

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 827**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07848363 .3**
96 Fecha de presentación: **21.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2081547**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.07.2009**

54 Título: **Forma galénica para la administración por vía transmucosa de principios activos**

30 Prioridad:
22.09.2006 FR 0653899

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.08.2012

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/Representante:
Lazcano Gainza, Jesús

ES 2 386 827 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 por vía transmucosa de principios activos

5 La presente invención se refiere a una forma galénica para la administración sistémica instantánea por vía transmucosa de al menos un principio activo. La invención también se refiere a sus usos.

Actualmente existe un gran número de principios activos farmacéuticos destinados a autoadministrarse por el propio paciente. El documento WO 00/41692 describe composiciones de este tipo.

10

Esta autoadministración se realiza generalmente por la vía digestiva.

Ahora bien, cuando se introducen en el tubo digestivo y el estómago, los principios activos experimentan el efecto denominado de primer paso digestivo, alteraciones y pérdidas asociadas al medio estomacal o a las variaciones de las fisiologías intestinales. 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.

15

La dosis de principios activos 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.

20

Por tanto, a modo de ejemplo, administradas por vía digestiva, determinadas hormonas se destruyen en más del 80%. Otras sustancias tales como el sumatriptán tienen una biodisponibilidad residual reducida a menos del 14% de la dosis administrada. También pueden mencionarse los opioides analgésicos que tienen una biodisponibilidad que varía entre el 10 y el 40%.

25

Además estos principios activos presentan generalmente tiempos de semivida muy cortos, inferiores a los tiempos de obtención de los picos plasmáticos.

30

También se conoce que el comienzo de la eficacia terapéutica para el paciente interviene como muy pronto 45 min. tras la toma, correspondiente al retraso de absorción digestiva, de metabolización y de difusión vascular, y después tisular y finalmente intracelular.

35

De hecho, aparecen dos problemas principales.

El primer problema es que debe administrarse una dosis suficiente al paciente teniendo en cuenta la dilución y la dispersión en el organismo, para que la parte significativamente activa que llega a la zona afectada sea eficaz.

40

El segundo es el tiempo de latencia debido a la metabolización y a la difusión en el organismo antes de que la molécula actúe y de que el paciente sienta los beneficios.

45

Se conoce otra vía de administración, la vía per/sublingual, que permite administrar medicamentos mediante franqueamiento pasivo de las mucosas sublinguales, yugales, gingivales, linguales, palatinas o faríngeas, y después el paso a las venas sublinguales y la distribución a la circulación general, cortocircuitando así el paso digestivo y el metabolismo hepático.

50

No obstante, las formulaciones sublinguales existentes no son satisfactorias, concretamente debido al hecho de que la mayor parte de los medicamentos son inestables y están constituidos por moléculas insolubles por naturaleza en los líquidos biológicos tales como la saliva. Con frecuencia son complejas y una gran parte de las moléculas permanece generalmente en forma cristalina, haciendo así imposible la absorción y por tanto el paso a la circulación general.

55

Sigue existiendo por tanto una necesidad de una formulación galénica que permita administrar una cantidad inmediatamente biodisponible de principio activo, de manera que puedan tratarse de manera muy rápida y eficaz síntomas de dolor o trastornos incapacitantes.

60

Esto es a lo que responde la presente invención proponiendo una forma galénica para la administración por vía transmucosa de al menos un principio activo en estado de disolución estable y completa, tal como se describe en la reivindicación 1.

65

Por vía transmucosa se entiende cualquier franqueamiento pasivo por parte de una molécula lipófila o anfífila a través de las mucosas linguales, sublinguales, gingivales, palatinas, yugales o cualquier otra mucosa constitutiva de la cavidad bucal y de la orofaringe.

65

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 evita cualquier eventualidad

de una recristalización inoportuna.

Los principios activos susceptibles de formularse según la invención son moléculas solubles en mezclas hidroalcohólicas. Son preferiblemente de naturaleza lipófila o anfífila y de bajo peso molecular, inferior a 10.000 Da.

De manera preferible, la forma galénica según la invención se presenta en forma de una disolución hidroalcohólica que comprende entre el 20 y el 95% de alcohol en masa y un contenido en agua comprendido entre el 5 y el 80%. El paso a la circulación sistémica del o de los principios activos formulados según la invención se realiza por tanto en disolución hidroalcohólica con un grado variable de alcohol, preferiblemente comprendido entre 20 y 95°.

Según una característica principal de la invención, el alcohol, presente en al menos el 20% en masa, no desempeña únicamente el papel de disolvente, sino también el de promotor de una absorción per-mucosa acelerada, cuya velocidad aumenta en función del aumento 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.

La disolución hidroalcohólica según la invención puede comprender un tensioactivo tal como Cremophor o un polisorbato, un aroma o un edulcorante para endulzar la sensación gustativa, pero sólo si esto resulta indispensable ya que cualquier adición de excipiente(s) corta la proporción de la dosis absorbida al mismo tiempo que reduce la velocidad de absorción per-mucosa del o de los principios activos considerados.

Según un modo de realización particular, cuando los principios activos que van a administrarse contienen una función ácida carbonilo, la forma galénica según la invención también puede comprender un agente corrector del pH y/o un agente secuestrante. En efecto, los principios activos que contienen una función ácida carbonilo pueden reaccionar con los alcoholes primarios y los alcoholes secundarios para formar un éster. Esta reacción conduce a la reducción del contenido en principio activo y a la aparición de impurezas, lo que es incompatible con la preparación de un medicamento. La adición de al menos un agente corrector del pH limita la concentración de ión ácido H⁺ induciendo la reacción de esterificación, y la adición de al menos un agente secuestrante limita la concentración de iones metálicos que catalizan esta reacción, lo que permite inhibir la formación de ésteres de los principios activos que contienen iones carbonilo.

Preferiblemente, el agente corrector del pH se elige de los carbonatos y bicarbonatos de sodio, los fosfatos de monosodio o de disodio, la trietanolamina, la sosa (NaOH) y la potasa (KOH). El agente secuestrante se elige del ácido etilen-diamina-tetraacético (EDTA), el etilen-diamina-tetraacetato de calcio y disodio (E385), la glucono-delta-lactona (E575), el gluconato de sodio (E576), el gluconato de potasio (E577) y el tripolifosfato de sodio.

La forma galénica según la invención permite a los principios activos franquear de manera pasiva las mucosas de la orofaringe en un plazo inferior a 20 segundos tras la administración. Este retraso de absorción muy rápida permite prevenir cualquier estancación de la disolución y del o de los principios activos en la atmósfera bucal así como su mezcla inoportuna 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 retraso corto también permite prevenir cualquier deglución refleja de la disolución y del o de los principios activos que contiene. El paso transmucoso de un principio activo presente en estado de disolución según la invención en el lado de la membrana epitelial externa, constituida por estructuras fosfo-lipídicas que absorben de manera pasiva las moléculas lipófilas por afinidad electiva, se basa en una solicitud osmótica hacia el otro lado de dicha membrana, en la que participan en conjunto la concentración de principio activo disuelto y la de la disolución alcohólica considerada. La solicitud osmótica es tanto más vigorosa y potente cuando menor es el peso molecular de la molécula lipófila en estado de disolución y cuanto mayor es el grado de alcohol que sirve de promotor de absorción.

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

Debido a este caudal circulatorio localmente elevado, 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, la totalidad del alcohol y del principio activo que se encuentra disuelto en el mismo según la invención, pasa a través de la mucosa.

El uso de la forma galénica según la invención permite administrar una dosis de principio activo que se absorbe inmediatamente en cuanto se deposita en contacto con la mucosa, para distribuirse instantáneamente por vía vascular al conjunto del organismo, sin ningún retraso para su acción farmacológica y sin experimentar los efectos

principales de los pasos digestivos y hepáticos.

5 La disolución hidroalcohólica con un contenido en etanol de al menos el 20% en masa según la invención, también presenta la ventaja de solubilizar principios activos aunque sean poco solubles, y de proteger la formulación farmacéutica frente a una contaminación microbiológica sin tener que introducir agente(s) de conservación antimicrobiano(s).

10 Permite la administración sistémica instantánea a dosis reducidas y útiles de sustancias farmacológicas tales como por ejemplo hormonas, agentes antihormonales y cualquier sustancia activa sobre las glándulas endocrinas, agentes hipocolesterolémicos, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes antiagregantes vasculares, moléculas para tratar la menopausia, la andropausia o la esterilidad, anticonceptivos instantáneos, analgésicos, antiinflamatorios, sustancias anticancerosas; inmunosupresores, agentes antimigrañosos, agentes antieméticos, agentes antidiarreicos, agentes antiespasmódicos, agentes antialérgicos, agentes antiarrítmicos, erectógenos, ansiolíticos, agentes antidiabéticos, agentes antihipertensores, agentes antiasmáticos, agentes antiparkinsonianos y/o antihistamínicos.

20 En particular, la forma galénica puede usarse para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de las crisis migrañosas, de los síndromes diarreicos, de las crisis alérgicas, de los vómitos, de la sintomatología de las náuseas, de las arritmias supraventriculares y ventriculares, del síndrome de Raynaud, de los trastornos de la erección, de las depresiones, de los trastornos de pánico, de los trastornos obsesivo-compulsivos (TOC), de las ansiedades de tipo fobias sociales, de los trastornos del sueño o de la vigilia, de la diabetes, de las afecciones pulmonares y de las crisis de asma, de las insuficiencias hormonales cíclicas y dismenorréicas, de las crisis de dolor inflamatorio incapacitante, de la enfermedad de Parkinson, o de las afecciones neurodegenerativas.

25 Ventajosamente, la presente invención ofrece una gran simplicidad de realización y una muy buena estabilidad galénica: la regulación específica para cada molécula de la disolución agua/etanol garantiza la solubilización del principio activo al tiempo que suprime la mayor parte de los excipientes usados en las formas farmacéuticas habituales y las formas sublinguales tradicionales. Permite por tanto a la vez reducir los costes de fabricación y disminuir los riesgos de intolerancia y las posibles interacciones entre principio(s) activo(s) y excipientes. De manera singular, los retrasos de acción son muy cortos, en particular en comparación con las lentitudes de las absorciones de los medicamentos por vía digestiva. La administración farmacológica casi instantánea permite a un paciente administrarse a sí mismo un producto para obtener un efecto casi equivalente a la eficacia de una inyección intravenosa ultrarrápida en la circulación.

35 Además, dado que el principio activo no encuentra ningún obstáculo significativo para su asimilación y su distribución instantánea en el organismo, la dosis de base administrada es muy baja, lo más próxima a la dosis útil para ejercer la actividad farmacológica requerida. Esta dosis es preferiblemente inferior a 300 mg de principio activo.

40 Por otro lado, dado que la mucosa orofaríngea dispone de una superficie total de absorción extremadamente grande, multiplicada por su carácter de tejido veloso plegado, la administración de la forma galénica según la invención carece de cualquier riesgo de deglución inoportuna o de vía errónea. En efecto, permite un paso permucoso extremadamente rápido que evita cualquier disolución salivar o deglución de los principios activos administrados, con la ventaja de no desestabilizar las mucosas, con derivados tensioactivos por ejemplo, como es el caso de las formulaciones existentes.

45 Asimismo, los efectos del alcohol son insignificantes. A modo de ejemplo, de 2 a 4 ml de etanol a 40°C sólo producirían una alcoholemia circulante inferior a 8 ó 16 mg por litro de sangre, es decir, por ejemplo, de 31,25 a 62,5 veces por debajo de las tolerancias legales francesas de 0,5 g de alcohol por litro de sangre.

50 Según un aspecto de la invención, la forma galénica necesita un acondicionamiento industrial específico, con el fin de evitar la degradación del o de los principios activos al contacto con el aire.

55 Un modo de realización particular consiste en usar un acondicionamiento metaloplástico flexible opaco llenado bajo atmósfera de nitrógeno, para la protección de la estabilidad de la composición y la impermeabilidad al oxígeno y a las radiaciones. Este acondicionamiento garantiza la estabilidad en el tiempo de los principios activos disueltos en disolución hidroalcohólica según la invención.

60 Para la comodidad de uso por el paciente, para un transporte facilitado, puede recurrirse preferiblemente a envases de tipo "stick" ("barra") en forma de estuches estancos específicos de una única dosis o de múltiples dosis de una capacidad máxima de 5 ml que es el volumen de administración. Aún más preferiblemente, la forma galénica según la invención se acondiciona en barras de una única dosis de 0,25 a 5 ml, susceptibles de proporcionar una dosis adecuada de principio activo.

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

Otras características y ventajas se desprenderán de los siguientes ejemplos de la invención.

I. Ejemplo de aplicación de sumatriptán

5 El sumatriptán es el principal agente antimigrañoso y de referencia en el mercado. No obstante, esta molécula de la familia de los agonistas de la serotonina, cuando se administra por vía enteral, presenta un retraso de acción de aproximadamente dos horas, desmesurado con respecto a la expectativa de cualquier paciente que está sufriendo, y una biodisponibilidad mínima.

10 Es posible usar la forma galénica según la invención para la administración de sumatriptán. Una administración de este tipo permite producir una eficacia a nivel cerebral en un retraso de solamente algunos minutos para una dosificación comprendida por ejemplo entre 5 y 10 mg de sumatriptán base.

Pueden mencionarse dos ejemplos de formulación de sumatriptán según la invención.

15 1 - Ejemplo de formulación de 1 ml para 5 mg de sumatriptán:

- agua destilada: 0,65 ml
- etanol, alcohol absoluto: 0,35 ml
- sumatriptán base: 5,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp. 0,3 mg

20 2 - Ejemplo de formulación de 2 ml para 10 mg de sumatriptán:

- agua destilada: 1,30 ml
- etanol, alcohol absoluto: 0,70 ml
- sumatriptán base: 10,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp. 0,5 mg

3 - Ejemplo de formulación de 0,75 ml para 6 mg de sumatriptán:

- agua destilada: 0,45 ml
- etanol, alcohol absoluto: 0,30 ml
- sumatriptán base: 6,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp. 0,5 mg

25 Las formulaciones según la invención muestran una buena estabilidad en el tiempo.

La siguiente tabla presenta resultados de estudios de estabilidad a 3 meses, realizados con el ejemplo de formulación 3:

	Normas	D = 0	D = 3 meses
<u>CARACTERÍSTICAS</u>			
• Aspecto	líquido	conforme	conforme
• Color	marrón claro	conforme	conforme
• Olor	vainilla-caramelo	conforme	conforme
<u>ENSAYOS:</u>			
<u>Pureza (HPLC)</u>			
• Impureza A	≤0,60%	0,10%	0,12%
• Impureza H	≤0,30%	<0,10%	<0,10%
• Impurezas desconocidas	≤0,20%	<0,10%	<0,10%
• Impureza D	≤0,50%	ND	ND
• Impurezas desconocidas	≤0,20%	ND	ND
<u>Dosificación de alcohol etílico (CPG)</u>	40,0%	40,7%	39,0%
<u>DOSIFICACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO</u>			
<u>Contenido en sumatriptán (HPLC 2)</u>	de 5,70 a 6,30 mg/dosis	5,87	5,93
<u>CONTAMINACIÓN MICROBIANA</u>			
• Bacterias	≤1000/ml	<10/ml	
• Levaduras y hongos	≤100/ml	<10/ml	
• <i>Escherichia coli</i>	ausencia en 1 g	ausencia en 1 g	

30

II. Ejemplo de aplicación de loperamida

La loperamida es un agente antidiarreico, antiespasmódico y analgésico digestivo sintético de tipo opioide.

5 Esta molécula se administra generalmente a 2 mg y se presenta en forma de cápsula o disolución oral.

Ahora bien, cuando se administra por vía digestiva, la loperamida experimenta un primer paso digestivo que sólo deja disponible el 40% de la dosis administrada, y después experimenta una metabolización hepática importante. El pico plasmático sólo se alcanza al cabo de dos horas y la parte de la dosis realmente biodisponible no es superior a 0,25 mg de los 2 mg administrados.

Es posible usar la forma galénica según la invención para la administración de loperamida. Una administración de este tipo permite ofrecer un alivio casi inmediato al paciente cuyos síndromes dolorosos y diarreicos se reducen significativamente.

15 Pueden mencionarse dos ejemplos de formulación de loperamida según la invención.

1 - Ejemplo de formulación de 0,5 ml para 0,25 mg de loperamida:

- agua destilada:	0,35 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,15 ml
- loperamida base:	0,25 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,20 mg

20 2 - Ejemplo de formulación de 1 ml para 0,50 mg de loperamida:

- agua destilada:	0,70 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,30 ml
- loperamida base:	0,50 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,30 mg

III. Ejemplo de aplicación a los agentes antialérgicos antihistamínicos: loratadina y cetirizina

25 Los agentes antialérgicos antihistamínicos son medicamentos cuyo objetivo es mejorar la comodidad de los sujetos alérgicos. Actúan específicamente en una molécula que interviene de manera preponderante en los mecanismos de inflamación y de alergia: la histamina.

30 Entre los agentes antialérgicos antihistamínicos no sedantes habitualmente usados pueden mencionarse loratadina y cetirizina. Ahora bien, para la administración de 10 mg de estas moléculas por vía digestiva, los picos plasmáticos sólo se alcanzan al cabo de una hora, lo que no constituye un tratamiento apropiado de la crisis alérgica.

35 Es posible usar la forma galénica según la invención para la administración de loratadina o de cetirizina. Una administración de este tipo permite reducir eficazmente la intensidad de las crisis en un tiempo bastante corto, inferior a 15 minutos, que corresponde al paso vascular del principio activo y después a su distribución periférica a nivel tisular para bloquear los receptores histamino-dependientes.

40 Además, dado que la reacción alérgica va siempre acompañada por una hipervascularización local, la forma galénica según la invención permite un acceso facilitado de los principios activos a las zonas afectadas.

Pueden mencionarse tres ejemplos de formulación de cetirizina según la invención, y tres ejemplos de formulación de loratadina según la invención.

45 1 - Ejemplo de formulación de 0,5 ml para 1 mg de cetirizina:

- agua destilada:	0,365 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,135 ml
- cetirizina base:	1,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,2 mg

2 - Ejemplo de formulación de 1 ml para 3 mg de cetirizina:

- agua destilada:	0,675 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,325 ml
- cetirizina base:	3,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,40 mg

3 - Ejemplo de formulación de 1 ml para 5 mg de cetirizina:

5

- agua destilada:	0,575 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,425 ml
- cetirizina base:	5,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,6 mg

4 - Ejemplo de formulación de 0,5 ml para 1 mg de loratadina:

- agua destilada:	0,365 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,135 ml
- loratadina base:	1,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,2 mg

10 5 - Ejemplo de formulación de 1 ml para 3 mg de loratadina:

- agua destilada:	0,675 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,325 ml
- loratadina base:	3,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,4 mg

6 - Ejemplo de formulación de 1,5 ml para 5 mg de loratadina:

- agua destilada:	1,075 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,425 ml
- loratadina base:	5,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,6 mg

15

IV. Ejemplo de aplicación a los agentes antieméticos: metopimazina y domperidona

Los agentes antieméticos, tales como metopimazina o domperidona, son medicamentos habitualmente usados para tratar las crisis de vómitos.

20

Generalmente se administran con dosificaciones comprendidas entre 10 y 15 mg, en formas de comprimidos, comprimidos liofilizados, jarabes o disoluciones orales.

25

Ahora bien, todas estas formas de administración presentan una inadecuación terapéutica, ya que las moléculas se expulsan con mucha frecuencia por los mismos vómitos que deben tratar, antes de tener algún efecto.

30

Es posible usar la forma galénica según la invención para la administración de metopimazina o de domperidona. Una administración de este tipo evita el problema de expulsión del principio activo por el vómito y permite un efecto terapéutico casi inmediato.

Puede mencionarse un ejemplo de formulación de metopimazina según la invención, y un ejemplo de formulación de domperidona según la invención.

35

1- Ejemplo de formulación de 1 ml para 2 mg de metopimazina:

- agua destilada:	0,675 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,325 ml
- metopimazina base:	2,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,2 mg

2 - Ejemplo de formulación de 1 ml para 2 mg de domperidona:

- agua destilada:	0,550 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,450 ml
- domperidona base:	2,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,20 mg

5 V. Ejemplo de aplicación a los agentes contra las náuseas: dimenhidrinato y difenhidramina

Entre los agentes contra las náuseas disponibles en el mercado, se conocen concretamente el dimenhidrinato y la difenhidramina.

10 Estas moléculas administradas por vía digestiva presentan una fuerte metabolización hepática y un retraso de acción retardado con respecto a la toma, con un mal rendimiento dosis/eficacia.

15 Es posible usar la forma galénica según la invención para la administración de dimenhidrinato o de difenhidramina. Una administración de este tipo permite una biodisponibilidad inmediata de bajas dosis activas y un alivio rápido de la sintomatología de las náuseas.

Puede mencionarse un ejemplo de formulación del dimenhidrinato según la invención, y un ejemplo de formulación de difenhidramina según la invención.

20 1 - Ejemplo de formulación de 1 ml para 5 mg de dimenhidrinato:

- agua destilada:	0,650 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,350 ml
- dimenhidrinato base:	5,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,3 mg

2 - Ejemplo de formulación de 1,5 ml para 8 mg de difenhidramina:

- agua destilada:	0,900 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,600 ml
- difenhidramina base:	8,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,6 mg

25 VI. Ejemplo de aplicación a los agentes antiarrítmicos

Actualmente existen dos agentes antiarrítmicos principales, la amiodarona y la flecainida.

30 La amiodarona se conoce para tratar y prevenir las arritmias supraventriculares y ventriculares ya sean taquicardias supraventriculares, fibrilaciones auriculares, taquicardias arrítmicas del síndrome de Wolff Parkinson White, arritmias ventriculares graves o incluso taquicardias ventriculares y fibrilaciones ventriculares. La amiodarona también está indicada en la reanimación cardiorrespiratoria en caso de parada cardíaca asociada a una fibrilación ventricular resistente a los choques eléctricos externos.

35 Esta antigua aplicación terapéutica es eficaz, pero produce efectos secundarios importantes e incapacitantes, asociados con el exceso de yodo ingerido y después liberado para obtener concentraciones terapéuticas.

40 En efecto, para que la amiodarona esté biodisponible, el organismo completo debe estar saturado con la misma con el fin de que posteriormente la libere de manera continua.

El tratamiento de urgencia es problemático ya que deben administrarse dosis elevadas, la acción farmacológica es muy lenta, y el uso está limitado a una administración en medio hospitalario para poder vigilar los efectos secundarios asociados con la toma.

45 Es posible usar la forma galénica según la invención para la administración de la amiodarona. Una administración de este tipo permite proporcionar una dosis activa absorbida inmediatamente por el endocardio, zona tisular y orgánica del corazón, que acapara de manera privilegiada la amiodarona mediante el mecanismo denominado de endocitosis únicamente en contacto con la sangre circulante portadora de amiodarona, para una cantidad limitada circulante en la red vascular.

50 La razón dosis/efecto es muy buena y puede permitir un tratamiento facilitado y rápido de las crisis sin

hospitalización.

La invención ofrece por tanto la posibilidad de administrar dosis menores, modulables en el tiempo, adaptadas al estado patológico y al nivel de respuesta terapéutica de cada paciente.

5 Puede mencionarse un ejemplo de formulación de la amiodarona según la invención.

Ejemplo de formulación de 2 ml para 25 mg de amiodarona:

- agua destilada:	1 ml
- etanol, alcohol absoluto:	1 ml
- amiodarona base:	25,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o	0,6 mg
aroma csp.	

10 VII. Ejemplo de aplicación a las hormonas

Todas las hormonas administradas por vía digestiva experimentan degradaciones en el tubo digestivo y después un hipermetabolismo hepático de primer paso que a la vez degrada sus estructuras estereoquímicas y fabrica metabolitos que pueden generar efectos secundarios. Por tanto, con frecuencia su biodisponibilidad residual es muy baja.

15 Es posible usar la forma galénica según la invención para la administración de hormonas. Una administración de este tipo permite una administración y una fijación sin retraso a los receptores hormonales tisulares, para obtener una actividad farmacológica eficaz con una gran disminución de los efectos secundarios.

Entre las diferentes hormonas usadas en hormonoterapias, puede mencionarse la DHEA (dehidroepiandrosterona). Esta hormona se fabrica por el organismo para servir de precursor a los estrógenos y a los andrógenos. Su tasa de fabricación disminuye en gran medida con la edad.

25 Cuando se administra por vía digestiva, la DHEA experimenta un metabolismo hepático considerable que produce metabolitos generadores de efectos secundarios androgénicos e incluso cancerígenos.

30 La presente invención permite una administración de la dosis necesaria de DHEA para compensar el déficit hormonal asociado con la edad, sin riesgo de efectos secundarios. Puede mencionarse un ejemplo de formulaciones de DHEA según la invención.

Ejemplo de formulación de 2 ml para 10 mg de DHEA:

- agua destilada:	1,2 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,8 ml
- DHEA base:	10,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o	0,6 mg
aroma csp.	

35 Entre las hormonas conocidas, también puede mencionarse el estradiol, hormona estrogénica, actualmente administrada por vía permucosa nasal, con una biodisponibilidad media reducida, inferior al 25% de la dosis administrada.

40 Es posible usar la forma galénica según la invención, con distribución vascular y tisular rápida, para administrar estradiol. Ventajosamente, una administración de este tipo permite compensar los trastornos algunas veces incapacitantes y que se producen de manera violenta, asociados con periodos de déficit de la tasa de estrógenos.

Ejemplo de formulación de 0,5 ml para 100 µg de estradiol:

45	- agua destilada:	0,3 ml
	- etanol, alcohol absoluto:	0,2 ml
	- estradiol base:	100 µg
	- edulcorante, sacarinato de sodio y/o	0,1 mg
	aroma csp.	

VIII. Ejemplo de aplicación a los agentes antiinflamatorios, analgésicos

50 Entre los agentes antiinflamatorios analgésicos habitualmente usados se conocen concretamente el ibuprofeno, el ketoprofeno y el diclofenaco.

Estas moléculas, cuando se administran por vía digestiva, tienen un retraso de acción superior a una hora y media.

5 Es posible usar la forma galénica según la invención para la administración de estos agentes antiinflamatorios analgésicos. Una administración de este tipo permite aliviar muy rápidamente diversos dolores ya sean articulares, por traumatismo o incluso migrañosos.

Puede mencionarse un ejemplo de formulación de diclofenaco según la invención.

10 Ejemplo de formulación de 1 ml para 10 mg de diclofenaco:

- agua destilada:	0,55 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,45 ml
- diclofenaco base:	10,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,5 mg

IX. Ejemplo de aplicación a los erectógenos

15 Tres productos dominan el mercado de los erectógenos: el sildenafil, el vardenafil y el tadalafil.

Estas moléculas presentan una biodisponibilidad por vía oral mínima debido a un primer paso hepático muy importante. El efecto farmacológico y el pico plasmático de estas moléculas requieren un retraso de 30 a 120 minutos, lo que implica una toma anticipada con respecto al momento en el que se prevé el efecto erectógeno.

20 Es posible usar la forma galénica según la invención para la administración de estos erectógenos. Una administración de este tipo permite una biodisponibilidad inmediata del principio activo y por tanto un efecto erectógeno muy rápido del orden de algunos minutos.

25 Pueden mencionarse dos ejemplos de formulación de sildenafil según la invención, y dos ejemplos de formulación de tadalafil según la invención.

1 - Ejemplo de formulación de 1 ml para 10 mg de sildenafil:

- agua destilada:	0,55 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,45 ml
- sildenafil base:	10,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,5 mg

30 2 - Ejemplo de formulación de 1,5 ml para 20 mg de sildenafil:

- agua destilada:	0,825 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,675 ml
- sildenafil base:	20,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,6 mg

3 - Ejemplo de formulación de 0,5 ml para 2 mg de tadalafil:

- agua destilada:	0,375 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,225 ml
- tadalafil base:	2,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,2 mg

35 4 - Ejemplo de formulación de 1 ml para 5 mg de tadalafil:

- agua destilada:	0,55 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,45 ml
- tadalafil base:	5,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,4 mg

X. Ejemplo de aplicación a los agentes antiasmáticos

40 Los tratamientos actuales para el asma mediante terapias de aerosol son eficaces para garantizar el mantenimiento

de una broncodilatación media equilibrada, pero en el caso de un broncoespasmo masivo y de instalación rápida, resultan totalmente ineficaces.

5 En efecto, más de la mitad de los agentes antiasmáticos, tales como salbutamol, salmeterol, (R) levosalbutamol, etc., administrados en aerosoles inhalados no superan el cruce orofaríngeo o se absorben por el esófago. Además, en el caso de una crisis de asma, el bloqueo inspiratorio y el nivel periférico del broncoespasmo hacen que los tratamientos inhalados no funcionen. Una crisis de asma violenta y masiva necesita por tanto una intervención de urgencia y una inyección de agentes antiasmáticos por vía subcutánea.

10 Es posible usar la forma galénica según la invención para la administración de agentes antiasmáticos. Una administración de este tipo permite al paciente ser autónomo para enfrentarse a la urgencia y eliminar rápidamente la crisis por sus propios medios, por una vía fácil y rápida que sólo requiere un gesto sencillo.

15 Las moléculas administradas según la invención alcanzan inmediatamente la parte derecha del corazón para distribuirse inmediatamente por las arterias pulmonares al conjunto de los tejidos de los bronquios induciendo una eliminación instantánea del broncoespasmo.

Pueden mencionarse dos ejemplos de formulación de salbutamol según la invención.

20 1- Ejemplo de formulación de 0,5 ml para 0,25 mg de salbutamol:

- agua destilada:	0,275 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,225 ml
- salbutamol base:	0,25 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,10 mg
- ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, csp. para ajustar el pH entre 2 y 5	

2 - Ejemplo de formulación de 1 ml para 0,5 mg de salbutamol:

- agua destilada:	0,575 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,425 ml
- salbutamol base:	0,50 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,3 mg
- ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, csp. para ajustar el pH entre 2 y 5	

25 Pueden mencionarse dos ejemplos de formulación de (R) levosalbutamol según la invención.

1 - Ejemplo de formulación de 0,5 ml para 0,25 mg de (R) levosalbutamol:

- agua destilada:	csp. 0,5 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,15 ml
- (R) Levosalbutamol base:	0,1 g
- ácido clorhídrico, csp. para ajustar el pH entre 2 y 5	

30 2 - Ejemplo de formulación de 0,5 ml para 0,5 mg de (R) levosalbutamol:

- agua destilada:	csp. 0,5 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,15 ml
- (R) Levosalbutamol base:	0,5 mg
- ácido sulfúrico, csp. para ajustar el pH entre 2 y 5	
- aroma csp.	

XI. Ejemplo de aplicación a los agentes antiparkinsonianos: apomorfina y selegilina

35 La enfermedad de Parkinson es una enfermedad del sistema nervioso extrapiramidal que se caracteriza por la tríada "temblores, rigidez, acinesia".

40 El tratamiento es generalmente L-DOPA asociado con un inhibidor de la descarboxilasa. Este tratamiento da lugar a estados de inactividad farmacológica, denominados efectos "On/Off" ("actividad/inactividad"). Durante estos efectos, el paciente se encuentra en situación de reaparición de su discinesia con una pérdida significativa de autonomía.

Actualmente existe un medio de romper estos episodios mediante inyección subcutánea de clorhidrato de apomorfina con un retraso de acción de entre 2 y 10 minutos y un periodo de acción de entre 45 y 90 minutos.

5 Por vía oral, la apomorfina se metaboliza casi totalmente por el hígado, con una biodisponibilidad de entre el 1 y el 2% de la dosis, siendo todos los metabolitos inactivos.

10 Es posible usar la forma galénica según la invención para la administración de apomorfina. Una administración de este tipo permite al paciente con Parkinson romper sus estados "On/Off", con autonomía, con un retraso de acción al menos tan corto como la toma subcutánea.

10 Por otro lado, para luchar contra los síntomas de la enfermedad de Parkinson; también existe la selegilina usada en monoterapia o como mantenimiento de la terapia con L-DOPA. Esta molécula, agonista de la dopamina, presenta una biodisponibilidad absoluta muy breve y baja por vía oral.

15 El uso de la forma galénica según la invención para la administración de selegilina permite una absorción instantánea con una actividad farmacológica casi inmediata y completa.

20 Pueden mencionarse dos ejemplos de formulación de apomorfina según la invención, y dos ejemplos de formulación de selegilina según la invención.

1 - Ejemplo de formulación de 0,5 ml para 3 mg de apomorfina:

- agua destilada:	0,275 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,225 ml
- apomorfina base:	3,0 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,2 mg

25 2 - Ejemplo de formulación de 1 ml para 5 mg de apomorfina:

- agua destilada:	0,550 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,450 ml
- apomorfina base:	5,0 mg
- bisulfito de sodio	0,5 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,4 mg

3 - Ejemplo de formulación de 0,5 ml para 0,25 mg de selegilina

- agua destilada:	0,275 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,225 ml
- selegilina base:	0,25 mg
- bisulfito de sodio	0,2 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,2 mg

30 4 - Ejemplo de formulación de 1 ml para 0,5 mg de selegilina

- agua destilada:	0,275 ml
- etanol, alcohol absoluto:	0,225 ml
- selegilina base:	0,5 mg
- bisulfito de sodio	0,4 mg
- edulcorante, sacarinato de sodio y/o aroma csp.	0,2 mg

35 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 su uso como medicamento en la administración por vía transmucosa de al menos un principio activo, caracterizada porque comprende como principio activo sumatriptán, loperamida, cetirizina, loratadina, metopimazina, domperidona, dimenhidrinato, difenhidramina, amiodarona, flecainida, DHEA, estradiol, ibuprofeno, ketoprofeno, diclofenaco, sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo, salbutamol, salmeterol, (R) levosalbutamol, apomorfina o selegilina, estando dicho principio activo en estado de disolución estable y completa en una disolución hidroalcohólica a base de agua y de etanol, que comprende entre el 20% y el 95% de etanol y entre el 5% y el 80% de agua en masa, de manera que se permite una absorción rápida de dicho principio activo a través de las mucosas sublinguales, gingivales y/ o yugales.
2. Forma galénica según la reivindicación 1, en la que el al menos un principio activo tiene un peso molecular inferior a 10.000 Da.
3. Forma galénica según una de las reivindicaciones anteriores, que está acondicionada por medio de un recipiente flexible, que garantiza la estabilidad del o de los principios activos en su disolución en el tiempo.
4. Forma galénica según la reivindicación 3, en la que el recipiente se presenta en forma de un estuche estanco de una única dosis o de múltiples dosis con una capacidad máxima de 5 ml.
5. Forma galénica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente corrector del pH y/o agente secuestrante si dicho principio activo contiene una función carbonilo.
6. Uso de la forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 5, para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de las crisis migrañosas, de los síndromes diarreicos, de las crisis alérgicas, de los vómitos, de la sintomatología de las náuseas, de las arritmias supraventriculares y ventriculares, de los trastornos de la erección, de las afecciones pulmonares y de las crisis de asma, de las insuficiencias hormonales cíclicas y dismenorréicas, de las crisis de dolor inflamatorio incapacitante, de la enfermedad de Parkinson.