(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 369 747**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **09706112 .1**
(96) Fecha de presentación: **29.01.2009**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2252263**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2010**

(54) Título: **FORMA GALÉNICA PARA LA ADMINISTRACIÓN DE TRIPTANOS POR VÍA TRANSMUCOSA BUCAL.**

(30) Prioridad:
30.01.2008 FR 0850571

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.12.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.12.2011

(73) Titular/es:
Perovitch, Philippe
2 route de la Poste
33680 Le Temple, FR y
Maury, Marc

(72) Inventor/es:
Perovitch, Philippe y
Maury, Marc

(74) Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

ES 2 369 747 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

Forma galénica para la administración de triptanos por vía transmucosa bucal.

La presente invención se refiere a una forma galénica para la administración sistémica instantánea por vía transmucosa bucal de al menos un principio activo que pertenece a la familia de los triptanos, en particular el sumatriptán.

La invención también se refiere a un procedimiento de obtención de esta forma galénica y a su uso.

Los triptanos son principios activos farmacéuticos usados para el tratamiento de crisis migrañosas, en particular de la algia vascular facial (AVF), forma aguda de la cefalea que representa una auténtica emergencia terapéutica.

El sumatriptán es el agente antimigrañoso principal y de referencia en el mercado, pero todos los triptanos presentan la misma naturaleza fisicoquímica y el mismo modo de acción vascular central. Se conoce concretamente el zolmitriptán, el almotriptán, el eletriptán, el naratriptán y el frovatriptán.

Los triptanos tienen la capacidad de estimular determinados receptores de la serotonina y más concretamente los receptores vasculares en la 5-hidroxi-triptamina 1 (5-HT1). La estimulación de estos receptores conlleva una vasoconstricción central que reduce los fenómenos de vasodilatación y edema que originan la crisis de AVF.

Se conoce que los triptanos pueden administrarse por vía intravenosa en perfusión pero esta aplicación ha permanecido experimental debido a la dificultad de su aplicación terapéutica habitual, aunque una administración de este tipo haya demostrado un plazo muy corto de respuesta clínica eficaz para una dosis administrada muy baja.

En efecto, este modo de administración, que necesita personal dedicado y el uso de materiales específicos, tiene un coste elevado, es pesado para el paciente sometido a hospitalización y no está adaptado para el tratamiento de crisis migrañosas. En consecuencia, aunque los beneficios de la administración de triptanos por vía intravenosa se han evaluado clínicamente y son extremadamente satisfactorios, nunca se ha emprendido la explotación comercial de estas formas galénicas específicas intravenosas.

Al ser las crisis imprevisibles, algunos pacientes necesitan un tratamiento diario, de modo que sólo puede considerarse una administración por el propio paciente.

Existen actualmente varios modos de administración por el propio paciente de triptanos.

Una primera vía conocida es la administración en forma de comprimidos. No obstante, los triptanos administrados por vía enteral presentan un plazo de acción de aproximadamente dos horas, plazo desmesurado con respecto a la espera de cualquier paciente con sufrimiento.

Cuando se introducen en el tubo digestivo y el estómago, estos principios activos experimentan el efecto denominado de “primer paso digestivo”, alteraciones y disminuciones asociadas al medio estomacal o a las variaciones de las fisiologías intestinales, entre las que se encuentra una estasis estomacal, parálisis abundantemente descrita como constante en las personas con migraña, que reduce en al menos el 50% la absorción de cualquier principio activo.

A continuación se someten a un efecto denominado de “primer paso hepático” que provoca su metabolización y/o su degradación más o menos intensa, con constitución de numerosos metabolitos, en su mayor parte inactivos o tóxicos que provocan efectos secundarios.

La dosis de principio activo realmente biodisponible es por tanto extremadamente baja: sólo una parte muy residual de la cantidad administrada sigue siendo válida para producir el efecto farmacológico esperado.

Así, a modo de ejemplo, administrado por vía digestiva, el sumatriptán presenta una biodisponibilidad residual reducida a menos del 14% de la dosis administrada, simultáneamente con un volumen medio de distribución teórico en el cuerpo humano de 200 litros y una semivida de únicamente 2 horas cuando la concentración plasmática máxima sólo se alcanza después de 1 a 1,5 horas.

También se sabe que el comienzo de un efecto clínico sobre la afección sólo comienza de media a partir de 30 minutos tras la toma.

De hecho, aparecen dos problemas principales.

El primer problema es que hace falta administrar una dosis suficiente de triptano al paciente, teniendo en cuenta el estado ponderal del sujeto, la absorción, la metabolización, la dilución y la dispersión de ese principio activo en el organismo, para que la única parte residual activa llegue a los receptores vasculares en la 5-hidroxi-triptamina 1 (5-

HT1) y produzca una eficacia farmacológica.

El segundo es el tiempo de latencia incompresible asociado con la absorción, la metabolización y la difusión del principio activo en el organismo antes de que la molécula actúe y el paciente sienta los beneficios.

Por tanto, la administración de triptanos con ayuda de comprimidos por vía digestiva no es apropiada ni para el tratamiento rápidamente eficaz de la migraña, ni para la emergencia de una cefalea cataclísmica como la algia vascular facial.

También se conocen otras posibles vías de administración por el propio paciente de los triptanos tales como por vía permucosa bucal, vía permucosa nasal y vía inyectable subcutánea.

La vía permucosa bucal permite administrar medicamentos mediante franqueamiento pasivo de las mucosas sublinguales, maxilares, gingivales, linguales, palatinas o faríngeas, y después el paso en las venas sublinguales y la distribución cardiaca y en la circulación general, cortocircuitando de ese modo el paso digestivo y el metabolismo hepático.

No obstante, las formulaciones existentes, tales como los comprimidos bucodispersables de zolmitriptán, no son satisfactorias, concretamente debido al hecho de que los triptanos son por naturaleza insolubles en los líquidos biológicos tales como la saliva. Para estas formas, si su dispersibilidad es oral, el principio activo insoluble se traga a continuación y experimenta el mismo destino metabólico digestivo que el de las formas de triptanos en comprimidos, lo que se demuestra mediante la equivalencia de biodisponibilidad reivindicada por esas dos formas (bucodispersable y comprimido) en sus menciones legales.

También es el caso de los aerosoles y cápsulas de gelatinas para morder destinadas a una administración por vía transmucosa, descritas en la solicitud WO-2005/032518. Estas formulaciones presentan características que no son satisfactorias en cuanto a la precisión de administración, los rendimientos de absorción y la biodisponibilidad garantizada de las dosificaciones administradas. Se trata de formulaciones líquidas complejas que comprenden una asociación de componentes múltiples destinados a solubilizar y estabilizar moléculas de sumatriptán, concretamente propilenglicol, polietilenglicol, ácido benzoico, etc. y a crear un estado de viscosidad muy específico para una distribución mediante aerosol. Durante la administración, la distribución en la cavidad bucal permanece sin embargo difusa y aleatoria y desde la recepción de las partículas propulsadas del aerosol, se mezclan instantáneamente con saliva producida de manera refleja y mecánica en la cavidad bucal. Generalmente el paciente traga esta mezcla de manera automática antes de que el principio activo haya tenido la oportunidad de franquear las mucosas bucales para pasar al circuito vascular venoso. Por tanto, sólo una fracción muy baja del principio activo formulado está directamente disponible mediante paso permucoso, alrededor del 20 al 25% de la dosis unitaria administrada y la eficacia sigue estando por tanto muy lejos de la obtenida por vía intravenosa o subcutánea.

La vía nasal permite por su parte una absorción permucosa del principio activo mediante pulverización de una forma líquida (aerosol). En el campo de los agentes antimigrañosos, se conocen concretamente los aerosoles nasales constituidos por sumatriptán en base en disolución acuosa con 4 excipientes (Imigrane). Aunque esta vía nasal ha mostrado un rendimiento de dosis/efecto ligeramente mejor que la vía entérica, se evalúa que la concentración máxima de sumatriptán es de entre 13,1 y 14,14 ng/mL de plasma, 30 minutos tras la administración de una única dosis intranasal de 20 mg. Por tanto, la biodisponibilidad media de la dosis administrada no es superior al 10%. Además, este rendimiento insuficiente siempre es aleatorio debido al posible volumen ocupado de las vías nasales por mucosidades. Por tanto, estas formulaciones para administración por vía nasal tampoco son satisfactorias.

Existe todavía otro modo de administración, que se desarrolló hace veinte años para el sumatriptán: la vía inyectable subcutánea, de administración médica o por enfermera o en inyección por el propio paciente. Estudios han mostrado que la inyección subcutánea de sumatriptán a una única dosificación de 6 mg proporciona el 75% de remisión de la crisis de algia vascular facial en un plazo medio de 15 minutos.

No obstante, este modo de administración, que representa un coste unitario elevado, necesita el uso de un material específico, un autoinyector, de modo que se revela para un paciente con crisis comprobada, como poco ergonómico, doloroso y mucho más invasivo que la simple toma de comprimidos o el uso de un aerosol.

Además, aunque se trate de la forma exclusiva de administración por el propio paciente más eficaz existente en la actualidad en el tratamiento de la crisis, todavía sigue estando lejos de la eficacia obtenida por vía intravenosa que produce el 90% de remisiones después de 3 a 4 minutos.

Por tanto, sigue habiendo una necesidad de una formulación galénica sencilla de usar, menos costosa, fácilmente disponible y poco invasiva, que permita administrar una cantidad inmediatamente biodisponible de triptano, de manera que puedan tratarse muy rápida y eficazmente los síntomas dolorosos o los problemas incapacitantes de las crisis migrañosas.

Esto es a lo que responde la presente invención proponiendo una forma galénica muy específica que permite

garantizar la administración instantánea por vía transmucosa bucal de al menos un principio activo de la familia de los triptanos, que comprende al menos:

- dicho principio activo en forma de base y en forma de sal, y

- una disolución hidroalcohólica con un valor de al menos 15 grados de alcohol,

estando dicho principio activo presente en estado de disolución estable y completa en la disolución hidroalcohólica.

La invención también propone un procedimiento de preparación así como el uso de esta formulación para el tratamiento o la prevención de los síntomas dolorosos o de los problemas incapacitantes de las crisis migrañosas.

Ventajosamente, la formulación según la invención permite el paso permucoso instantáneo y completo de una preparación terapéutica a base de triptanos, limitando cualquier dilución salivar y deglución de las moléculas de triptanos que se administran de manera casi instantánea al sistema vascular para una distribución de la totalidad de la dosificación a los receptores cerebrales 5-HT1 de la serotonina.

Otras características y ventajas se desprenderán de la siguiente descripción de la invención.

Según un primer aspecto, la invención tiene por tanto por objeto una formulación para la administración por vía transmucosa bucal de al menos un principio activo de la familia de los triptanos, que comprende al menos:

- dicho principio activo en forma de base y en forma de sal, y

- una disolución hidroalcohólica con un valor de al menos 15 grados de alcohol,

estando dicho principio activo presente en estado de disolución estable y completa en la disolución hidroalcohólica, de manera que se permite una absorción rápida de dicho principio activo a través de las mucosas de la cavidad bucal y/o de la orofaringe. Por “vía transmucosa bucal” se entiende cualquier franqueamiento pasivo de una molécula lipófila o anfífila a través de las mucosas linguales, sublinguales, gingivales, palatinas, maxilares, o cualquier otra mucosa constitutiva de la cavidad bucal y de la orofaringe.

Por “estado de disolución estable y completa” se entiende un estado de disolución que restituye el principio activo al estado molecular y poco ionizado en su medio de disolución, estado de disolución que previene cualquier eventualidad de una recristalización inoportuna.

Por “disolución hidroalcohólica con un valor de X grados de alcohol” se entiende una disolución que presenta un grado de alcohol de X, correspondiente a una razón entre el volumen de alcohol puro (100º) contenido en la disolución hidroalcohólica y el volumen total de esta disolución. El grado de alcohol de la disolución hidroalcohólica varía en función del grado de alcohol usado para formar la disolución y de la razón de agua/alcohol de la disolución. Por ejemplo para un alcohol inicial a 100 grados y una razón de agua/alcohol 50/50, la disolución hidroalcohólica tiene un valor de 50 grados de alcohol.

El principio activo de la familia de los triptanos está presente en forma de base y en forma de sal, por ejemplo en forma de succinato, de clorhidrato o de sulfato. Preferiblemente el principio activo está presente entre el 5 y el 95% en forma de base y entre el 5 y el 95% en forma de sal. Aún más preferiblemente, el principio activo está presente entre el 5 y el 40 % en forma de base y entre el 60 y el 95% en forma de sal.

Según un modo realización particularmente adaptado, el principio activo es sumatriptán.

De manera preferible, la forma galénica según la invención se presenta en forma de una disolución hidroalcohólica que comprende entre el 15 y el 85% de alcohol en masa y un contenido en agua comprendido entre el 15 y el 85%. Aún más preferiblemente, la formulación según la invención se presenta en forma de una disolución hidroalcohólica que comprende entre el 30 y el 85% de alcohol en masa y un contenido en agua comprendido entre el 15 y el 70%.

La disolución hidroalcohólica tiene un grado variable de alcohol de al menos 15 grados, preferiblemente comprendido entre 15 y 95 grados, aún más preferiblemente entre 20 y 70 grados, y de manera ideal de alrededor de 45 grados.

Ventajosamente, la disolución hidroalcohólica es el único disolvente usado en la formulación según la invención.

Además, el alcohol de la disolución hidroalcohólica no desempeña únicamente el papel de diluyente, sino también el de promotor de una absorción permucosa acelerada, cuya velocidad aumenta en función de la elevación del grado de alcohol usado.

Según un modo de realización preferido de la invención, la disolución hidroalcohólica se realiza a base de agua y de

etanol.

A modo ilustrativo, el coeficiente de disolución del sumatriptán en el etanol permite obtener una disolución completa de dicho principio activo a nivel de 2 mg, 4 mg o 6 mg de sumatriptán para 0,75 ml de etanol al 35%. Este coeficiente puede modularse en función del grado de alcohol y de la razón de agua/etanol usada.

La forma galénica según la invención también puede comprender un agente corrector del pH.

Por agente corrector del pH se entiende cualquier agente ácido o cualquier agente básico que no altera las características fisicoquímicas del o de los principios activos.

Preferiblemente, el agente corrector del pH se elige de carbonatos y bicarbonatos de sodio, fosfatos monosódico o disódico, trietanolamina, sosa (NaOH) y potasa (KOH) pero también agentes de ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, málico, láctico, succínico y/o butírico.

Preferiblemente el pH de la formulación según la invención está comprendido entre 4,0 y 9,0, aún más preferiblemente entre 4,0 y 8,0.

La forma galénica según la invención permite al principio activo franquear de manera pasiva las mucosas bucales en un plazo inferior a 30 segundos tras la administración. Este plazo de absorción muy rápida permite evitar cualquier estancamiento de la disolución y del principio activo en la atmósfera bucal así como su mezclado inoportuno con saliva susceptible de alterarlos, lo que introduciría una ruptura en la continuidad y la estabilidad de la disolución del o de los principios activos. Este plazo corto también permite evitar cualquier deglución refleja de la disolución y del principio activo que contiene.

El paso transmucoso bucal del principio activo presentado en estado de disolución según la invención en el lado de la membrana epitelial externa, constituida por estructuras fosfolipídicas que absorben de manera pasiva las moléculas lipófilas por afinidad selectiva, se basa en una llamada osmótica hacia el otro lado de dicha membrana, en la que participan juntas la concentración en principio activo disuelto y la de la disolución alcohólica considerada. La llamada osmótica es tanto más intensa y potente cuanto que el grado de alcohol que sirve de promotor de absorción es elevado. En el caso particular del sumatriptán, según la invención, un grado de alcohol adaptado está comprendido entre 15º y 95º, preferiblemente entre 20º y 70º. Esto permite garantizar simultáneamente la obtención y el ajuste del mejor coeficiente de disolución y de estabilización del sumatriptán así como fomentar su paso permucoso en un plazo de una decena de segundos. Un modo de realización particularmente adaptado corresponde a 0,75 ml de disolución hidroalcohólica con un grado de alcohol de 45º para 2 mg, 4 mg o 6 mg de sumatriptán.

Las mucosas de la boca presentan una red de microvasos muy densa, casi esponjosa, de modo que las moléculas, tanto de disolvente alcohólico como de principio activo disuelto, que franquean los poros lipófilos de la membrana epitelial, se capturan instantáneamente por la micro-circulación sanguínea y se recogen hacia las venas sublinguales y de la base de la boca. Este fenómeno se acentúa mediante la presencia del alcohol que provoca una vasodilatación y un aumento del caudal microvascular local de las mucosas.

Debido a este caudal circulatorio elevado, localmente aumentado por el alcohol, nunca hay por tanto un equilibrio a ambos lados de la membrana: la concentración en la boca permanece siempre más importante, hasta el agotamiento del mecanismo por falta de moléculas para absorber.

Así, a diferencia notable de todas las demás formas denominadas “sublinguales”, la totalidad del alcohol y del principio activo que se encuentra disuelto en el mismo según la invención, pasa a través de la mucosa bucal en algunos segundos.

El uso de la forma galénica según la invención permite administrar de manera pasiva una dosis de triptano inmediatamente absorbida desde que se deposita en contacto con la mucosa, para distribuirse instantáneamente por vía vascular, sin ningún retardo para su acción farmacológica y sin experimentar los efectos previos principales de paso digestivo y hepático. La forma galénica según la invención permite por tanto una inmediatez de absorción tisular completa de las moléculas de triptano, después su distribución en la circulación central del organismo, generando una respuesta farmacológica rápida de tipo “*flash*” (ultrarrápida).

Por ejemplo, con una forma galénica según la invención realizada a partir de 2 mg de sumatriptán solubilizado en 0,75 ml de alcohol etílico a 45º, puede administrarse de manera casi instantánea y pasiva una dosis muy significativa de sumatriptán, 2 mg, que corresponde a la dosis administrada normalmente por vía intravenosa, es decir menos de una vigésimo quinta parte de la dosis habitualmente administrada por vía oral (50 mg).

La disolución hidroalcohólica con un valor de al menos 15º de alcohol según la invención, también presenta la ventaja de solubilizar las moléculas de triptanos aunque sean lipófilas, lo que permite su absorción permucosa espontánea y proteger la formulación farmacéutica frente a una contaminación microbiológica sin tener que introducir agentes de conservación antimicrobianos.

Por tanto, la disolución hidroalcohólica según la invención presenta una competencia cuádruple:

- desempeña el papel de disolvente del principio activo de la familia de los triptanos, moléculas lipófilas y de bajo peso molecular,

- activa el paso permucoso de ese principio activo disuelto así presentado en estado molecular a nivel de la membrana lipófila,

- el grado de alcohol aumenta doblemente la velocidad de absorción mucosa, por efecto osmótico y provocando una vasodilatación microvascular refleja, lo que acelera el caudal microcirculatorio local, y

- es su propio agente de estabilidad lo que evita el uso de aditivos convencionales.

Ventajosamente, la presente invención ofrece una gran simplicidad de realización y una muy buena estabilidad galénica: la disolución agua/alcohol garantiza la solubilización del principio activo al tiempo que suprime la mayor parte de los excipientes usados en las formas farmacéuticas habituales. Por tanto, permite a la vez reducir los costes de fabricación y disminuir los riesgos de intolerancia y las posibles interacciones entre principio activo y excipientes.

De manera singular, los plazos de acción de la forma galénica según la invención son muy cortos, en comparación con las lentitudes de absorciones de los medicamentos a base de triptanos existentes destinados a una administración por el propio paciente.

La administración farmacológica casi instantánea permite a un paciente administrarse a sí mismo un producto para un efecto equivalente a la eficacia de una inyección intravenosa de triptano en *flash* en la circulación.

Se trata de una vía de administración mucho mejor en cuanto a la simplicidad y la disponibilidad de administración no traumática pero también con un coste unitario y terapéutico comparado con todos los modos de administración de triptano existentes. La ganancia en cuanto a la razón de dosis/efecto es considerable ya que sólo se usa del 4 al 8% de la dosis ponderal de referencia por vía oral, es decir entre el 92 y el 96% menos de dosis para un efecto terapéutico obtenido en este caso sin retardo.

Además, las moléculas de triptano no encuentran ningún obstáculo significativo para su distribución instantánea en la circulación arterial cerebral a la que llegan en algunos segundos, la dosis de base administrada es reducida, próxima a la dosis útil para ejercer la actividad farmacológica requerida. Esta dosis depende evidentemente del efecto buscado. Preferiblemente está comprendida entre 0,5 mg y 6 mg para el sumatriptán, para volúmenes de administración, es decir volúmenes de disolución hidroalcohólica, inferiores a 5 ml, preferiblemente que varían de 0,5 ml a 1 ml.

Por otro lado, al disponer la mucosa bucal de una superficie total de absorción extremadamente grande, multiplicada por su carácter de tejido velloso plegado, la administración de la forma galénica según la invención carece de cualquier riesgo de deglución accidental o por vía errónea. En efecto, permite un paso permucoso extremadamente rápido que previene cualquier disolución salivar o deglución del principio activo administrado, con la ventaja de no desestabilizar las mucosas, por ejemplo con derivados tensioactivos, tal como es el caso de determinadas formulaciones existentes de vocación “sublingual”.

Asimismo, los efectos del alcohol son insignificantes. A modo de ejemplo, 0,75 ml de etanol a 35º sólo producirán una alcoholemia circulante inferior a 0,004 g por litro de sangre, es decir 1/125 de las tolerancias legales en Francia de 0,5 g por litro.

Un procedimiento de fabricación de la forma galénica según la invención, particularmente adaptado, comprende las siguientes etapas:

- introducir en alcohol al menos un principio activo de la familia de los triptanos en forma de base,

- agitar la preparación hasta la completa disolución de dicho principio activo,

- añadir agua purificada a la preparación, después dicho principio activo en forma de sal,

- agitar la preparación hasta la completa disolución, y

- añadir agua si es necesario para completar hasta el volumen deseado.

Según un modo de realización preferido, el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- introducir en alcohol con agitación al menos un principio activo de la familia de los triptanos en forma de base,

preferiblemente sumatriptán en base,

- agitar la preparación, preferiblemente durante de 10 a 60 minutos, hasta la completa disolución de dicho principio activo,

- añadir agua purificada à la preparación, después dicho principio activo en forma de sal, preferiblemente succinato de sumatriptán,

- agitar la preparación, preferiblemente durante de 10 a 60 minutos, hasta la completa disolución,

- añadir agua si es necesario para completar hasta el volumen deseado,

- añadir agentes correctores del pH para obtener un pH fisiológicamente compatible comprendido entre 4,0 y 9,0, preferiblemente entre 4,0 y 8,0,

- filtrar la preparación, y

- distribuir el soluto obtenido en recipientes adaptados de menos de 5 ml de volumen, preferiblemente frascos de vidrio marrón o polímero opaco de 2 ml, que garantizan la estabilidad del producto.

La presente invención puede usarse para la administración sistémica instantánea a dosis reducidas y útiles de triptano, concretamente de sumatriptán.

En particular la forma galénica según la presente invención puede usarse para la realización de un medicamento para el tratamiento de la migraña en general, y de las crisis de AVF en particular. Un medicamento de este tipo presenta una actividad terapéutica antimigrañosa en un plazo muy breve y a dosis muy reducidas con respecto a las dosis tradicionales.

La formulación según la invención, correspondiente a un volumen de líquido muy bajo, es muy fácil de administrar. Un paciente puede depositarla fácilmente en su boca en contacto directo con una zona mucosa precisa, de superficie reducida. Preferiblemente, el paciente debe depositar la formulación según la invención a nivel de una zona mucosa protegida de las secreciones salivares, por ejemplo el surco maxilar, delimitado por un lado por la corona gingival inferior y externa y por otro lado por la pared mucosa de las caras inferiores e internas de las mejillas y el labio inferior. Este canal representa en media un depósito cerrado de aproximadamente 18 cm de largo y de 1 a 1,5 cm de profundidad, es decir una superficie de absorción mucosa de 35 a 55 cm^2.

Según un último aspecto, la formulación según la invención necesita un acondicionamiento industrial específico, con el fin de permitir su uso seguro, sencillo y ergonómico y de prevenir la degradación del principio activo en contacto con el aire.

Un modo de realización particular consiste en usar un acondicionamiento, preferiblemente de pequeño tamaño, de plástico o metaloplástico flexible o de vidrio, opaco, llenado bajo atmósfera inerte tal como nitrógeno, para la protección de la estabilidad de la composición y la impermeabilidad frente al oxígeno y a las radiaciones. Estos acondicionamientos garantizan la disolución y la estabilidad en el tiempo de los principios activos disueltos en disolución hidroalcohólica según la invención.

Preferiblemente estos acondicionamientos comprenden una cánula que permite la deposición precisa de la disolución según la invención en contacto con una zona mucosa adecuada.

Para la comodidad de uso por el paciente, para un transporte facilitado, puede recurrirse preferiblemente a envases en forma de estuches estancos específicos. Aún más preferiblemente, la forma galénica según la invención se acondiciona en envases unidosis de 0,5 a 5 ml, susceptibles de proporcionar una dosis adecuada de principio activo.

De manera ventajosa, este acondicionamiento es fácil de transportar y permite un uso facilitado de la forma galénica en cualquier momento del día.

Pueden citarse varios ejemplos de formulación del sumatriptán según la invención, de un volumen de 0,75 ml, particularmente adaptada para producir una eficacia a nivel cerebral en un plazo de tan sólo algunos minutos:

<u>Formulación 1:</u>

- sumatriptán: 6,0 mg

introducido en forma de:

sumatriptán en base	1,20 mg

succinato de sumatriptán 6,72 mg

- alcohol etílico al 95% V:V: 0,3 ml

- agua purificada: c.s.p. 0,75 ml

Debe observarse que la cantidad de sumatriptán en 6,72 mg de succinato de sumatriptán es de 4,8 mg.

Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la puesta en práctica del procedimiento descrito a continuación para un lote de 1000 dosis, es decir 0,75 L.

En una cuba de acero inoxidable se introducen 0,3 L de etanol al 95% V/V y 1,20 g de sumatriptán en base.

Con ayuda de un agitador con hélice se agita la preparación hasta la completa disolución del sumatriptán en base.

Se añaden 0,450 L de agua purificada a la mezcla, después 6,72 g de succinato de sumatriptán. Con ayuda de un agitador con hélice, se agita la preparación hasta la obtención de una suspensión homogénea y la completa disolución.

Se filtra la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 μm de porosidad y se distribuye la preparación en frascos monodosis de 0,75 mL.

Formulación 2:

- sumatriptán: 4,0 mg

introducido en forma de:

sumatriptán en base 0,8 mg

succinato de sumatriptán 4,48 mg

- alcohol etílico al 95% V:V: 0,3 ml

- agua purificada: c.s.p. 0,75 ml

Debe observarse que la cantidad de sumatriptán en 4,48 mg de succinato de sumatriptán es de 3,2 mg.

Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la puesta en práctica del procedimiento descrito a continuación para un lote de 1000 dosis, es decir 0,75 L.

En una cuba de acero inoxidable se introducen 0,3 L de etanol al 95% V/V y 0,8 g de sumatriptán en base.

Con ayuda de un agitador con hélice se agita la preparación hasta la completa disolución del sumatriptán en base.

Se añaden 0,450 L de agua purificada a la mezcla, después 4,48 g de succinato de sumatriptán. Con ayuda de un agitador con hélice, se agita la preparación hasta la obtención de una suspensión homogénea y de una completa disolución.

Se filtra la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 μm de porosidad y se distribuye la preparación en frascos monodosis de 0,75 mL.

Formulación 3:

- sumatriptán: 2,0 mg

introducido en forma de:

sumatriptán en base 0,4 mg

succinato de sumatriptán 2,24 mg

- alcohol etílico al 95% V:V: 0,3 ml

- agua purificada: c.s.p. 0,75 ml

Debe observarse que la cantidad de sumatriptán en 2,24 mg de succinato de sumatriptán es de 1,6 mg.

Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la puesta en práctica del procedimiento descrito a continuación para un lote de 1000 dosis, es decir 0,75 L.

En una cuba de acero inoxidable se introducen 0,3 L de etanol al 95% V/V y 0,40 g de sumatriptán en base.

Con ayuda de un agitador con hélice se agita la preparación hasta la completa disolución del sumatriptán en base.

Se añaden 0,450 L de agua purificada a la mezcla, después 2,24 g de succinato de sumatriptán. Con ayuda de un agitador con hélice, se agita la preparación hasta la obtención de una suspensión homogénea y de una completa disolución.

Se filtra la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 μm de porosidad y se distribuye la preparación en frascos monodosis de 0,75 mL.

Formulación 4:

- sumatriptán: 1,0 mg

introducido en forma de:

sumatriptán en base 0,20 mg

succinato de sumatriptán 1,12 mg

- alcohol etílico al 95% V:V: 0,3 ml

- agua purificada: c.s.p. 0,75 ml

Debe observarse que la cantidad de sumatriptán en 1,12 mg de succinato de sumatriptán es de 0,8 mg.

Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la puesta en práctica del procedimiento descrito a continuación para un lote de 1000 dosis, es decir 0,75 L.

En una cuba de acero inoxidable se introducen 0,3 L de etanol al 95% V/V y 0,20 g de sumatriptán en base.

Con ayuda de un agitador con hélice se agita la preparación hasta la completa disolución del sumatriptán en base.

Se añaden 0,450 L de agua purificada a la mezcla, después 1,12 g de succinato de sumatriptán. Con ayuda de un agitador con hélice, se agita la preparación hasta la obtención de una suspensión homogénea y de una completa disolución.

Se filtra la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 μm de porosidad y se distribuye la preparación en frascos monodosis de 0,75 mL.

Formulación 5:

- sumatriptán: 1,0 mg

introducido en forma de:

sumatriptán en base 0,20 mg

succinato de sumatriptán 1,12 mg

- alcohol etílico al 95% V:V: 0,3 ml

- agua purificada: c.s.p. 0,75 ml

- hidróxido de sodio: c.s.p. pH 7,5

Debe observarse que la cantidad de sumatriptán en 1,12 mg de succinato de sumatriptán es de 0,8 mg.

Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la puesta en práctica del procedimiento descrito a

continuación para un lote de 1000 dosis, es decir 0,75 L.

En una cuba de acero inoxidable se introducen 0,3 L de etanol al 95% V/V y 0,20 g de sumatriptán en base.

Con ayuda de un agitador con hélice se agita la preparación hasta la completa disolución del sumatriptán en base.

Se añaden 0,450 L de agua purificada a la mezcla, después 1,12 g de succinato de sumatriptán. Con ayuda de un agitador con hélice, se agita la preparación hasta la obtención de una suspensión homogénea y de una completa disolución.

Se añade hidróxido de sodio para ajustar el pH de la disolución a 7,5.

Se filtra la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 μm de porosidad y se distribuye la preparación en frascos monodosis de 0,75 mL.

Formulación 6:

- sumatriptán: 0,75 mg

introducido en forma de:

sumatriptán en base 0,15 mg

succinato de sumatriptán 0,84 mg

- alcohol etílico al 95% V:V: 0,3 ml

- agua purificada: c.s.p. 0,75 ml

Debe observarse que la cantidad de sumatriptán en 0,84 mg de succinato de sumatriptán es de 0,60 mg.

Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la puesta en práctica del procedimiento descrito a continuación para un lote de 1000 dosis, es decir 0,75 L.

En una cuba de acero inoxidable se introducen 0,3 L de etanol al 95% V/V y 0,15 g de sumatriptán en base.

Con ayuda de un agitador con hélice se agita la preparación hasta la completa disolución del sumatriptán en base.

Se añaden 0,450 L de agua purificada a la mezcla, después 0,84 g de succinato de sumatriptán. Con ayuda de un agitador con hélice, se agita la preparación hasta la obtención de una suspensión homogénea y de una completa disolución.

Se filtra la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 μm de porosidad y se distribuye la preparación en frascos monodosis de 0,75 mL.

Formulación 7:

- sumatriptán: 0,50 mg

introducido en forma de:

sumatriptán en base 0,10 mg

succinato de sumatriptán 0,56 mg

- alcohol etílico al 95% V:V: 0,3 ml

- agua purificada: c.s.p. 0,75 ml

Debe observarse que la cantidad de sumatriptán en 0,56 mg de succinato de sumatriptán es de 0,4 mg.

Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la puesta en práctica del procedimiento descrito a continuación para un lote de 1000 dosis, es decir 0,75 L.

En una cuba de acero inoxidable se introducen 0,3 L de etanol al 95% V/V y 0,10 g de sumatriptán en base.

Con ayuda de un agitador con hélice se agita la preparación hasta la completa disolución del sumatriptán en base.

Se añaden 0,450 L de agua purificada a la mezcla, después 0,56 g de succinato de sumatriptán. Con ayuda de un agitador con hélice, se agita la preparación hasta la obtención de una suspensión homogénea y de una completa disolución.

Se filtra la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 μm de porosidad y se distribuye la preparación en frascos monodosis de 0,75 mL.

Formulación 8:

- sumatriptán: 0,25 mg

introducido en forma de:

sumatriptán en base 0,05 mg

succinato de sumatriptán 0,28 mg

- alcohol etílico al 95% V:V: 0,4 ml

- agua purificada: c.s.p. 0,75 ml

Debe observarse que la cantidad de sumatriptán en 0,25 mg de succinato de sumatriptán es de 0,2 mg.

Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la puesta en práctica del procedimiento descrito a continuación para un lote de 1000 dosis, es decir 0,75 L.

En una cuba de acero inoxidable se introducen 0,4 L de etanol al 95% V/V y 0,05 g de sumatriptán en base.

Con ayuda de un agitador con hélice se agita la preparación hasta la completa disolución del sumatriptán en base.

Se añaden 0,450 L de agua purificada a la mezcla, después 0,28 g de succinato de sumatriptán. Con ayuda de un agitador con hélice, se agita la preparación hasta la obtención de una suspensión homogénea y de una completa disolución.

Se filtra la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 μm de porosidad y se distribuye la preparación en frascos monodosis de 0,75 mL.

Formulación 9:

- sumatriptán: 2,00 mg

introducido en forma de:

sumatriptán en base 1,6 mg

succinato de sumatriptán 0,56 mg

- alcohol etílico al 95% V:V: 0,4 ml

- agua purificada: c.s.p. 0,75 ml

- bicarbonato de sodio c.s.p. pH 7,5

Debe observarse que la cantidad de sumatriptán en 0,56 mg de succinato de sumatriptán es de 0,4 mg.

Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la puesta en práctica del procedimiento descrito a continuación para un lote de 1000 dosis, es decir 0,75 L.

En una cuba de acero inoxidable se introducen 0,4 L de etanol al 95% V/V y 1,6 g de sumatriptán en base.

Con ayuda de un agitador con hélice se agita la preparación hasta la completa disolución del sumatriptán en base.

Se añaden 0,450 L de agua purificada a la mezcla, después 0,56 g de succinato de sumatriptán. Con ayuda de un agitador con hélice, se agita la preparación hasta la obtención de una suspensión homogénea y de una completa

disolución.

Se añade bicarbonato de sodio para ajustar el pH de la disolución a 7,5.

Se filtra la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 μm de porosidad y se distribuye la preparación en frascos monodosis de 0,75 mL.

Se ha realizado un estudio piloto para mostrar la eficacia clínica concretamente de las formulaciones 2 y 3, contra la crisis aguda de algia vascular facial.

El estudio se realizó con 23 pacientes.

Se administraron las formulaciones 2 y 3 de los ejemplos a los pacientes.

Se obtuvo la remisión total de la crisis de la AVF, sedación completa de la patología, en media en el 43,5% de los pacientes tras 20 minutos. Los resultados obtenidos en porcentaje de remisión a los 20 minutos se presentan en la siguiente tabla:

	% de remisión a los 20 min.
Formulación 2 (4 mg)	60,0%
Formulación 3 (2 mg)	41,7%

Se constata que las remisiones más importantes a los 20 minutos se obtienen con la dosis de 4 mg (60%). Además la dosis de 2 mg permite alcanzar en menos de 20 minutos la tasa de remisión del soluto nasal Imigrane a 20 mg tras 2 horas.

Por otro lado, en la siguiente tabla se presenta la evaluación del dolor en los pacientes que presentan un dolor intenso:

	% de dolor intenso a T0	% de dolor intenso a T20 min.	Reducción absoluta del dolor intenso	Reducción relativa del dolor intenso
Formulación 2 (4 mg)	100%	20%	-80%	-80%
Formulación 3 (2 mg)	50%	50%	-42%	-84%

Se constata que la mejor reducción del dolor se obtiene para la dosificación de 4 mg que permite reducir en un 80% el dolor del paciente.

El estudio también ha permitido evaluar el porcentaje de pacientes que no tienen ningún dolor o un pequeño dolor 20 minutos tras la administración:

	% de ningún dolor o pequeño dolor tras 20 min.
Formulación 2 (4 mg)	60,0%
Formulación 3 (2 mg)	58%

Además, no se ha observado ningún efecto secundario.

Obviamente, la invención no se limita evidentemente a los ejemplos representados y descritos anteriormente, sino que por el contrario cubre todas las variantes.

REIVINDICACIONES

1. Forma galénica para la administración por vía transmucosa bucal de al menos un principio activo de la familia de los triptanos, que comprende al menos:

- dicho principio activo en forma de base y en forma de sal, y

- una disolución hidroalcohólica con un valor de al menos 15 grados de alcohol,

estando presente dicho principio activo en estado de disolución estable y completa en la disolución hidroalcohólica, de manera que se permite una absorción rápida de dicho principio activo a través de las mucosas de la cavidad bucal y/o de la orofaringe.

2. Forma galénica según la reivindicación 1, caracterizada porque el principio activo está presente entre el 5 y el 95% en forma de base y entre el 5 y el 95% en forma de sal.

3. Forma galénica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el principio activo está presente entre el 5 y el 40% en forma de base y entre el 60 y el 95% en forma de sal.

4. Forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el grado de alcohol de la disolución hidroalcohólica está comprendido entre 15 y 95.

5. Forma galénica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el grado de alcohol de la disolución hidroalcohólica está comprendido entre 20 y 70.

6. Forma galénica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la disolución hidroalcohólica comprende entre el 15 y el 85% de alcohol y entre el 15 y el 85% de agua en masa.

7. Forma galénica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el al menos un principio activo está presente en forma de base y en forma de succinato, de clorhidrato o de sulfato de dicho principio activo.

8. Forma galénica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el al menos un principio activo es sumatriptán.

9. Forma galénica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la disolución hidroalcohólica comprende al menos etanol.

10. Forma galénica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la disolución hidroalcohólica comprende un agente corrector del pH.

11. Forma galénica según la reivindicación 10, caracterizada porque el agente corrector del pH se elige de los carbonatos y bicarbonatos de sodio, los fosfatos monosódico o disódico, trietanolamina, sosa, potasa y/o agentes de ácido clorhídrico, sulfúrico, succínico, butírico, fosfórico, cítrico, málico y/o láctico.

12. Forma galénica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el pH está comprendido entre 4,0 y 9,0.

13. Forma galénica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el volumen de disolución hidroalcohólica es inferior a 5 ml.

14. Procedimiento de obtención de una forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- introducir en alcohol al menos un principio activo de la familia de los triptanos en forma de base,

- agitar la preparación hasta la completa disolución de dicho principio activo,

- añadir agua purificada a la preparación, después dicho principio activo en forma de sal,

- agitar la preparación hasta la completa disolución, y

- añadir agua si es necesario para completar hasta el volumen deseado.

15. Procedimiento de obtención según la reivindicación 14, caracterizado porque comprende las siguientes

etapas:

- introducir en alcohol con agitación sumatriptán en base,

- agitar la preparación, preferiblemente durante de 10 a 60 minutos, hasta la completa disolución de dicho principio activo,

- añadir agua purificada a la preparación, después succinato de sumatriptán,

- agitar la preparación, preferiblemente durante de 10 a 60 minutos, hasta la completa disolución,

- añadir agua si es necesario para completar hasta el volumen deseado,

- añadir agentes correctores del pH para obtener un pH fisiológicamente compatible comprendido entre 4,0 y 9,0,

- filtrar la preparación, y

- distribuir el soluto obtenido en recipientes adaptados de menos de 5 ml de volumen.

16. Uso de la forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 13, para la realización de un medicamento destinado al tratamiento de crisis y emergencias migrañosas.