de fármaco, la exposición coincidía con la del grupo de dosis repetida de 2 mg/kg en lo que se refiere al paso del aire a través del aparato en funcionamiento y por tanto de calentamiento, y respirando los perros solamente a través de las máscaras para perros y estando los perros sujetados y manipulados de la misma forma.

Para asegurar que las dosis eran correctas, antes del inicio del tratamiento cada día, se realizó una caracterización atmosférica del aerosol del artículo de ensayo. Las condiciones de funcionamiento del sistema de exposición necesarias para establecer cada concentración de aerosol diana se determinaron gravimétricamente a partir de muestras de filtro de fibra de vidrio abierto recogidas en una máscara de exposición de animales representativa.

La homogeneicidad de la concentración atmosférica de la cámara también se determinó a niveles de dosis de 0,2 mg/kg y 2 mg/kg de loxapina. Esto comprendía recoger muestras de filtro por duplicado para análisis gravimétrico de 2 orificios de respiración de perros separados equidistantemente localizados alrededor de la circunferencia de la cámara de mezcla. También se recogieron muestras adicionales a partir de un orificio de referencia para evaluar la variación total y entre puertos de distribución de artículo de ensayo dentro de la cámara. Los resultados obtenidos a partir de este análisis demostraban una distribución de aerosol uniforme.

El análisis de la distribución del tamaño de partícula de aerosol para cada dosis de loxapina se realizó usando un impactador en cascada. El método consistía en la clasificación en una serie de intervalos de tamaño seguida de análisis gravimétrico. El diámetro medio de la masa y su desviación típica geométrica (DAMM ± DTG) se calculó a partir de los datos gravimétricos usando un programa informático basado en el manual de funcionamiento Andersen TR#76-900016. El diámetro aerodinámico medio de la masa típico y la DTG medido durante el estudio era de 1,4 μm ± 2,2.

Las concentraciones de salida de la máscara reales de aerosol se midieron al menos una vez durante cada día de exposición a partir de un orificio de muestreo de la zona de respiración del animal usando un método gravimétrico.

La dosis lograda de ingrediente activo (mg/kg/día) para cada nivel de tratamiento se determinó de la forma siguiente:

Dosis lograda de ingrediente activo (mg/kg/día)	= **VRM x Concentración activa x T x D** / **PC**
Donde VRM (l/min)	= volumen respiratorio por minuto*
Concentración activa (mg/l)	= concentración de cámara de ingrediente activo determinada por análisis químico.
T (min)	= tiempo de tratamiento
D	= fracción de deposición de aerosol total de acuerdo con el tamaño de partícula
PC (kg)	= peso corporal medio por sexo por grupo a partir de los acontecimientos de peso corporal normales durante el tratamiento.

Medido usando el sistema Buxco Electronics LS-20 para cada animal dos veces antes del primer tratamiento farmacológico.

Un cálculo ejemplar de la dosis lograda de ingrediente activo, tomado a partir de un día de dosificación particular de la porción de dosis creciente del estudio es el siguiente:

Concentración media de aerosol en cámara: 0,489 mg/l.

DAMM ± DTG: 1,1 μm ± 2,2. Basándose en Witschi y Nettesheim, Mechanisms in Respiratory Toxicology, Vol. 1: 54-56, CRC Press, Inc. 1982, el DAM y DTG anteriores dan como resultado una fracción de deposición (D) de 0,38.

PC medio: 8,3 kg

VRM medio previo al estudio: 7,86 l/min (asumiéndose que no cambia durante el estudio).

Tiempo de exposición: 15 minutos

Aplicando la fórmula como en la tabla anterior los datos anteriores daban una dosis lograda de 2,6 mg/kg.

Los perros se trataron con el aerosol de loxapina usando la estrategia anterior para administrar el aerosol de fármaco y calcular la dosis administrada. Inicialmente, 1 macho y 1 hembra recibieron loxapina 1 mg/kg/dosis, no dando como resultado cambios observables en el comportamiento del animal. Varios días después, estos mismos animales recibieron loxapina 2,6 mg/kg, dando como resultado debilidad, temblores y actividad disminuida.

Posteriormente, 2 machos y 2 hembras de perros recibieron control de vehículo como se ha descrito anteriormente durante 5 días. No mostraron cambios conductuales. Además, 2 perros machos y 2 hembras recibieron loxapina 0,2 mg/kg (diariamente) durante 5 días. No mostraron cambios conductuales. Por último, 2 perros machos y 2 hembras recibieron loxapina 2 mg/kg (diariamente) durante 5 días. Demostraron debilidad, temblores y actividad disminuida pero ningún hallazgo adverso respiratorio tal como tos. Particularmente, se descubrió ningún signo de broncoconstricción tal como silbidos, fase espiratoria prolongada o tos. El consumo de alimento era aproximadamente normal en todos los animales.

Se practicó la necropsia a los animales al finalizar el periodo de tratamiento por exanguinación mediante incisión de las arterias axilar o femoral después de la anestesia mediante inyección intravenosa de pentobarbital sódico. Se administró un sedante, ketamina HCl para inyección, U.S.P y xilacina por inyección intramuscular antes de transportar a los animales desde la sala de los animales al área de necropsia. Para evitar cambios autolíticos, se realizó un examen patológico macroscópico completo de la canal inmediatamente en todos los animales que se eutanasiaron. Se privó de alimento a todos los animales durante una noche antes de la necropsia programada. No se detectaron hallazgos relacionados con el tratamiento durante la necropsia para ninguno de los animales. Se realizó el examen histopatológico de cualquier lesión macroscópica. De nuevo, no se observaron hallazgos relacionados con el tratamiento. Además, se realizó el examen histopatológico de la laringe, tráquea, bronquios principales, pulmones incluyendo bronquios.

El primer día de la porción del estudio de dosis repetida (5 días) se recogieron muestras de plasma para análisis toxicocinético antes de la dosificación, 2 minutos después del comienzo de la dosificación, inmediatamente después de la dosificación, 20 minutos y 1, 3, 9 y 24 horas postdosificación. Las muestras se almacenaron a -80ºC hasta el análisis de la concentración plasmática de loxapina. Puede medirse la concentración plasmática de loxapina usando métodos analíticos bien conocidos en la técnica, tales como CUEM, CUEM/EM y/o CG/EM. Se proporcionan datos tóxicocinéticos de loxapina representativos proféticos en las Figuras 1 y 2. Obsérvese en estos datos que la concentración plasmática de loxapina aumentó muy rápidamente después de la administración de loxapina en aerosol con una concentración plasmática máxima obtenida en 2 minutos desde el final de la inhalación de fármaco. Se calcula que el promedio de la tasa de aumento en la concentración plasmática de loxapina es de al menos 70 ng/ml/min al nivel de dosis de 2 mg/kg durante los primeros 2 minutos de dosificación y de 20 ng/ml/min a la dosis de 2 mg/kg al nivel de dosis de 2 mg/kg durante los primeros 10 minutos de dosificación. Se calcula que el promedio de la tasa de aumento en la concentración plasmática de loxapina es de al menos 7 ng/ml/min al nivel de dosis de 0,2 mg/kg durante los 2 primeros minutos de dosificación y de 2 ng/ml/min al nivel de dosis de 0,2 mg/kg durante los primeros 10 minutos de dosificación. Se obtuvieron niveles plasmáticos terapéuticos de aproximadamente al menos 0,5 ng/ml, 1 ng/ml, 2 ng/ml, 4 ng/ml, 8 ng/ml o incluso 15 ng/ml en 10 minutos, 5 minutos e incluso en 2 minutos a ambos niveles de dosificación.

Ejemplos proféticos

Ejemplo 3

Ensayo clínico de Fase I de aerosol de condensación de loxapina

Un dispositivo portátil generador de aerosol de condensación como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos de Nº de serie 10/633.876, presentada el 4 de Agosto de 2003 titulada "Rapid-Heating Drug Delivery Article and Method of Use", se recubre con loxapina para liberar 0, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg (dependiendo del grosor de recubrimiento) de aerosol de condensación de loxapina a lo largo de un periodo de menos de 1 segundo después del accionamiento del dispositivo por inspiración del paciente.

Se buscan para participar en el estudio voluntarios normales, generalmente en el intervalo de edades de 18 a 45 años y que no padezcan ninguna enfermedad psiquiátrica, neurológica, pulmonar, renal o cardiovascular grave, se les explican los riesgos potenciales de la inhalación de loxapina y se les pide su consentimiento informado. Los que firman el consentimiento se incluyen en el estudio y se les coloca un catéter intravenoso.

Después se les proporciona a los voluntarios un dispositivo portátil. Pueden estar o no entrenados en una técnica de respiración apropiada para el uso del dispositivo antes de recibir el dispositivo. Como mínimo, a cada voluntario se le enseña a exhalar completamente, después colocar el dispositivo en sus labios y después realizar una inhalación prolongada y profunda que se mantiene durante varios segundos antes de exhalar. Después, el voluntario usa el dispositivo, recibiendo la cantidad prescrita de aerosol de condensación de loxapina. El estudio puede ser ciego para el voluntario y el personal médico que lo realiza en cuanto a la dosis de fármaco o en cuanto a si el fármaco se sustituye por placebo (es decir, un dispositivo cargado con 0 mg de loxapina).

Se obtienen muestras de sangre venosa aproximadamente a 0,3, 1, 3, 10, 30, 60, 120, 240, 360, 500, 750 y 1000 minutos después de la dosificación. Se determinan las concentraciones de fármaco en plasma usando métodos establecidos descritos en la bibliografía para la loxapina. Estos análisis revelan una $T_{máx}$ de menos de 10 minutos, apareciendo

la $T_{máx}$ generalmente en la muestra de 3 minutos o en la muestra de 1 minuto. La biodisponibilidad de la administración de aerosol de condensación es superior al 35% y con frecuencia superior al 55%.

La tabla siguiente proporciona valores de $C_{máx}$ esperados ilustrativos a diferentes dosis:

Dosis	$C_{máx}$ típicamente superior a	$C_{máx}$ más típica superior a
2,5 mg	2,5 ng/ml	15 ng/ml
5 mg	5 ng/ml	30 ng/ml
10 mg	10 ng/ml	60 ng/ml
20 mg	20 ng/ml	120 ng/ml

Ejemplo 4

Ensayo clínico de Fase II de loxapina para el tratamiento de ataques de migraña agudos

La metodología de estudio es un ensayo de dosis variable controlado con placebo aleatorizado doble ciego. Se buscaron para participar en el estudio sujetos masculinos y femeninos sanos de 18 a 65 años de edad, ambos incluidos, con una historia de dolor de cabeza de tipo migraña de moderada a grave descrita por ellos mismos (migraña con o sin aura) con una frecuencia media de 1-6 ataques al mes durante los últimos 3 meses. Los sujetos que cumplían los criterios de inscripción se incluyeron y se aleatorizaron para recibir uno de los siguientes tratamientos: placebo, sistema de administración rápida de loxapina ~1,25 mg, sistema de administración rápida de loxapina ~2,5 mg, sistema de administración rápida de loxapina ~5 mg, sistema de administración rápida de loxapina ~10 mg. También pueden ensayarse dosis de loxapina superiores si se descubrió que eran seguras en un ensayo clínico de Fase I. El sistema de administración rápida de loxapina es un medio de administración de loxapina a un paciente con migraña de modo que se obtienen concentraciones plasmáticas máximas de fármaco en 1 hora, 30 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos o incluso 2 minutos o menos. El sistema de administración de aerosol de condensación descrito anteriormente con respecto a un ensayo clínico de Fase I es uno de dichos sistemas. Otros sistemas de administración rápida incluyen diversas duraciones de infusiones o inyecciones intravenosas.

Inmediatamente antes de recibir el tratamiento en el que se ha aleatorizado al paciente, el paciente valora su gravedad de dolor de cabeza y náusea en una escala de 4 puntos (0-ausente, 1-ligera, 2-moderada, 3-grave) y fotofobia y fonofobia en una escala de 2 puntos (¿Empeora la luz su dolor de cabeza? 0-No, 1-Sí; ¿Empeora el ruido su dolor de cabeza? 0-No, 1-Sí). Como alternativa, puede usarse una escala analógica visual de 11 puntos (0-ninguno a 10-máximamente grave) u otra escala apropiada.

Se les pide a los sujetos repetir estas valoraciones a puntos de tiempo de 15 y 30 minutos después el tratamiento y también a 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas post-tratamiento. A los sujetos se les pide además una evaluación global de la eficacia del tratamiento (1-muy escasa a 5-muy buena) a los 120 minutos y 24 horas post-tratamiento. También se registran medicaciones concomitantes si existen.

Los grupos que reciben 5 mg y 10 mg de loxapina muestran un efecto terapéutico fuerte del fármaco en 1 hora. En particular, la gravedad del dolor de cabeza en 1 hora, e incluso en 30 minutos, y a veces incluso en 15 minutos en los pacientes tratados es notablemente inferior que antes del tratamiento. La comparación de placebo y 5 mg o 10 mg en lo que se refiere al alivio del dolor de cabeza en 1 hora muestra una ventaja notable para los pacientes tratados con loxapina, como se demostraba (asumiendo un tamaño de muestra apropiadamente grande) por ventajas estadísticamente significativas (al nivel de $p < 0,005$) para fármaco frente a placebo en lo que ser refiere a menor puntuación de dolor de cabeza de tipo migraña, menor puntuación de náusea, menor presencia de fotofobia y fonofobia, mayor disminución en la puntuación de dolor de cabeza desde la puntuación de dolor de cabeza basal, mayor porcentaje de pacientes con dolor de cabeza solamente ligera o sin dolor de cabeza y mayor porcentaje de pacientes sin dolor de cabeza. Esta ventaja persiste a las 2 horas, 4 horas, 8 horas e incluso 24 horas a menos que a los pacientes tratados con placebo se les proporcione una medicación de rescate. También se observan efectos similares con muestras apropiadamente grandes a los niveles de dosis de 1,25 mg o 2,5, aunque a veces son difíciles de obtener muestras de pacientes apropiadamente grandes a esos niveles de dosis (debido a que el efecto a veces es menos intenso, son necesarios más pacientes). Además, a los niveles de dosis inferiores de 1,25 mg o 2,5 mg, el fármaco a veces requiere una duración mayor (por ejemplo, 1 hora en lugar de 30 minutos) para ser eficaz.

Ejemplo 5

Uso clínico de loxapina para el tratamiento de un ataque de migraña agudo

Una mujer de 35 años de edad en un buen estado de salud general observa un comienzo de dolor moderado que se localiza en el lado derecho de su cabeza durante aproximadamente 10 minutos mientras está en casa. Durante los siguientes 10 minutos, el dolor se hace más grave, caracterizado por punzadas.

La mujer reconoce este como un dolor de cabeza de tipo migraña y también sabe que para ella dichos dolores de cabeza, cuando no se tratan, tienden a persistir durante al menos un día completo con náuseas que acompañan al dolor de cabeza y con el dolor tan grave que hace que dormir sea difícil o imposible. La mujer apaga las luces de su salón para evitar el dolor causado por la luz brillante que entra en sus ojos y apaga la radio porque el ruido de la radio empeora su dolor de cabeza. Se toma un comprimido de loxapina de 25 mg por vía oral con un vaso de agua. Durante los siguientes 15 minutos, el dolor de cabeza comienza a empeorar y el estómago de la mujer está levemente afectado. Sin embargo, durante la hora siguiente, el dolor de cabeza disminuye lentamente y la mujer está cada vez más cansada. Su estómago deja de molestarle. Se echa una breve siesta y se levanta sin signos de dolor de cabeza. La luz y el sonido ya no son molestos. Se come una comida normal sin molestias de estómago. El dolor de cabeza no regresa durante las próximas 72 horas y no es necesaria ninguna medicación adicional.

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en este documento son con fines ilustrativos solamente y que sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos a personas especializadas en la técnica y deben incluirse en el espíritu y ámbito de esta solicitud y en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en este documento se incorporan en este documento como referencia en su totalidad para todos los fines.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante únicamente es para comodidad del lector. Dicha lista no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 5929070 A [0004]
- US 5945416 A [0004]
- US 6258807 B [0004]
- US 6444665 B [0004]
- US 6290986 B [0005]
- US 6638981 B [0005]
- US 5900249 A [0005]
- US 6211171 A [0005]
- US 5679377 A [0036]
- US 5916597 A [0036]
- US 5912015 A [0036]
- US 5989463 A [0036]
- US 5128326 A [0036]
- WO 9912154 A [0036]
- WO 9920253 A [0036]
- US 15263903 A [0039]
- US 10633877 B [0039]
- US 10633876 B [0039]
- US 63387603 A [0084]

Bibliografía no relativa a patentes citada en la descripción

- **SCHREIBER** *et al*. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 1999, vol. 64, 75 [0004]
- **LYNCH**. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *Revue de Psychiatre et de Neuroscience*, 2001, vol. 26, 30 [0006]
- **HAMON**. *Neuropharmacology*, 1987, vol. 26, 531-539 [0007]
- **FRUSSA-FILHO** *et al*. *Arch int Pharmacodyn*, 1996, vol. 331, 74-93 [0008]
- **GLEESON** *et al*. *Psychopharmacology*, 1982, vol. 78, 141-146 [0008]

- **BERGE** *et al*. Pharmaceutical Salts. *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, vol. 66, 1-19 [0019]
- **KRISE** *et al*. *J Phasm Sci*., 1999, vol. 88, 922, 928 [0021]
- *J Med Chem*., vol. 42, 3094 [0021]
- **JUE** *et al*. *Drugs*, 1982, vol. 24, 1 [0025]
- **LANGER**. *Science*, 1990, vol. 249, 1527-1533 [0036]
- **SEFTON**. *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng*., 1987, vol. 14, 10 [0036]
- **BUSCHWALD** *et al*. *Surgery*, 1980, vol. 88, 507 [0036]
- **SAUDEK** *et al*. *N. Engl. J. Med*., 1989, vol. 321, 574 [0036]
- Medical Applications of Controlled Release. CRC Pres, 1974 [0036]
- Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance. *Wiley*, 1984 [0036]
- **RANGER**; **PEPPAS**. *J. Macromol. Sci. Rev. Macrol. Chem*., 1983, vol. 23, 61 [0036]
- **LEVY** *et al*. *Science*, 1985, vol. 228, 190 [0036]
- **DURING** *et al*. *Ann. Neurol*, 1989, vol. 25, 351 [0036]
- **HOWARD** *et al*. *J. Neurosurg*, 1989, vol. 71, 105 [0036]
- **GOODSON**. *Medical Applications of Controlled Release*, 1984, vol. 2, 115-138 [0036]
- Based on Witschi & Nettesheim, Mechanisms in Respiratory Toxicology. CRC Press, Inc, 1982, vol. 1, 54-56 [0075]

REIVINDICACIONES

1. Uso de una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en loxapina y sales farmacéuticamente aceptables de loxapina, en la preparación de un medicamento para tratar un dolor de cabeza en un sujeto mediante administración de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha cantidad eficaz es una cantidad suficiente para reducir el dolor de cabeza presente en dicho sujeto.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha composición farmacéutica se administra por vía sistémica.

4. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho dolor de cabeza es un dolor de cabeza de tipo migraña.

5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho dolor de cabeza es un dolor de cabeza en racimos.

6. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho dolor de cabeza es un dolor de cabeza de tipo tensional.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha composición farmacéutica se administra por inhalación.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha composición farmacéutica se administra por inhalación y, preferiblemente, en el que dicho sujeto es un ser humano y dicho dolor de cabeza es un dolor de cabeza de migraña.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que dicha composición farmacéutica está en forma de un aerosol.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que dicha composición farmacéutica está en forma de un aerosol de condensación.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, en el que dicho aerosol tiene un diámetro aerodinámico medio de masa (DAMM) de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 3 μm.

12. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que se administran de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 20 mg de loxapina o se administra una cantidad de una sal de loxapina que produce en el sujeto una concentración de loxapina en sangre equivalente a la administración de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 20 mg de loxapina.

13. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que se administra de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg de loxapina, o se administra una cantidad de una sal de loxapina que produce en el sujeto una concentración de loxapina en sangre equivalente a la administración de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg de loxapina.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en el que la administración de la loxapina o una sal de la misma al sujeto se realiza para dar como resultado un nivel máximo de loxapina en sangre en aproximadamente 30 minutos desde dicha administración.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en el que la administración de la loxapina o una sal de la misma al sujeto se realiza para dar como resultado un nivel máximo de loxapina en sangre en aproximadamente 15 minutos desde dicha administración.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en el que la administración de la loxapina o una sal de la misma al sujeto se realiza para dar como resultado una tasa máxima de aumento en el nivel de loxapina en sangre de al menos aproximadamente 1 ng/ml/min.

17. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en el que la administración de la loxapina o una sal de la misma al sujeto se realiza para dar como resultado un nivel de loxapina en sangre de al menos aproximadamente 5 ng/ml en aproximadamente 15 minutos desde dicha administración.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha composición farmacéutica se administra por inhalación usando un artículo de administración de fármacos de calentamiento rápido o un dispositivo de administración de fármacos de película fina.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha composición farmacéutica se administra mediante un dispositivo de administración por inhalación, vaporizándose y condensándose dicho compuesto para proporcionar una recuperación de al menos el 50% de dicho compuesto en un aerosol, y en el que dicho aerosol contiene menos de aproximadamente el 5% en peso de productos de degradación del compuesto.

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicho compuesto está recubierto sobre un sustrato en el dispositivo de administración como una película fina que tiene un grosor de película de entre aproximadamente 0,5 y 20 μm.

21. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha composición farmacéutica se administra en forma de un aerosol que tiene un diámetro aerodinámico medio de la masa (DAMM) de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 3 μm.

22. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha composición farmacéutica se administra mediante un artículo de administración de fármaco de calentamiento rápido, volatilizándose dicho compuesto a partir de una película de la composición del compuesto en condiciones suficientes para proporcionar un aerosol que tiene una recuperación de al menos el 50% de dicho compuesto y que contiene menos de aproximadamente el 10% en peso de productos de degradación del compuesto.

23. Composición que comprende (a) una cantidad analgésica de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en loxapina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable, siendo dicha composición para uso en un método de tratamiento del dolor de cabeza.

24. Composición de la reivindicación 23, que comprende además uno o más agentes antiinflamatorios o antimigraña analgésicos.

25. Composición de la reivindicación 23, en la que dicho compuesto está en forma de aerosol.

26. Composición de la reivindicación 23, en la que dicho compuesto está en forma de aerosol de condensación.

27. Composición de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en la que la cantidad analgésica del compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(i) 0,3 a 20 mg de loxapina;

(ii) de 1 a 10 mg de loxapina;

(iii) 2 a 6 mg de loxapina.

28. Composición de película fina que comprende una cantidad analgésica de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en loxapina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, y que tiene un grosor de película de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 μm, siendo dicha composición para el uso en un método de tratamiento del dolor de cabeza.

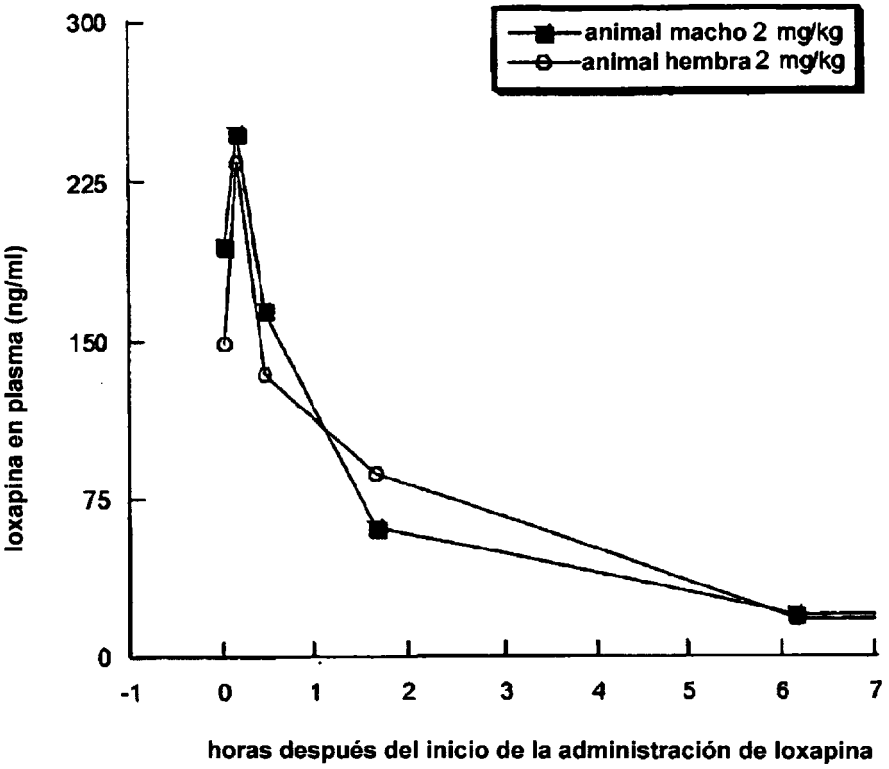
animal macho 2 mg/kg
animal hembra 2 mg/kg
300
225
150
75
0
loxapina en plasma (ng/ml)
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
horas después del inicio de la administración de loxapina

Fig. 1

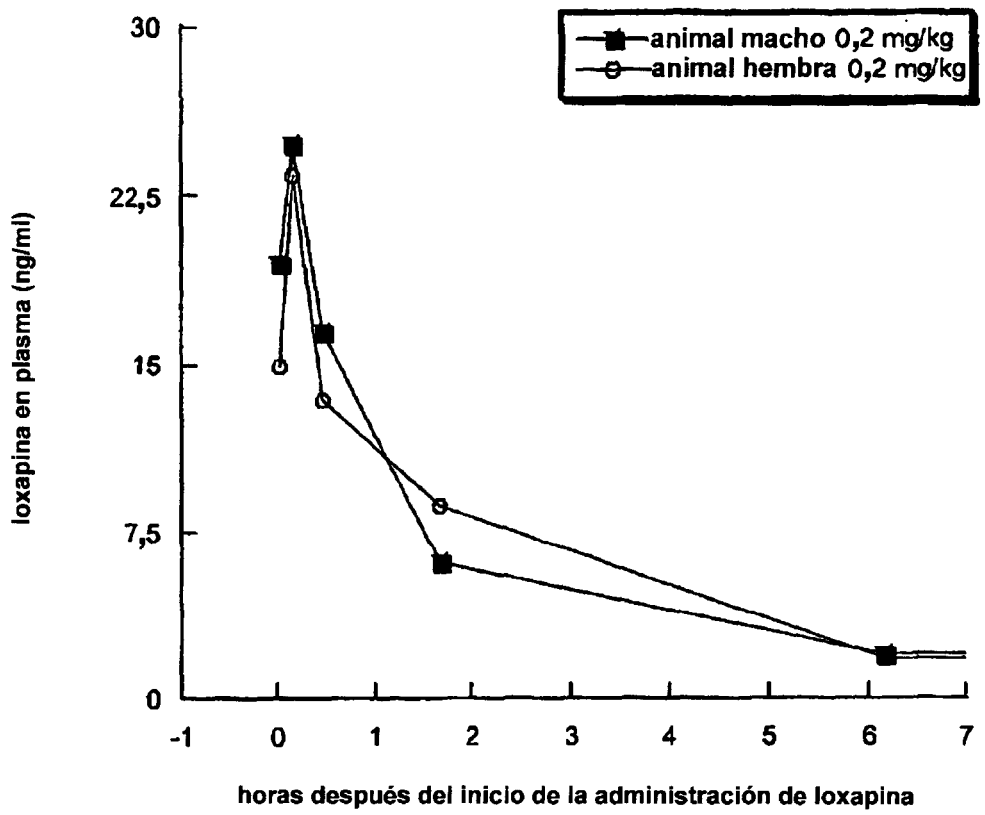
animal macho 0,2 mg/kg
animal hembra 0,2 mg/kg
30
22,5
15
7,5
0
loxapina en plasma (ng/ml)
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
horas después del inicio de la administración de loxapina

Fig. 2