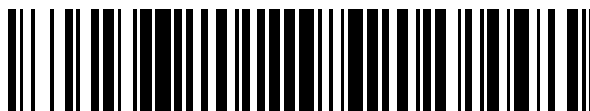


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 862**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61K 31/70** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2010 E 10743228 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2480197**

54 Título: **Formulaciones que comprenden compuestos de triptán**

30 Prioridad:

**05.01.2010 US 292206 P**

**05.01.2010 US 292213 P**

**25.09.2009 IN CH23372009**

**27.10.2009 IN CH26072009**

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

**14.12.2015**

73 Titular/es:

**DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (100.0%)**

**7-1-27 Ameerpet**

**Hyderabad 500 016, Andhra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**GANDHI, RAJESH;**

**MANIKONDA, SREEKANTH;**

**JANA, ARUN y**

**KUNTE, SAMEER, SHRINIVAS**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 553 862 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

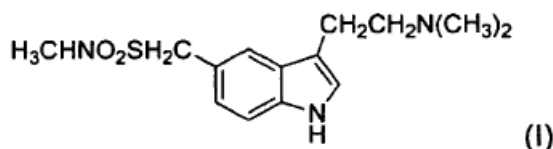
Formulaciones que comprenden compuestos de triptán

## Introducción

5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de sumatriptán o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un mejorador de permeación de la mucosa; su uso para tratar afecciones asociadas con dolor cefálico.

10 Las terapias actuales para el tratamiento de migrañas incluyen la administración de agonistas de los receptores de serotonina 5HT<sub>1B/1D</sub> colectivamente llamados como triptanes, que químicamente son fármacos basados en triptamina. Sumatriptán fue el primero de estos compuestos que se desarrolló, que ofrecía una mejor eficacia y tolerabilidad sobre compuestos derivados de ergot. El desarrollo de sumatriptán fue rápidamente seguido por una serie de triptanes de segunda generación incluyendo zolmitriptán, naratriptán, y rizatriptán. Recientes encuestas de pacientes con migraña (personas que sufren de migrañas más de dos veces al mes) sugieren que las formulaciones más lipofílicas de otros triptanes, administrados por vía oral, aún son preferentes respecto del spray nasal de sumatriptán (Imitrex®). Si bien estos triptanes alternativos tienen afinidades de unión ligeramente diferentes de los diversos receptores 5HT<sub>1B/1D</sub>, el factor de guía simple en el éxito con estas formulaciones parece ser la velocidad de acción.

15 Sumatriptán es un agonista del receptor 5-hidroxitriptamina ID (5-HT<sub>1D</sub>) selectivo útil para el tratamiento de migraña. Sumatriptán tiene un nombre químico 1-[3-(2-dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il]-N-metil-metanosulfonamida, que tiene la siguiente estructura (I). En términos generales, todos los triptanes son agonistas selectivos de los receptores 5HT útiles para el tratamiento de migraña.



20 La patente estadounidense No. 5.705.520 describe la sal de 3-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-1H-metanosulfonamida sulfato de sulfato (2: 1) y solvatos aceptables para uso farmacéutico del mismo y las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto. El compuesto es útil en el tratamiento de afecciones asociadas a dolor cefálico, en particular migraña. Las composiciones farmacéuticas son particularmente útiles como formulaciones intranasales.

25 La patente estadounidense No. 5.554.639 da a conocer 3-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-1H-indol-5-metanosulfonamida sal de sulfato (2:1) y solvatos aceptables para uso farmacéutico del mismo. El compuesto es para utilizar en la preparación de composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de afecciones asociadas a dolor cefálico, en particular, migraña, en el que una solución acuosa tiene un intervalo de pH de 5 a 7.

30 La Publicación de Solicitud de Patente estadounidense No. 2007/0298010 da a conocer composiciones que contienen alquilglicósido y métodos para aumentar la estabilidad, reducir la agregación e inmunogenicidad, aumentar la actividad biológica, y reducir o prevenir la formación fibrilar de un péptido, polipéptido o variante del mismo, por ejemplo insulina, péptido T, o análogos de los mismos.

35 La solicitud Internacional No, WO 2006/025882 describe una composición que incluye un agente tensioactivo, al menos un alquilglicósido y / o éster de alquil sacárido, y un fármaco. Las composiciones de tensioactivo cuando se mezclan con un medicamento son no tóxicas y no irritantes, mientras que estabilizan y aumentan la biodisponibilidad del fármaco. La invención también proporciona composiciones que mejoran la absorción de fármacos por vía oral, ocular, nasal, nasolagrimal, inhalación, pulmonar, cavidad oral (sublingual o bucal) o por vía de administración CSF de un paciente. Los medicamentos incluyen glucagón y exendina-4.

40 Las preparaciones farmacéuticas que contienen sumatriptán o sales de sumatriptán se describen en las Patentes Estadounidenses No. 4.816.470, 4.994.483, 5.037.845, 5.270.333, 5.288.498, 5.307.953, 5.393.773, 5.447.729, 5.554.639, 5.705.520, 5.863.559, 6.020.001, 6.255.502, 6.294.192, y 6.368.627, Publicaciones de Solicitudes de Patentes Estadounidense No. . 2003/0013753, 2003/0185761 y 2003/0190286, publicación de Solicitud Internacional No. WO 98/02186 y WO 01/39836, y la patente alemana número 4.314.976.

45 La memoria de Patente de Gran Bretaña No. 2162522 describe sales fisiológicamente aceptables de 3-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-1H-indol-5-metanosulfonamida (sumatriptán), que son sales de succinato, hemisuccinato, fumarato, benzoato, metanosulfonato, e hidrocloreuro.

La Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense No. 2006/002989 describe composiciones farmacéuticas que comprenden succinato de sumatriptán y caprato de sodio para aumentar la absorción de succinato de sumatriptán a través de las membranas biológicas. La invención también se refiere a métodos de fabricación de las composiciones

farmacéuticas y usos de las mismas.

5 Comercialmente, los productos nasales de sumatriptán comercializados bajo el nombre comercial Imitrex®, son suministrados como una spray nasal que contiene 5, 10 o 20 mg de sumatriptán en una solución tamponada acuosa de dosis unitaria de 100µl que contiene fosfato de potasio monobásico NF, fosfato de sodio dibásico anhidro USP, ácido sulfúrico NF, hidróxido de sodio NF, y purificada agua USP. El pH de la solución es de aproximadamente 5,5. La osmolalidad de la solución es 372 o 742 m-Osmol para los spray nasales de 5 y 20 mg.

El documento WO2010 / 062688 describe formas de dosificación oral para suministrar agentes anti-migraña, entre otras cosas. El documento WO 2006/025882 describe composiciones que incluyen un tensioactivo, al menos un alquilglicósido y / o éster de alquil sacárido y un fármaco.

10 Las formulaciones comercializadas existentes de triptanes tienen un inicio de acción de aproximadamente 30 minutos o menos. De ese modo es muy deseable desarrollar una formulación donde habría un inicio de acción más rápido que la formulación existente, después de la dosificación, por lo que habrá un alivio más rápido del dolor en la migraña.

15 Existe una necesidad sentida desde hace tiempo de desarrollar formulaciones de triptanes alternativos que tienen una mayor velocidad o inicio de la acción, así como una permeabilidad mejorada respecto de las formulaciones de triptanes anteriores y que cumplan con los requerimientos no satisfechos en el tratamiento de ataques de migraña.

### Compendio

20 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un ser humano que padece o es susceptible al dolor cefálico por administración intranasal, en el que dicha composición proporciona un valor  $T_{max}$  menor que 30 minutos tras dicha administración.

25 Preferentemente, un aspecto de la presente invención específicamente proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de citrato de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

### Descripción de los dibujos

La **Figura-1** muestra una comparación de los niveles plasmáticos promedio de todos los pacientes en diversos puntos de tiempo según lo indicado para la referencia del spray nasal y composición farmacéutica de sal de fosfato de sumatriptán descrita en el presente documento.

30 La **Figura-2** muestra una comparación de los niveles plasmáticos promedio de todos los pacientes en diversos puntos de tiempo según lo indicado para la referencia del spray nasal y composición farmacéutica de sal de citrato de Sumatriptán descrita en el presente documento.

35 La **Figura-3** muestra una comparación de los niveles plasmáticos promedio de todos los pacientes en diversos puntos de tiempo según lo indicado para la referencia del spray nasal y composición farmacéutica de sal de sulfato de Sumatriptán descrita en el presente documento.

La **Figura-4** s muestra una comparación de la concentración plasmática promedio de todos los pacientes en diversos puntos de tiempo según lo indicado para la referencia del spray nasal y la sal de sulfato de Sumatriptán (Sulfato) tras la administración intranasal de la formulación farmacéutica que comprende concentraciones de 0,1%, 0,15% y 2,0% de mejorador de permeación (PE) respectivamente.

### 40 Descripción detallada

Definiciones:

"Sal de sumatriptán" tiene por objeto incluir, pero no se limita a, cualquiera de las siguientes sales de sumatriptán: sal de sulfato, sal de citrato, sal de fosfato, sal de maleato, sal de formato y la sal de acetato.

45 Otros ejemplos de sales de sumatriptán son, pero no se limitan a, clorhidrato, bromhidrato, nitrato, mesilato, succinato y benzoato.

"Sal de sumatriptán" también pretende incluir la sal de sumatriptán definida más arriba formada ya sea en forma externa o in situ durante la preparación de la concentración, mediante la adición de ácido correspondiente.

50 "Sales o un derivado de ácido cítrico" indica una fuente de ácido cítrico que se puede seleccionar del grupo que contiene ácido cítrico anhidro, ácido cítrico monohidratado, dihidrato de citrato trisódico, citrato monosódico y soluciones de ácido cítrico.

"Formulación Comercial" significa "spray nasal Imitrex® (sumatriptán), 20 mg por 100 microlitros), fabricado por GlaxoSmithKline", "solvatos aceptables para uso fisiológico" incluye "los hidratos de los mismos" también.

"Cantidad suficiente" se puede definir como la cantidad mínima de disolvente requerido para disolver el ingrediente activo.

5 "Triptán" incluye sumatriptán, rizatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, almotriptán, frovatriptán y/o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, profármaco o sus mezclas.

10 "Área bajo la curva" o "AUC" es el área según lo medido bajo una curva de concentración plasmática del fármaco. A menudo, el AUC se especifica en términos del intervalo de tiempo a través del cual se está integrando la curva de concentración plasmática del fármaco, por ejemplo acabado AUC<sub>inicio-fin</sub>. Por lo tanto, AUC<sub>0-24</sub> se refiere a la AUC obtenida a partir de la integración de la curva de concentración en plasma durante un período de cero a 24 horas, donde cero representa convencionalmente el momento de la administración de la forma de fármaco o la dosis del mismo a un paciente.

15 AUC<sub>0-2</sub> se refiere a la AUC obtenida a partir de la integración de la curva de concentración en plasma durante un período de cero a 2 horas, donde cero representa convencionalmente el momento de la administración de la forma de fármaco o la dosis del mismo a un paciente. AUC<sub>0-6</sub> se refiere a la AUC obtenida a partir de la integración de la curva de concentración en plasma durante un período de cero a 6 horas, donde cero representa convencionalmente el momento de la administración de la forma de fármaco o la dosis del mismo a un paciente. AUC<sub>t</sub> se refiere al área bajo la curva de la concentración plasmática de la hora "0" a la última concentración detectable en el momento "t", calculado por la regla trapezoidal. AUC<sub>inf</sub> se refiere al valor AUC extrapolado hasta el infinito, calculado como la suma de AUC<sub>t</sub> y el área extrapolada hasta el infinito, calculada por la concentración en el tiempo t (C<sub>t</sub>) dividido por K<sub>ei</sub>. (Si el valor de t<sub>1/2</sub> no fue estimable para un sujeto, se utilizó el valor medio t<sub>1/2</sub> del tratamiento para calcular AUC<sub>inf</sub>). "Área bajo una curva de concentración en plasma -tiempo AUC<sub>inf</sub> media de dosis única" significa la AUC<sub>inf</sub> media obtenida en varios pacientes o por múltiples administraciones al mismo paciente en diferentes ocasiones con suficiente lavado entre dosificaciones para permitir que los niveles de fármaco se desplomen hasta los niveles de predosis después de una sola administración de una forma de dosificación para cada paciente. "AUC parcial" significa área bajo la curva especificada en términos del intervalo de tiempo a través del cual se está integrando la curva de concentración plasmática del fármaco, por ejemplo AUC<sub>0-Tmax</sub>

30 'C' significa la concentración de fármaco en el plasma sanguíneo o suero, de un sujeto, generalmente expresada como masa por unidad de volumen, típicamente nanogramos (ng) por mililitro. Por conveniencia, esta concentración puede ser referida aquí como "concentración plasmática del fármaco", "concentración en plasma del fármaco" o "concentración de plasma". Se hace referencia a la concentración de fármaco en plasma en cualquier momento después de la administración de drogas como el C<sub>tiempo</sub> como en C<sub>9h</sub> o C<sub>24h</sub>, etc. Una concentración plasmática máxima obtenida tras la administración de una forma de dosificación obtenida directamente de los datos experimentales sin interpolación se conoce como C<sub>max</sub>. La concentración media o promedio plasmática obtenida durante un período de interés se conoce como C<sub>promedio</sub> o C<sub>media</sub>. "Concentración plasmática máxima C<sub>max</sub> media de dosis única" significa la C<sub>max</sub> media obtenida en varios pacientes o múltiples administraciones al mismo paciente con lavado suficiente entre dosificaciones para permitir que los niveles de fármaco se desplomen hasta los niveles de pre-dosis, etc., después de una sola administración de una forma de dosificación para cada paciente.

40 "C<sub>max2</sub>" indica un segundo máximo de concentración de fármaco en el plasma sanguíneo o suero, de un sujeto, generalmente expresado como masa por unidad de volumen, típicamente nanogramos (ng) por mililitro que se produce en el momento después de la administración después de C<sub>max</sub>.

"C<sub>min</sub>" significa la concentración mínima de fármaco en el plasma sanguíneo o suero, de un sujeto, generalmente expresada como masa por unidad de volumen, típicamente nanogramos (ng) por mililitro que se produce entre C<sub>max</sub> y C<sub>max2</sub>.

45 "T<sub>min</sub>" es el tiempo después de la administración del fármaco cuando la concentración de fármaco tiene un valor de C<sub>min</sub>.

AUC<sub>Tmin-inf</sub> se refiere al área bajo la curva de la concentración plasmática desde "T<sub>min</sub>" hasta el infinito. Aquí AUC<sub>inf</sub> se refiere al valor AUC extrapolado hasta el infinito, calculado como la suma de AUC<sub>Tmin-t</sub> y el área extrapolada hasta el infinito, calculada por la concentración en el tiempo t (C<sub>t</sub>) dividido por K<sub>ei</sub>.

50 "Tiempo medio de dosis única hasta la concentración máxima en plasma T<sub>max</sub>' es el tiempo medio transcurrido desde la administración a un paciente de una forma de dosificación que comprende un fármaco hasta el momento en que se obtiene la C<sub>max</sub> para ese medicamento en varios pacientes o múltiples administraciones al mismo paciente con lavado suficiente entre dosificaciones para permitir que los niveles de fármaco se desplomen hasta los niveles antes de la dosis, etc., después de una sola administración de la forma de dosificación para cada paciente, y obtenido directamente de los datos experimentales sin interpolación.

55 "Curva de concentración plasmática del fármaco" o "curva de concentración plasmática de droga", o "curva de concentración plasmática" o "perfil de plasma" o "perfil de concentración de plasma" se refieren a la curva obtenida por el trazado de la concentración de fármaco en plasma o la concentración plasmática del fármaco, o la

concentración plasmática frente al tiempo. Por lo general, la convención es que el punto cero en la escala de tiempo (convencionalmente en el eje X) es el momento de la administración del fármaco o forma de dosificación que comprende el fármaco a un paciente.

5 El término 'excipiente farmacéuticamente aceptable' se utiliza para describir una sustancia que no tiene actividad farmacológica inherente y se utiliza como un ingrediente activo.

"Mejorador de permeación de la mucosa" indica cualquier mejorador de penetración que ayuda en la penetración del fármaco a través de membrana mucosa. Incluye, pero no se limita a, alquilglicósido o éster de alquil sacárido.

10 El término "sustancialmente equivalente a la administración subcutánea" significa que un experto en la técnica de la farmacología y / o farmacocinética reconocería la forma y perfil de tiempo de la curva de sangre / concentración con características de la administración subcutánea del fármaco

El término "aproximadamente" indica un intervalo de valor que va desde -10% del valor que modifica hasta + 10% del valor que modifica, con la condición de que la construcción de dicha reivindicación no se oponga a la aplicación de los valores equivalentes más amplios.

15 El término "alquilglicósido o éster de alquil sacárido" incluye, pero no se limita a, dodecil maltósido (1-O-n-dodecil-β-D-maltopiranosido), tridecil maltósido, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, y monotetradecanoato de sacarosa.

En general, los alquilglicósidos o éster de alquil sacáridos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: alquilglicósidos, tal como octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil-, tetradecil-, pentadecil-, hexadecil-, heptadecil- y octadecil- [alfa] - o [beta] -D-maltósido, glucósido o - sacróido (sintetizados según Koeltzow y Urfer; Anatrace Inc., Maumee, Ohio; Calbiochem, San Diego, Calif.; Fluka Chemie, Switzerland); alquil tiomaltósidos, tal como heptil, octil, dodecil-, tridecil-, y tetradecil-[beta]-D-tiomaltósido (sintetizados según Defaye, J. and Pederson, C, "Hydrogen Fluoride, Solvent and Reagent for Carbohydrate Conversion Technology" in *Carbohydrates as Organic Raw Materials*, 247- 265 (F. W. Lichtenthaler, ed.) VCH Publishers, Nueva York (1991); Ferenci, T., J. Bacteriol, 144:7-1 1 (1980)); alquil tioglucósidos, tal como heptil- o octil 1-tio[alfa]- o [beta]- D-glucopiranosido (Anatrace, Inc., Maumee, Ohio; véase Saito, S. and Tsuchiya, T. Chem. Pharm. Bull. 33:503-508 (1985)); alquil tiosacarosas (sintetizadas según, por ejemplo, Binder, T. P. and Robyt, J. F., Carbohydr. Res. 140:9-20 (1985)); alquil maltotriósidos (sintetizados según Koeltzow y Urfer); amidas de ácido carbónico alifático de cadena larga de éteres de [beta]-amino-alquil sacarosa; (sintetizados según la Patente de Austria 382.381 (1987); derivados de palatinosa e isomaltamina unidos por enlace amida a una cadena de alquilo (sintetizados según Kunz, M., "Sucrose-based Hydrophilic Building Blocks as Intermediates for the Synthesis of Surfactants and Polymers" in *Carbohydrates as Organic Raw Materials*, 127-153); derivados de isomaltamina unidos por urea a una cadena de alquilo (sintetizados según Kunz); ureídos de ácido carbónico alifáticos de cadena larga de éteres de [beta]-amino-alquil sacarosa (sintetizados según Gruber and Greber, páginas 95-116); y amidas de ácido carbónico alifático de cadena larga de ésteres de [beta]-amino-alquil sacarosa (sintetizados según la Patente de Austria No. 382.381 (1987), *Chemical Abstracts*, 108: 1 14719 (1988) y Gruber and Greber, páginas 95-116). Tensioactivos del alquilglicósido y/o tipos de éster de sacarosa tienen números de equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB), que pueden calcularse o determinarse en forma empírica (M. J. Schick, *Nonionic Surfactants*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, página 607, 1967). Los ejemplos de mejoradores de penetración apropiados también se divulgan en los documentos US20060046962, US20060045869, US20060045868, US20090163447, US20090047347, U S20080299079, US20080200418, US20060046969.

45 La absorción y permeación de un fármaco implica el paso del fármaco a través de membranas biológicas mediante el cual una célula, tejido u órgano toma el fármaco. La absorción / permeación también se conoce como la velocidad y grado en el que un fármaco sale de su sitio de administración. Las propiedades físico-químicas de las moléculas en la composición farmacéutica, así como las de las membranas afectan la absorción de fármacos a través de membranas.

50 Las membranas biológicas son láminas de tejido que incluyen pero no se limitan a membranas que proporcionan un revestimiento de superficie flexible para proteger o dividir órganos y estructuras en el cuerpo. Como se usa en este documento, una membrana biológica es una membrana epitelial. Las membranas epiteliales incluyen, pero no se limitan a revestimientos o recubrimientos de la capa externa de la piel y algunos órganos internos, por ejemplo, digestivo, respiratorio, reproductor y urinario. Las membranas epiteliales incluyen el revestimiento de cavidades del cuerpo.

Las membranas epiteliales incluyen, pero no se limitan a membranas oral, bucal, sublingual, gingival, palatal, nasal, nasofaríngeal, orofaríngeal, conjuntival, transdérmica, vaginal, y gastrointestinal. En una realización de la invención, la membrana epitelial es la membrana nasal.

55 Los mejoradores de absorción / permeación son agentes que aumentan la absorción del fármaco y la permeación a través de membranas biológicas. Los mejoradores de absorción / permeación para su uso en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen alquilglicósidos, pero no se limitan a. alquilglicósidos solamente; los mejoradores también pueden ser materiales tal como caprato de sodio, caprilato de sodio, laurato de sodio,

laurilsulfato de sodio, y combinaciones de los mismos.

El término "transmucosa" se refiere a un sistema de entrega a través de la mucosa, la mucosa puede ser de membrana oral, bucal, sublingual, gingival, palatal, nasal, nasofaríngeal, orofaríngeal, conjuntival, vaginal, y gastrointestinal.

- 5 Las cantidades terapéuticamente eficaces de ingrediente activo se pueden proporcionar en forma de una composición farmacéutica en la forma de suspensiones, emulsiones, soluciones, aerosoles, polvos, y similares. Todas estas formulaciones se incluyen en este documento sin limitación.

10 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un ser humano que padece o es susceptible al dolor cefálico por administración intranasal, en el que dicha composición proporciona un valor  $T_{max}$  menor que 30 minutos tras dicha administración.

15 Preferentemente, segúnl aspecto anterior, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de sulfato de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, segúnl aspecto anterior, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de citrato de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Preferentemente, segúnl aspecto anterior, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de fosfato de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Preferentemente, segúnl aspecto anterior, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de maleato de sumatriptán o sal de formato de sumatriptán o sal de acetato de sumatriptán, o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Segúnl aspecto anterior, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la composición se ajusta para que tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8.

30 Segúnl aspecto anterior, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la composición se ajusta para que tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5.

35 Segúnl aspecto anterior, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la composición se ajusta para que tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 7,1 a aproximadamente 9.

En el aspecto anterior, los valores  $C_{max}$  varían de aproximadamente 14 a aproximadamente 214 ng/ml.

40 Preferentemente, segúnl aspecto anterior, la presente invención específicamente proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de citrato de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la composición se ajusta para que tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8.

45 Preferentemente, segúnl aspecto anterior, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de citrato de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la composición se ajusta para que tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5.

50 Preferentemente, segúnl aspecto anterior, la presente invención específicamente proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de fosfato de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la composición se ajusta para que tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 8.

Preferentemente, segúnl aspecto anterior, la presente invención específicamente proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de sulfato de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la composición se ajusta para que tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 8.

Preferentemente, la composición anterior se ajusta hasta un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

En el aspecto anterior, dicho mejorador de permeación de la mucosa está presente en una concentración de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 3,0%.

- 5 Preferentemente, en el aspecto anterior, dicho mejorador de permeación de la mucosa está presente en una concentración de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5%.

Preferentemente, en el aspecto anterior, dicho mejorador de permeación de la mucosa está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0%.

- 10 Un aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, dodecil maltósido, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el aspecto anterior, dicha composición proporciona un valor  $T_{max}$  menor que 30 minutos tras dicha administración.

En el aspecto anterior, dicha composición proporciona un valor  $T_{max}$  menor que o igual a 15 minutos tras dicha administración.

- 15 Un aspecto de la presente invención proporciona formulaciones transmucosales que comprenden una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el aspecto anterior, dicha composición proporciona un valor  $T_{max}$  menor que 30 minutos tras dicha administración.

- 20 En el aspecto anterior, dicha composición proporciona un valor  $T_{max}$  menor que o igual a 15 minutos tras dicha administración.

Un aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para la administración por vía nasal.

En el aspecto anterior, dicha composición proporciona un valor  $T_{max}$  menor que 30 minutos tras dicha administración.

- 25 En el aspecto anterior, dicha composición proporciona un valor  $T_{max}$  menor que o igual a 15 minutos tras dicha administración.

En el aspecto anterior la sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, es preferentemente sal de sulfato, sal de citrato o sal de fosfato de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la concentración tras la administración nasal muestra uno o más de los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- 30
- valor  $T_{max}$  menor que o igual a aproximadamente 15 minutos, y/o
  - al menos una reducción de tres veces en los valores  $T_{max}$  en comparación con aquel de la formulación comercial, y/o
  - al menos un incremento de tres veces en el valor  $C_{max}$  en comparación con aquel de la formulación comercial, y/o
- 35
- al menos una reducción de una vez en el valor  $AUC_{0-T_{max}}$  en comparación con aquel de la formulación comercial, y/o
  - al menos un incremento de una vez en el valor  $AUC_{0-T_{max}}$  en comparación con aquel de la composición similar que comprende sal de sulfato, y/o
  - al menos un incremento de una vez en el valor  $AUC_{0-inf}$  en comparación con aquel de la formulación comercial, y/o
  - la relación de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-inf}$  es al menos aproximadamente 0,3.

- 40 En un aspecto la concentración que comprende sal de citrato de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en el que la concentración tras la administración nasal muestra el valor  $T_{max}$  menor que o igual a aproximadamente 15 minutos.

- 45 La presente invención puede utilizarse en conexión con un procedimiento para tratar ataques de migraña por administración nasal de la formulación que comprende una sal de sumatriptán o su solvato fisiológicamente aceptable del mismo y al menos aproximadamente 0,1 % de alquilglicósido.

En el aspecto anterior, el alquilglicósido se selecciona de dodecil maltósido, tridecil maltósido, tetradecil maltósido,

octil decil alfa o beta maltósido. Preferentemente, la sal de sumatriptán es sal de citrato.

Preferentemente, la sal de sumatriptán es sal de fosfato.

Preferentemente, la sal de sumatriptán es sal de sulfato.

5 La presente invención puede utilizarse en conexión con un procedimiento para tratar un ser humano que padece o es susceptible al dolor cefálico que comprende la administración de una composición que comprende una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el aspecto anterior, dicha composición proporciona un valor  $T_{max}$  menor que 30 minutos tras dicha administración.

10 En el aspecto anterior, dicha composición proporciona un valor  $T_{max}$  menor que o igual a 15 minutos tras dicha administración.

En el procedimiento anterior, la concentración se ajustó hasta un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, preferentemente aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5.

15 La presente invención además puede utilizarse en conexión con un procedimiento para tratar un ser humano que padece o es susceptible al dolor cefálico que comprende la administración de una composición que comprende sal de citrato de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el aspecto anterior, dicha composición proporciona un valor  $T_{max}$  menor que 30 minutos tras dicha administración.

En el aspecto anterior, dicha composición proporciona un valor  $T_{max}$  menor que o igual a 15 minutos tras dicha administración.

20 En el procedimiento anterior, la concentración se ajusta hasta un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, preferentemente aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5, aún más preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

25 En un aspecto, se proporcionan formulaciones transmucosales que comprenden una sal de sumatriptán o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica de sumatriptán que comprende sumatriptán o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, profármaco o mezclas de los mismos, y un alquilglicósido. Una realización también incluye los procesos para preparar tales formulaciones y método de uso de tales formulaciones para el tratamiento de afecciones asociadas con dolor cefálico en mamíferos, específicamente migraña.

30 También se proporcionan sistemas de suministro transmucosal que comprenden una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y un mejorador de permeación de la mucosa.

35 Además se proporcionan sistemas de suministro intranasal que comprenden una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y un mejorador de permeación de la mucosa. La composición intranasal puede ser proporcionada en una forma líquida o en forma de polvo seco. La forma líquida puede ser soluciones aplicadas directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o un spray o como soluciones utilizando inhaladores presurizados de dosis medida (pMDI), o como polvos secos utilizando dispositivos inhaladores de polvo seco (DPI). Alternativamente, la formulación también puede administrarse mediante inhaladores accionados por respiración (BDI). La forma de polvo seco puede ser una composición secada por pulverización o una composición liofilizada que tiene el fármaco en una forma micronizada y, alternativamente, el fármaco puede estar en una forma microparticulada o nanoparticulada.

40 Se proporcionan además sistemas de suministro intranasal que comprenden una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y un mejorador de permeación de la mucosa.

Además, se proporcionan composiciones que comprenden una sal de sumatriptán, en la que la concentración se formula para la administración en el sistema circulatorio de un sujeto a través de la vía de administración ocular, nasolagrimal, inhalación, pulmonar, sublingual, bucal o CSF.

45 Además se proporciona una formulación en aerosol que comprende una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y un mejorador de permeación de la mucosa como una solución en un propelente administrado usando inhaladores presurizados de dosis medida (pMDI) o por inhaladores accionados por la respiración (BDIs).

50 En la presente invención, Los inventores han descubierto sorprendentemente que el uso de un mejorador de permeación de la mucosa in la composición farmacéutica que comprende una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, aumenta la permeación a través de la mucosa para mejorar la absorción del fármaco, y proporciona un perfil farmacocinético mejorado con mejora simultánea en el inicio de la acción y aumento



de tiempo de residencia que podría facilitar más cantidades de exposición al fármaco al sitio de absorción, por lo tanto una posibilidad de absorción mejorada y biodisponibilidad mejorada.

5 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de afecciones asociadas con dolor cefálico tal como cefalea en racimos, paroxística hemi-cráneos crónica, cefalea asociada con trastornos vasculares, cefalea asociada con sustancias o su retirada (por ejemplo retirada del fármaco), cefalea tensional, y, en particular, migraña.

10 En otra realización, una composición farmacéutica que comprende una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo y un alquilglicósido o éster de alquil sacárido adaptado para la administración intranasal estará en la forma de una solución acuosa.

En otra realización una composición farmacéutica que comprende sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo y un alquilglicósido o éster de alquil sacárido adaptado para la administración intranasal estará en forma de polvo.

En la realización anterior, la sal se selecciona de sulfato, fosfato, citrato, maleato, formiato, acetato o succinato.

15 En la realización anterior la sal es preferentemente sal de citrato.

En la realización anterior la sal es preferentemente sal de fosfato.

En la realización anterior la sal es preferentemente sal de sulfato.

20 En el curso de la presente invención, además se proporciona una composición farmacéutica para la administración intranasal que comprende un triptán, un vehículo farmacéuticamente aceptable y un mejorador de permeación de mucosa, en el que tras dicha administración dicha composición proporciona un  $T_{max}$  sustancialmente equivalente a administración subcutánea de dicho triptán.

En una realización del aspecto anterior, el mejorador de permeación de la mucosa no es una ciclodextrina.

En el aspecto anterior, dicho mejorador de permeación de la mucosa está presente en una concentración de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 3,0%.

25 Preferentemente, en el aspecto anterior, dicho mejorador de permeación de la mucosa está presente en una concentración de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5%.

Preferentemente, en el aspecto anterior, dicho mejorador de permeación de la mucosa está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0%.

En el aspecto anterior, dicho  $T_{max}$  varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 15 minutos.

30 Específicamente se contempla una formulación para la administración intranasal y procedimiento de administración relacionado que proporciona curva bifásica de sangre/concentración.

En conformidad con el aspecto anterior, dicha composición proporciona una  $C_{max2}$  en un tiempo de  $T_{max2}$ , siendo dicho  $T_{max2}$  posterior a dicho  $T_{max}$ .

35 En el aspecto anterior, dicha composición proporciona una  $C_{min}$  en un tiempo de  $T_{min}$ , siendo dicho  $T_{min}$  posterior a dicho  $T_{max}$  y anterior a dicho  $T_{max2}$ .

En el aspecto anterior, dicho  $T_{max}$  varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 15 minutos.

En conformidad con el aspecto anterior, dicho mejorador de permeación de la mucosa es alquilglicósido o éster de alquil sacárido.

40 En el aspecto anterior, dicho alquilglicósido o éster de alquil sacárido se selecciona de (1-O-n-dodecil- $\beta$ -D-maltopiranosido), tridecil maltósido, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa y monotetradecanoato de sacarosa.

Los ejemplos de mejoradores de penetración apropiados se divulgan en los documentos US20060046962, US20060045869, US20060045868, US20090163447, US20090047347, US20080299079, US20080200418, US20060046969.

45 En el aspecto anterior, dicho compuesto de triptán es sumatriptán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el aspecto anterior, dicha composición farmacéutica proporciona i) una  $C_{max}$  en un tiempo  $T_{max}$ , ii)  $C_{max2}$  en un tiempo  $T_{max2}$ , iii) una  $C_{min}$  en un tiempo de  $T_{min}$ , y iv) una relación de  $C_{max2}$  y  $AUCT_{min-inf}$ , siendo dicho  $T_{min}$  posterior

a dicho  $T_{max}$  y anterior a dicho  $T_{max2}$ , siendo dicha  $C_{max}$  y dicho  $T_{max}$  característicos de la administración subcutánea y siendo dicha  $AUCT_{min-inf}$  característica de la administración intranasal sin dicho mejorador de permeación de la mucosa.

En el aspecto anterior,  $T_{max}$  varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 15 minutos.

- 5 En el aspecto anterior,  $T_{max2}$  varía de aproximadamente 30 a aproximadamente 120 minutos. En el aspecto anterior,  $C_{max}$  varía de aproximadamente 14 a aproximadamente 214 ng/ml. En el aspecto anterior,  $C_{max2}$  varía de aproximadamente 9 a aproximadamente 80 ng/ml.

En el aspecto anterior, dicho vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido.

- 10 En el aspecto anterior, dicho vehículo farmacéuticamente aceptable es un polvo seco, o una mezcla de polvo seco con un líquido. Los ejemplos de propelentes adecuados se describen, por ejemplo, en las Patentes Estadounidenses No. 7.718.162, y 7.459.146. Cualquier dispositivo adecuado puede ser utilizado para la administración intranasal de las concentraciones descritas en el presente documento. Los métodos para la selección de dispositivos de administración adecuados se describen, por ejemplo, en la Patente Estadounidense No. 7.659.725.

- 15 El vehículo farmacéuticamente aceptable también puede ser un líquido o líquido presurizado. Cualquier dispositivo conocido en la técnica para la administración intranasal puede ser utilizado para administrar la composición farmacéutica de la presente invención. Un ejemplo de dispositivo adecuado se describe en la Patente estadounidense No. 7.497.214. En el transcurso de la presente invención también se proporcionan composiciones en conexión con un procedimiento para tratar o mitigar enfermedades o afecciones adecuadas para el tratamiento con compuestos de triptanes en un sujeto que lo necesite, comprendiendo dicho método la administración intranasal a dicho sujeto de una composición farmacéutica que comprende un triptán, un vehículo farmacéuticamente aceptable y un mejorador de permeación de la mucosa, en el que en tras dicha administración, dicha composición proporciona un  $T_{max}$  sustancialmente equivalente a la administración subcutánea de dicho triptán.
- 20

En el aspecto anterior dicho  $T_{max}$  varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 15 minutos.

- 25 En el aspecto anterior, dicha composición proporciona una  $C_{max2}$  en un tiempo de  $T_{max2}$ , siendo dicho  $T_{max2}$  posterior a dicho  $T_{max}$ .

En el aspecto anterior, dicha composición proporciona una  $C_{min}$  en un tiempo de  $T_{min}$ , siendo dicho  $T_{min}$  posterior a dicho  $T_{max}$  y anterior a dicho  $T_{max2}$ .

En el aspecto anterior, dicho mejorador de permeación de la mucosa es alquilglicósido o éster de alquil sacárido.

- 30 En el aspecto anterior, dicho alquilglicósido o éster de alquil sacárido se selecciona de (1-O-n-dodecil-( $\beta$ -D-maltopiranosido), tridecil maltósido, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa y monotetradecanoato de sacarosa.

- Además se proporcionan composiciones en relación con un procedimiento para tratar o mitigar enfermedades o afecciones adecuadas para el tratamiento con compuestos de triptanes en un sujeto que lo necesita comprendiendo dicho procedimiento la administración por vía intranasal a dicho sujeto de una composición farmacéutica que comprende un triptán, un vehículo farmacéuticamente aceptable y un mejorador de permeación de la mucosa, en el que en tras dicha administración, dicha composición proporciona
- 35

- 40 i) una  $C_{max}$  en un tiempo  $T_{max}$ , ii)  $C_{max2}$  en un tiempo  $T_{max2}$ , iii) una  $C_{min}$  en un tiempo de  $T_{min}$ , y iv) una relación de  $C_{max2}$  y  $AUCT_{min-inf}$ , siendo dicho  $T_{min}$  posterior a dicho  $T_{max}$  y anterior a dicho  $T_{max2}$ , siendo dicha  $C_{max}$  y dicho  $T_{max}$  característicos de la administración subcutánea y siendo dicha  $AUCT_{min-inf}$  característica de la administración intranasal sin dicho mejorador de permeación de la mucosa.

En el aspecto anterior, dicho  $T_{max}$  varía de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 15 minutos.

En el aspecto anterior, dicha composición proporciona una  $C_{max2}$  en un tiempo de  $T_{max2}$ , siendo dicho  $T_{max2}$  posterior a dicho  $T_{max}$ .

- 45 En el aspecto anterior, dicha composición proporciona una  $C_{min}$  en un tiempo de  $T_{min}$ , siendo dicho  $T_{min}$  posterior a dicho  $T_{max}$  y anterior a dicho  $T_{max2}$ .

En el aspecto anterior, en el que dicho mejorador de permeación de la mucosa es alquilglicósido o éster de alquil sacárido.

- 50 En el aspecto anterior, dicho alquilglicósido o éster de alquil sacárido se selecciona de (1-O-n-dodecil-( $\beta$ -D-maltopiranosido), tridecil maltósido, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa y monotetradecanoato de sacarosa.

Específicamente se contempla la composición farmacéutica como se describe en la presente memoria, que

proporciona AUC<sub>0-2</sub> que varía de aproximadamente 22 a 160 ng.h/ml.

Específicamente se contempla la composición farmacéutica como se describe en la presente memoria, que proporciona AUC<sub>0-6</sub> que varía de aproximadamente 25 a 160 ng.h/ml.

En una realización, cada sal de sumatriptán, como se define más arriba, se contempla individualmente.

- 5 En otra realización, la solución acuosa de una sal adaptada para la administración intranasal puede tener un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. En otra realización, el pH de las soluciones acuosas de la sal según la invención para la administración intranasal será aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5.

En otra realización, el pH de una solución acuosa de una sal de citrato de sumatriptán para la administración intranasal será aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5, tal como aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

- 10 El ajuste del valor de pH de las soluciones acuosas de la sal de sumatriptán que esté dentro de un intervalo deseado es convenientemente afectado por la adición de una base, tal como una base inorgánica, tal como un hidróxido de metal alcalino, incluyendo hidróxido de sodio o potasio.

Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el fármaco en agua que contiene el ácido correspondiente. Por ejemplo, en una realización, la solución se puede preparar mediante la mezcla de 1 equivalente molar de sumatriptán y aproximadamente 0,2 a 0,5 equivalente molar de ácido fosfórico concentrado, o 0,30 equivalente molar de ácido fosfórico concentrado, en agua.

- 15 En otra realización, la solución puede prepararse mediante la mezcla de 1 equivalente molar de sumatriptán y aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,6 equivalente molar de ácido cítrico monohidratado, o aproximadamente 0,43 equivalente molar de ácido cítrico monohidratado, en agua.

- 20 Se apreciará que las dosis terapéuticas precisas de la sal dependerán de la edad y afección del paciente y la naturaleza de la afección a tratar, y serán según la discreción final del médico asistente.

Sin embargo, en general las dosis eficaces para el tratamiento de afecciones asociadas con dolor cefálico, por ejemplo tratamiento agudo de migraña, se situará en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 100 mg, o aproximadamente 1 a 60 mg, o aproximadamente de 2 a 40 mg del ingrediente activo, por unidad de dosis, que se podría administrar en dosis únicas o divididas, por ejemplo, 1 a 4 veces por día.

- 25 La sal de la presente invención se puede presentar convenientemente en forma de dosis unitaria. Una formulación de dosis unitaria conveniente para la administración intranasal contiene el ingrediente activo en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a 100 mg, o aproximadamente 1 a 60 mg, o aproximadamente 2 a 40 mg, que puede administrarse en una o ambas fosas nasales. En una realización, 2,5 mg a 25 mg del ingrediente activo se administra en una sola dosis a una fosa nasal.

- 30 Una formulación de dosis unitaria se puede proporcionar como una dosis única en una unidad sellada, por ejemplo un vial de vidrio o de material plástico que puede estar lleno y sellado utilizando técnicas de fabricación convencionales. Alternativamente, un vial sellado de material plástico se puede producir mediante tecnología de formado-llenado-sellado. En una realización, el vial y los componentes de la formulación farmacéutica vertidos en el mismo son estables al calor. El vial sellado se puede esterilizar, por ejemplo en autoclave a 120 °C durante no menos de 15 minutos, para proporcionar un vial de dosis unitaria estéril que se puede montar en un dispositivo de administración conveniente antes de su uso. En otra realización, el volumen de dosis unitaria es de 50 a 200 µl, por ejemplo 100 µl.

Proceso general-I:

- 40 Una sal de sumatriptán se puede preparar mediante la disolución de sumatriptán, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, en una solución de ácido fosfórico o ácido cítrico monohidratado. El procedimiento se puede llevar a cabo de forma deseable en un medio acuoso, opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico tal como un alcohol (por ejemplo, etanol o isopropanol). Además, una sal de sumatriptán se puede preparar mediante la mezcla del ácido fosfórico de base y sumatriptán o ácido cítrico monohidratado, en agua.

45 Proceso general-II

- 50 Una sal de sumatriptán se puede preparar mediante la disolución de sumatriptán o una sal o solvato de la misma en una solución de ácido maleico, ácido acético, o ácido fórmico. El procedimiento se puede llevar a cabo de forma deseable en un medio acuoso, opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico tal como un alcohol (por ejemplo, etanol o isopropanol). Además, Una sal de sumatriptán se prepara mediante la mezcla de la base de sumatriptán y ácido fórmico, ácido acético o ácido maleico, en agua.

El pH del producto obtenido se ajusta hasta aproximadamente 4 a aproximadamente 8, mediante la adición de hidróxido de sodio o un tampón de fosfato.

En un aspecto alternativo la presente invención proporciona una composición farmacéutica en una forma adaptada para la administración intranasal, que comprende una solución acuosa de sumatriptán o una sal fisiológicamente aceptable o solvato de la misma y un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, en el que la solución tiene un valor de pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5.

5 Un aspecto alternativo de la presente invención proporciona una composición en conexión con un procedimiento para el tratamiento de un ser humano, que padece o es susceptible al dolor cefálico, en particular migraña, que comprende la administración intranasal de una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de sumatriptán o una sal fisiológicamente aceptable o solvato de la misma y un alquilglicósido o éster de alquil sacárido, en el que la solución tiene un valor de pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 7.

10 Las composiciones orales pueden asociarse a ciertas desventajas en el tratamiento de afecciones asociadas con dolor cefálico. Por ejemplo, tales afecciones, especialmente migraña, están a menudo acompañadas de náuseas, lo que hace que sea difícil que un paciente tome una composición oral. También es altamente deseable, particularmente en el tratamiento de afecciones agudas, que la composición farmacéutica tenga una alta biodisponibilidad y un inicio rápido y consistente de acción.

15 La absorción rápida se puede lograr mediante la administración parenteral (intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intraarterial), pero esto puede ser inaceptable para algunos pacientes, especialmente si el medicamento debe ser autoadministrado. La administración intranasal representa una vía alternativa conveniente para la administración.

Las formulaciones intranasales generalmente se pueden proporcionar en las formas de líquido o polvo seco. Las formulaciones intranasales satisfactorias deben ser suficientemente estable, químicamente y físicamente, para ser dispensadas en forma consistente en dosis medidas precisas, incluso después del almacenamiento prolongado con potenciales fluctuaciones de temperatura de entre 10 y 40 °C. Por consiguiente, el ingrediente activo debe ser compatible con los excipientes utilizados en la formulación y no debe agregarse en una manera que se traduciría en una pérdida de suministro de la dosis exacta, por ejemplo por precipitación de una formulación líquida o por apelmazamiento de una formulación en polvo. Para maximizar la retención de una formulación intranasal dentro de las fosas nasales de un paciente después de la administración, particularmente de una formulación líquida, es deseable suministrar la unidad de dosificación de ingrediente activo dentro de un volumen de suministro relativamente pequeño, por ejemplo 50-200 µl, o 100 µl o menos. Esto puede necesitar el uso de altas concentraciones de medicamento y los ingredientes activos altamente solubles son por lo tanto ventajosos. Claramente, un ingrediente activo también debe ser presentado en una forma que se absorba fácilmente a través de la mucosa nasal, pero que no esté asociado a ningún efecto adverso tal como irritación.

20 Las soluciones de un ingrediente activo serán generalmente acuosas, por ejemplo preparadas a partir de agua sola (por ejemplo agua estéril o libre de pirógenos) o agua y un co-disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo etanol, propilenglicol y polietilenglicoles tal como PEG 400).

Tales soluciones pueden contener adicionalmente otros excipientes tal como conservantes (por ejemplo cloruro de benzalconio y alcohol feniletílico), agentes tampón, agentes de ajuste de isotonicidad (por ejemplo cloruro de sodio), agentes de mejora de viscosidad, mejoradores de absorción, agentes aromatizantes (por ejemplo agentes saborizantes aromáticos tal como mentol, eucaliptol, alcanfor y salicilato de metilo en cantidades de aproximadamente 0,001 a 0,5% p/p) y agentes edulcorantes (por ejemplo sacarina en cantidades de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 10% p/p, o en el Intervalo de aproximadamente 1 a 5% p/p).

40 Las soluciones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o spray. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma de una sola o múltiples dosis. En este último caso, se proporciona deseablemente un medio de medición de dosis. En el caso de un gotero o pipeta, el paciente puede conseguir esto administrando un volumen predeterminado apropiado de la solución. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse, por ejemplo, por medio de una bomba de pulverización de atomización dosificadora.

45 La administración intranasal puede conseguirse también por medio de una formulación en aerosol en la que el compuesto se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, un hidrofurocarbono (HFC), por ejemplo 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. La dosis de fármaco puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificadora.

50 En una realización, la invención incluye el uso de materiales de embalaje tal como recipientes y cierres de polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de baja densidad (LDPE) y o polipropileno y / o vidrio, lámina de papel cristal, bolsas de aluminio y ampollas o tiras compuestas de aluminio o polipropileno de alta densidad, cloruro de polivinilo, dicloruro de polivinilideno, etc.

55 Los siguientes ejemplos describen adicionalmente ciertos aspectos y realizaciones específicas de la presente invención y demuestran la práctica y ventajas de la misma. Debe entenderse que los ejemplos se dan a modo de ilustración solamente y no están destinados a limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Preparación de la sal de citrato de sumatriptán:

- 5 Se añaden 130,0 gramos (0,4406 moles) de base de sumatriptán a 1.300 ml de etanol en un matraz de fondo redondo y se calienta la mezcla bajo temperatura de reflujo para obtener una solución homogénea. Se añaden 97,2 gramos (0,462 moles) de ácido cítrico monohidratado y 1300 ml de solución de etanol a la mezcla de reacción anterior a reflujo. Se mantiene la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante 30 a 60 minutos. Se enfría la mezcla de reacción 25-35 °C y se añaden 780 ml de isopropanol y se agita durante 15 a 30 minutos. Alguna masa gomosa se une a las paredes del matraz. El disolvente decanta completamente y se añaden 2600 ml de isopropanol a la masa gomosa y se agita durante 2 a 4 horas. Se filtra el sólido y se lava con 650 ml de isopropanol. Se añaden 10 2.600 ml de isopropanol al sólido húmedo y se agita durante 2 a 4 horas. Se filtra el sólido y se lava con 650 ml de isopropanol. El sólido húmedo se seca bajo presión reducida a 50 a 60 °C hasta que se obtiene peso constante. Rendimiento: 126,5 g de HPLC: 99,72%, ensayo por HPLC: 67,2% (base de sumatriptán), contenido de humedad: 2,0%, ensayo por HPLC: 27,1% para ácido cítrico y el 29,5% para ácido cítrico monohidratado.

Siguiendo la metodología similar a la descrita anteriormente se pueden preparar otras sales de sumatriptán.

Proceso general para la preparación de las composiciones de sal: Proceso de fabricación:

- 15 Etapa-i: Un ácido de la correspondiente sal se disuelve en agua  
Etapa-ii: Sumatriptán se disuelve en la solución.  
Etapa-iii: se añade tampón de fosfato y se mezcla bien y se comprueba el pH y se ajusta con hidróxido de sodio (1N), si se requiere.  
Etapa-iv: La solución se filtra a través de un filtro de membrana y se comprueba pH para mantener el intervalo de 20 pH aproximadamente 4 a aproximadamente 8.  
Etapa-v: Se disuelve sacárido de alquilo en la solución. La solución se completa hasta el volumen final con tampón de fosfato y se comprueba nuevamente el pH.

Ejemplo-1: Preparación de la composición de "Sal de citrato de Sumatriptán":

Procedimiento:

- 25 Etapa-i: Preparación de tampón de fosfato:  
Se disuelven 0,2 gramos de fosfato sódico dibásico y 10,0 gramos de fosfato de potasio monobásico en suficiente agua para producir 1000 ml.  
Etapa-ii: Preparación de Hidróxido de sodio 1N:  
Se disuelve 1,0 gramo de hidróxido de sodio en suficiente agua para producir 25 ml.  
30 Etapa-iii: Preparación de ácido cítrico monohidratado 5N:  
Se disuelven 70,04 gramos de ácido cítrico monohidratado en cantidad suficiente de agua purificada y el volumen se completa con agua purificada hasta 200 ml.  
Etapa-iv: La cantidad requerida de solución de ácido cítrico monohidratado (5N) se añade a la cantidad requerida de agua y se mezcla bien para obtener una mezcla uniforme.  
35 A esto se añade cantidad requerida de sumatriptán y la mezcla se agita para disolver el fármaco.  
Etapa-v: se comprueba el pH de la solución obtenida en la Etapa-iv y se añade cantidad requerida de hidróxido de sodio (1N) a la misma para ajustar el pH de la solución a  $5,5 \pm 0,5$ .  
Etapa-vi: Se añade una cantidad necesaria de tampón de fosfato a la solución de la Etapa-v y se mezcla bien. Se comprueba el pH y, si es necesario se ajusta al valor requerido mediante la adición de una cantidad necesaria de 40 hidróxido de sodio (1 N).  
Etapa-vii: se añade una cantidad requerida de 1-O-n-dodecil- $\beta$ -D-maltopiranosido a una solución de la Etapa-vi y se mezcla bien hasta que se disuelve completamente. El volumen se completa con tampón de fosfato y la solución resultante se mezcla bien.  
Etapa-viii: La solución de Etapa-vii se filtra a través de un filtro de membrana por ensamblaje de filtración SS.  
45 Etapa-ix: La cantidad requerida de la solución de la Etapa-viii se vierte en un dispositivo de spray nasal.

| Muestra No. | Ingrediente                        | Cantidad / dosis unitaria (mg / 100 µl) |                                    |                                    |                                    |
|-------------|------------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|             |                                    | Para 5 mg                               | Para 10mg                          | Para 15mg                          | Para 20mg                          |
| 1           | Sumatriptán                        | 5.00 mg                                 | 10.00 mg                           | 15.00 mg                           | 20.00 mg                           |
| 2           | Ácido cítrico monohidratado *      | 1.576 mg                                | 3.152 mg                           | 4.728                              | 6.304 mg                           |
| 3           | 1-O-n-Dodecil-13-D-maltopiranosido | 0.20 mg                                 | 0.20 mg                            | 0.20 mg                            | 0.20 mg                            |
| 4           | Hidróxido de sodio                 | c.s. hasta ajustar el pH 5,0 – 6,0      | c.s. hasta ajustar el pH 5,0 – 6,0 | c.s. hasta ajustar el pH 5,0 – 6,0 | c.s. hasta ajustar el pH 5,0 – 6,0 |
| 5           | Agua purificada                    | 20.000 µl                               | 20.000 µl                          | 20.000 µl                          | 20.000 µl                          |
| 6           | Tampón de fosfato **               | c.s. hasta 100 µl                       | c.s. hasta 100 µl                  | c.s. hasta 100 µl                  | c.s. 100 µl                        |

c.s. –cantidad suficiente

\* para ser utilizado como solución de ácido cítrico (5N) en agua purificada.

\*\* Contiene fosfato sódico dibásico y fosfato de potasio monobásico y para ser mezclado en la relación de 1:50 en agua purificada para la preparación de tampón de fosfato.

Ejemplo-2: Preparación de composición de "Sal de fosfato de Sumatriptán".

La composición farmacéutica que comprende sal de fosfato de Sumatriptán se prepara mediante un procedimiento similar como se describe en el Ejemplo-1, con las siguientes cantidades de los materiales de reacción.

| Ingrediente/Condición             | Cantidad/Valor    |
|-----------------------------------|-------------------|
| Sumatriptán                       | 20 mg             |
| 1-O-n-Dodecil-β-D-maltopiranosido | 0,2 mg            |
| Ácido fosfórico                   | 4,03 µl           |
| Ácido cítrico monohidratado       | --                |
| Hidróxido de sodio                | c.s.              |
| Agua                              | 20 µl             |
| tampón de fosfato                 | c.s. hasta 100 µl |
| pH                                | 6,5-7,5           |

5

Ejemplos 3-5: Preparación de la composición de las "sales de formato, acetato y maleato de Sumatriptán"

Las concentraciones de la composición de la sal de formato, acetato y maleato de Sumatriptán se pueden preparar siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo-I tomando las cantidades apropiadas de las sustancias que reaccionan y mediante el mantenimiento de las condiciones de pH adecuadas apropiadas.

10

| Muestra No.                         | Ingredientes                    | Composición del Ejemplo-3 | Composición del Ejemplo-4 | Composición del Ejemplo-5 |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1                                   | Sumatriptán                     | 20,00 mg                  | 20,00 mg                  | 20,00 mg                  |
| 2                                   | Ácido fórmico *                 | 2,55 µl                   | NA                        | NA                        |
| 3                                   | Ácido acético **                | NA                        | 3,80 µl                   | NA                        |
| 4                                   | Ácido maleico ***               | NA                        | NA                        | 3,86 mg                   |
| 5                                   | 1-O-n-Dodecil-β-maltopiranosido | 0,2 mg                    | 0,2 mg                    | 0,2 mg                    |
| 6                                   | tampón de fosfato               | 100 µl                    | 100 µl                    | 100 µl                    |
| pH observado para la solución final |                                 | 6,96                      | 5,49                      | 7,05                      |

\*Para ser utilizado como solución de ácido fórmico (10N) en agua.  
 \*\* Para ser utilizado como solución de ácido acético (10N) en agua.  
 \*\*\* Para ser utilizado como solución ácido maleico (5N) en agua.

Ejemplo-6: Composición de Sal de citrato de sumatriptán

La composición que comprende Sal de citrato de sumatriptán se preparó siguiendo el procedimiento:

- 5 Etapa-i: Preparación de tampón de fosfato: se disuelven 0,2 gramos de fosfato sódico dibásico y 10,0 gramos de fosfato de potasio monobásico en suficiente agua para producir 1000 ml.
- Etapa-ii: Preparación de hidróxido de sodio 1N: se disuelven 1,0 gramo de hidróxido de sodio en cantidad requerida de agua y diluye con agua hasta 25 ml.
- 10 Etapa-iii: Se añade cantidad requerida de complejo de sumatriptán-ácido cítrico monohidratado hasta cantidad requerida de agua y se mezcla bien hasta que se disuelva.
- Etapa-iv: Se controla el pH de la solución de la etapa-iv y se añade la cantidad requerida de hidróxido de sodio (1 N) a la misma para ajustar el pH de la solución hasta 5,5± 0,5.
- 15 Etapa-v: se añade cantidad requerida de tampón de fosfato a la solución de la etapa-iv y se mezcla bien. Se comprueba el pH u si es necesario se añade cantidad requerida de hidróxido de sodio (1N) hasta ajustar el pH de la solución hasta 5,5± 0,5.
- Etapa-vi: Se añade cantidad requerida de n-Dodecil-beta-D-maltopiranosido a la solución de la etapa-v y se mezcla bien hasta que se disuelve completamente. Se completa el volumen con tampón de fosfato y se mezcla bien.

| Etapa-vii: | Nombre de artículo                   | Cantidad / dosis unitaria (Cantidad/100 µl) |
|------------|--------------------------------------|---|
| 1          | Sal de ácido cítrico de sumatriptán* | 22,32 mg                                    |
| 2          | n-Dodecil-beta-D-maltopiranosido     | 0,20 mg                                     |
| 3          | Hidróxido de sodio                   | c.s. hasta ajustar el pH 5,0 – 6,0          |
| 4          | Agua purificada                      | 20,00 µl                                    |
| 5          | tampón de fosfato **                 | c.s. hasta 1,00 µl                          |

Ejemplo-7: Otras composiciones de sal de Sumatriptán

Al tomar sal de sumatriptán apropiada, las composiciones farmacéuticas se pueden preparar siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo-6.

Ejemplo-8: Datos de ensayo clínico

- 5 *Estudio-1:* estudio cruzado de 4 vías de administración intranasal de sal de sulfato de sumatriptán con Ensayo-1, Ensayo-2, Ensayo-3 que tiene el mejorador de permeación en concentraciones de 0,1%, 0,15%, 0,2%, respectivamente, y 20 mg de Imitrex® como producto de referencia (Consulte Figura-4).

(Número de sujetos que completaron el estudio (n) = 21).

- 10 Cada solución de fármaco (Ensayo-1, Ensayo-2, Ensayo-3 y referencia) se administra a 24 pacientes en un estudio cruzado de tres vías, con un período de lavado entre las dosis de al menos 7 días, como una pulverización nasal medida de 100 microlitros utilizando dispositivos de spray nasal dosificado tal como aquellos fabricados por Ing. Erich Pfeiffer GmbH, Radolfzell, Alemania, Valois Pharma, Le Neubourg, Francia o Becton Dickinson, Nueva Jersey, EE.UU. Se recogen muestras de sangre de cada paciente en los intervalos de tiempo, por ejemplo 0,08, 0,17, 0,25, 0,33, 0,42, 0,6, 0,67, 0,83, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 horas.

- 15 *Muestra para ensayo-1:* Composición de sal de sulfato de sumatriptán 20 mg de spray nasal (una concentración final de sumatriptán de 20 mg por 100 microlitros de spray y que tiene aproximadamente 0,1% de mejorador de permeación (dodecil maltósido)), fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India.

- 20 *Muestra para ensayo-2:* Composición de sal de sulfato de sumatriptán 20 mg de spray nasal (una concentración final de sumatriptán de 20 mg por 100 microlitros de spray y que tiene aproximadamente 0,15% de mejorador de permeación (dodecil maltósido)), fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India.

*Muestra para ensayo-3:* Composición de sal de sulfato de sumatriptán 20 mg de spray nasal (una concentración final de sumatriptán de 20 mg por 100 microlitros de spray y que tiene aproximadamente 0,2% de mejorador de permeación (dodecil maltósido)), fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India.

*Referencia:* spray nasal Imitrex® (Sumatriptán), 20 mg por 100 microlitros, fabricado por GlaxoSmithKline.

25 Ejemplo-9:

*Estudio-2:* Estudio cruzado de 3 vías de administración intranasal de diversas sales de sumatriptán (fosfato, citrato y sulfato) que tienen 0,2% de mejorador de permeación (Consulte la Figura-1, Figura 2 y Figura-3-respectivamente)

(Número de sujetos que completaron el estudio (n) = 15)

- 30 Cada solución de fármaco (sal de fosfato, citrato y sulfato de sumatriptán) se administra a 18 pacientes en un estudio cruzado de tres vías, con un período de lavado entre las dosis de al menos 8 días, como una pulverización nasal medida de 100 microlitros usando dispositivos de spray nasal medido estándar tal como los fabricados por Ing. Erich Pfeiffer GmbH, Radolfzell, Alemania, Valois Pharma, Le Neubourg, Francia o Becton Dickinson, Nueva Jersey, EE.UU.. Se recogen muestras de sangre de cada paciente en los intervalos de tiempo, por ejemplo 0,08, 0,17, 0,25, 0,33, 0,42, 0,6, 0,67, 0,83, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 horas.

- 35 Composición de sal de fosfato of sumatriptán 20 mg de spray nasal (una concentración final de sumatriptán de 20 mg por 100 microlitros de spray y que tiene aproximadamente 0,2% de mejorador de permeación (dodecil maltósido)), fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India.

- 40 Composición de sal de citrato de Sumatriptán 20 mg de spray nasal (una concentración final de sumatriptán de 20 mg por 100 microlitros de spray y que tiene aproximadamente 0,2% de mejorador de permeación (dodecil maltósido)), fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India.

Composición de sal de sulfato de Sumatriptán 20 mg de spray nasal (una concentración final de sumatriptán de 20 mg por 100 microlitros de spray y que tiene aproximadamente 0,2% de mejorador de permeación (dodecil maltósido)), fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India.

Ejemplo-10:

- 45 *Estudio -3:* estudio cruzado de 3 vías de administración intranasal de sal de sulfato de sumatriptán con el ensayo-1 que como producto de referencia.

(Número de sujetos que completaron el estudio (n) = 15)

- 50 Cada solución de fármaco (Ensayo-1, Ensayo-2 y muestras de referencia) es administrado a 18 pacientes en un estudio cruzado de 3 vías, con un período de lavado entre las dosis de al menos 4 días, como un spray nasal medido de 100 microlitros usando dispositivos de spray nasal estándar medido tal como los fabricados por Ing. Erich



Pfeiffer GmbH, Radolfzell, Alemania, Valois Pharma, Le Neubourg, Francia o Becton Dickinson, Nueva Jersey, EE.UU.. Se recogen muestras de sangre de cada paciente en los intervalos de tiempo, por ejemplo 0,08, 0,17, 0,25, 0,33, 0,42, 0,6, 0,67, 0,83, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 horas.

- 5 *Muestra utilizada en el ensayo-1:* composición de sal de sulfato de Sumatriptán 20 mg de spray nasal (una concentración final de sumatriptán de 20 mg por 100 microlitros de spray y que tiene aproximadamente 0,2% de mejorador de permeación (dodecil maltósido)), fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India.

*Muestra utilizada en el ensayo-2:* composición de sal de sulfato de Sumatriptán 20 mg de spray nasal (una concentración final de sumatriptán de 20 mg por 100 microlitros de spray y sin mejorador de permeación), fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India.

- 10 *Referencia:* spray nasal Imitrex® (Sumatriptán), 20 mg por 100 microlitros), fabricado por GlaxoSmithKline.

Tabla 1: Área bajo la la curva de concentración plasmática frente a tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito ( $AUC_{0-\infty}$ )

| Estadística         | $AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml) |                               |                     |                               |                               |
|---------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                     | Estudio 3<br>(0,2%)        | Estudio 2<br>(sal de sulfato) | Estudio 1<br>(0,2%) | Estudio 2<br>(sal de fosfato) | Estudio 2<br>(sal de citrato) |
| Media aritmética    | 114,70                     | 135,52                        | 125,18              | 107,67                        | 142,57                        |
| Desviación estándar | 52,98                      | 48,78                         | 46,72               | 25,03                         | 45,83                         |
| Máxima              | 222,44                     | 201,58                        | 201,46              | 169,32                        | 258,86                        |
| Mediana             | 109,04                     | 130,73                        | 117,94              | 108,22                        | 136,85                        |
| Mínima              | 33,45                      | 50,91                         | 14,81               | 63,08                         | 80,16                         |
| Media G.            | 101,68                     | 125,64                        | 112,78              | 104,98                        | 136,27                        |
| CV%                 | 46,19                      | 36,0                          | 37,33               | 23,25                         | 32,15                         |

Tabla 2: Concentración plasmática pico para sumatriptán ( $C_{max}$ )

| Estadística         | $C_{max}$ (ng/ml)   |                               |                     |                               |                               |
|---------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                     | Estudio 3<br>(0,2%) | Estudio 2<br>(sal de sulfato) | Estudio 1<br>(0,2%) | Estudio 2<br>(sal de fosfato) | Estudio 2<br>(sal de citrato) |
| Media aritmética    | 60,50               | 84,98                         | 83,69               | 44,78                         | 85,30                         |
| Desviación estándar | 31,93               | 57,79                         | 46,44               | 17,18                         | 34,56                         |
| Máxima              | 110,88              | 213,11                        | 173,43              | 81,22                         | 186,33                        |
| Mediana             | 67,48               | 85,30                         | 78,35               | 40,26                         | 86,65                         |
| Mínima              | 8,44                | 15,62                         | 5,95                | 22,69                         | 48,62                         |
| Media G.            | 48,65               | 67,68                         | 67,54               | 41,96                         | 79,95                         |
| CV%                 | 55,05               | 68,01                         | 55,50               | 38,37                         | 40,52                         |

Tabla 3: Tiempo hasta concentración plasmática pico para sumatriptán ( $T_{max}$ )

| Estadística         | $T_{max}(h)$        |                               |                     |                               |                               |
|---------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                     | Estudio 3<br>(0,2%) | Estudio 2<br>(sal de sulfato) | Estudio 1<br>(0,2%) | Estudio 2<br>(sal de fosfato) | Estudio 2<br>(sal de citrato) |
| Media aritmética    | 0,21                | 0,24                          | 0,21                | 0,43                          | 0,161                         |
| Desviación estándar | 0,13                | 0,28                          | 0,18                | 0,55                          | 0,05                          |
| Máxima              | 0,66                | 1,25                          | 1,00                | 0,25                          | 0,25                          |
| Mediana             | 0,167               | 0,167                         | 0,167               | 0,167                         | 0,167                         |
| Mínima              | 0,083               | 0,083                         | 0,083               | 0,083                         | 0,083                         |
| CV%                 | 62,97               | 114,74                        | 84,84               | 127,76                        | 30,76                         |

Tabla 4: Área bajo la concentración plasmática frente a la curva de tiempo desde el tiempo 0 hasta  $T_{max}$  ( $AUC_{0-T_{max}}$ )

| Estadística      | $AUC_{0-T_{max}}$ (ng.h/ml) |                               |                     |                               |                               |                              |
|------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
|                  | Estudio 3<br>(0,2%)         | Estudio 2<br>(sal de sulfato) | Estudio 1<br>(0,2%) | Estudio 2<br>(sal de fosfato) | Estudio 2<br>(sal de citrato) | Estudio 3<br>(Imitrex 20 mg) |
| Media G          | 4,51                        | 5,99                          | 6,22                | 3,39                          | 12,99                         | 13,54                        |
| Media aritmética | 6,05                        | 7,93                          | 7,95                | 3,72                          | 13,63                         | 14,36                        |
| CI al 95%        | 4,3-7,8                     | 4,9-11,0                      | 6,0 -9,9            | 3,0-4,5                       | 11,6 -15,7                    | 12,2-16,5                    |

5 Tabla 5: Relación de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-inf}$  ( $C_{max}/AUC_{0-inf}$ )

| Estadística      | $C_{max}/AUC_{0-inf}$ |                               |                     |                               |                               |
|------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                  | Estudio 3<br>(0,2%)   | Estudio 2<br>(sal de sulfato) | Estudio 1<br>(0,2%) | Estudio 2<br>(sal de fosfato) | Estudio 2<br>(sal de citrato) |
| Media G          | 0,47                  | 0,53                          | 0,59                | 0,18                          | 0,47                          |
| Media aritmética | 0,52                  | 0,62                          | 0,66                | 0,41                          | 0,59                          |
| CI al 95%        | 0,5 - 0,54            | 0,5 - 0,71                    | 0,6 - 0,71          | 0,37 - 0,44                   | 0,57 - 0,62                   |

Tabla 6: Área bajo la concentración plasmática frente a la curva de tiempo desde el tiempo 0 hasta 2 horas (AUC<sub>0-2</sub>)

| Estadística         | AUC <sub>0-2</sub> (ng.h/ml)  |                               |                               |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                     | Estudio 2<br>(sal de sulfato) | Estudio 2<br>(sal de fosfato) | Estudio 2<br>(sal de citrato) |
| Media aritmética    | 63,81                         | 44,97                         | 68,07                         |
| Desviación estándar | 27,92                         | 11,11                         | 29,59                         |
| Máxima              | 116,49                        | 60,80                         | 156,13                        |
| Mediana             | 69,08                         | 46,57                         | 61,11                         |
| Mínima              | 22,05                         | 25,79                         | 38,39                         |
| Media G.            | 57,16                         | 43,58                         | 63,49                         |
| CV%                 | 43,75                         | 24,72                         | 43,48                         |

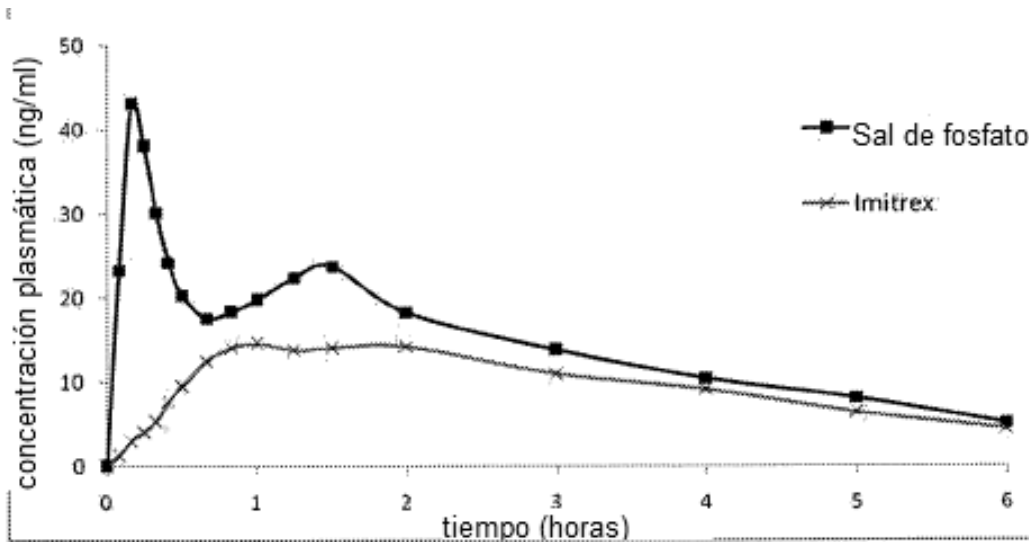
Tabla 7: Área bajo la concentración plasmática frente a la curva de tiempo desde el tiempo 0 hasta 6 horas (AUC<sub>0-6</sub>)

| Estadística         | AUC <sub>0-6</sub> (ng.h/ml)  |                               |                               |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                     | Estudio 2<br>(sal de sulfato) | Estudio 2<br>(sal de fosfato) | Estudio 2<br>(sal de citrato) |
| Media aritmética    | 68,08                         | 88,98                         | 44,97                         |
| Desviación estándar | 29,60                         | 21,87                         | 11,12                         |
| Máxima              | 156,13                        | 142,27                        | 60,80                         |
| Mediana             | 61,12                         | 91,46                         | 46,58                         |
| Mínima              | 38,39                         | 55,32                         | 25,79                         |
| Media G.            | 63,50                         | 86,50                         | 43,59                         |
| CV%                 | 43,48                         | 24,58                         | 24,72                         |

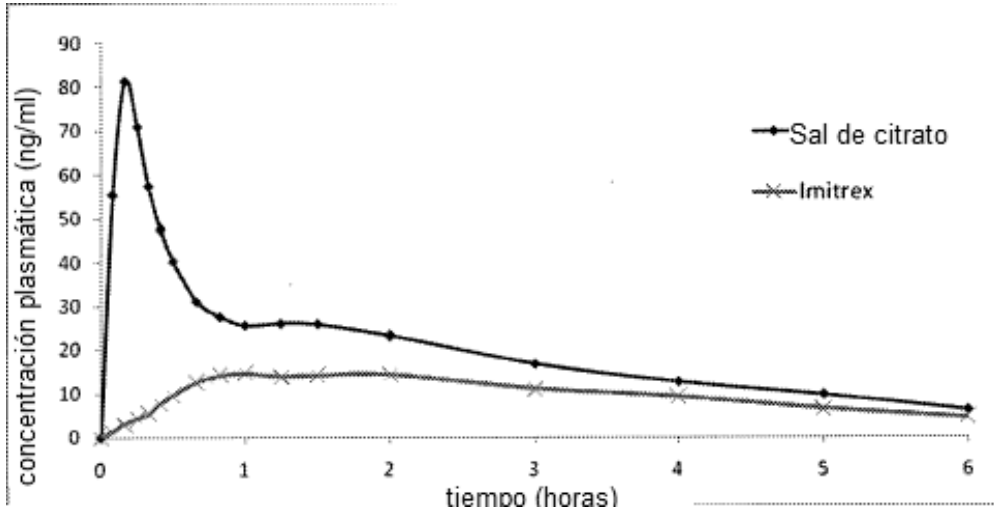
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende una sal de sumatriptán o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo, un alquilglicósido o éster de alquil sacárido y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de un ser humano que padece o es susceptible al dolor cefálico, por administración intranasal, en el que dicha composición proporciona un valor  $T_{max}$  menor que 30 minutos tras dicha administración.
2. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, en el que la sal de sumatriptán se selecciona del grupo que consiste en sal de citrato, sal de fosfato, sal de acetato, sal de formato y sal de maleato.
- 10 3. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 2, en el que la sal de sumatriptán es sal de citrato.
4. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el alquilglicósido o éster de alquil sacárido se selecciona del grupo que consiste en dodecil maltósido (1-O-n-Dodecil- $\beta$ -D-maltopiranosido), tridecil maltósido, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa y monotetradecanoato de sacarosa.
- 15 5. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en el que el alquilglicósido o éster de alquil sacárido es 1-O-n-Dodecil-( $\beta$ -D-maltopiranosido).
6. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho alquilglicósido o éster de alquil sacárido está presente en una concentración de 0,05 a 3,0%.
- 20 7. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la concentración se ajusta hasta un valor de pH en el intervalo de 4 a 8.
8. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la concentración se administra en la forma de una solución acuosa o en la forma de un polvo seco.
9. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el ser humano padece migraña.
- 25 10. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicha composición proporciona un valor  $T_{max}$  menor que 30 minutos tras la administración intranasal.
11. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicha composición proporciona una relación de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-inf}$  de al menos 0,3 tras la administración intranasal.

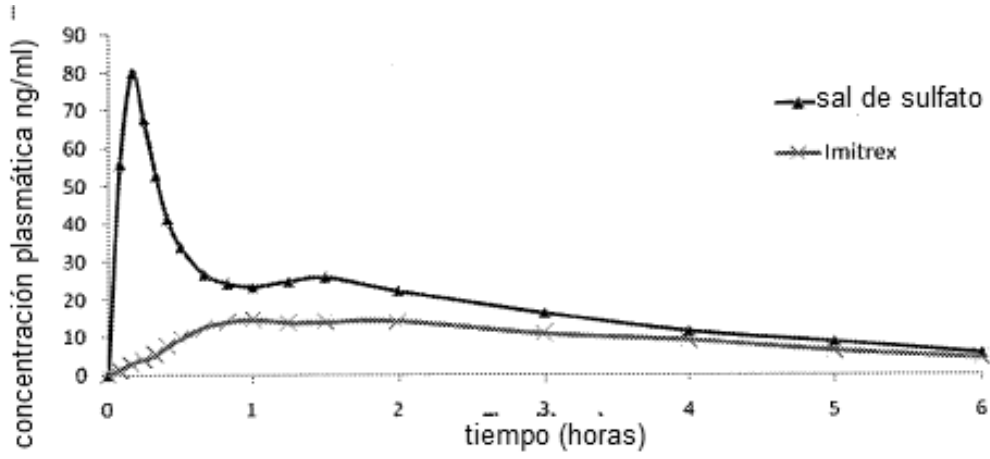
**Figura-1:** Una comparación de los niveles plasmáticos promedio de todos los pacientes en diversos puntos de tiempo según lo indicado para la referencia del spray nasal y composición farmacéutica de sal de fosfato de Sumatriptán descrita en el presente documento.



**Figura-2:** Una comparación de los niveles plasmáticos promedio de todos los pacientes en diversos puntos de tiempo según lo indicado para la referencia del spray nasal y la composición farmacéutica de sal de citrato de sumatriptán descrita en el presente documento



**Figura-3:** Una comparación de los niveles plasmáticos promedio de todos los pacientes en diversos puntos de tiempo según lo indicado para la referencia del spray nasal y la composición farmacéutica de sal de sulfato de Sumatriptán descrita en el presente documento.



**Figura-4:** una comparación de la concentración plasmática promedio de todos los pacientes en diversos puntos de tiempo según lo indicado para la referencia del spray nasal y sal de al de sulfato de sumatriptán (Sulfato) tras la administración intranasal de la formulación farmacéutica que comprende las concentraciones de 0,1%, 0,15% y 2,0% de mejorador de permeación (PE) respectivamente.

