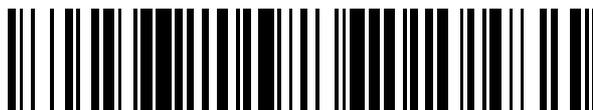


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 619**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)
A61K 31/05	(2006.01)
A61K 31/167	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)
A61K 31/553	(2006.01)
A61K 47/10	(2006.01)
A61P 1/06	(2006.01)
A61P 25/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2010 E 10706700 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2387389**

54 Título: **Formulación para la administración por vía transmucosa oral de moléculas antálgicas y/o antiespasmódicas**

30 Prioridad:

13.01.2009 FR 0950145

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.10.2016

73 Titular/es:

**PEROVITCH, PHILIPPE (50.0%)
2 route de la Poste
33680 Le Temple, FR y
MAURY, MARC (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PEROVITCH, PHILIPPE y
MAURY, MARC**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 586 619 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

Formulación para la administración por vía transmucosa oral de moléculas antálgicas y/o antiespasmódicas.

5 La presente invención se refiere a una formulación para la administración sistémica instantánea por vía transmucosa oral de al menos un principio activo que tenga una acción antálgica y/o antiespasmódica.

La invención se refiere igualmente a un procedimiento de preparación de esta formulación y a su uso para el tratamiento y la prevención de las crisis espásticas y dolorosas.

10

Ciertas patologías orgánicas vinculadas a procesos inflamatorios, se manifiestan por episodios de crisis espásticas violentas, imprevisibles y dolorosas, localizadas a menudo a nivel del sistema hepato-entero-cólico (colitis espasmódicas y colecistitis) o del sistema genitourinario (cólicos nefríticos y cistitis). Se trata de espasmos de reacción de los órganos que provocan los estados de impotencia funcional que a veces requieren un tratamiento de urgencia, la ausencia de terapias puede conducir a un estado sincopal.

15

Entre los tratamientos usados para atenuar o eliminar los espasmos, se conocen particularmente dos moléculas: el floroglucinol comercializado bajo el nombre de Spasfon® y el tiemonio comercializado bajo el nombre de Visceralgine®. Estos dos activos, que dominan el sector de los antiespasmódicos, son amonios cuaternarios, moléculas lipófilas de bajos pesos moleculares.

20

El floroglucinol es un espasmolítico musculotrópico, el antiespasmódico tiene una acción más particularmente marcada sobre la uretra y el esfínter de Oddi. Este actúa directamente sobre la fibra lisa y se comporta como un antagonista del calcio a nivel de la membrana muscular al elevar la AMP 3'5' cíclica por inhibición de la enzima fosfodiesterasa.

25

El metilsulfato de tiemonio es un antiespasmódico de las manifestaciones dolorosas agudas digestivas (colitis, colecistitis), ginecológicas (dismenorrea) o urinarias (cólicos nefríticos). Este posee una doble acción farmacológica: una acción de tipo papaverínica musculotrópica que actúa directamente sobre las fibras musculares lisas comportándose como el floroglucinol, antagonístico del calcio a nivel de la membrana celular, y una acción parasimpatorítica moderada a nivel de los ganglios del sistema simpático pero se hace ganglioplégico solamente a dosis muy altas.

30

Además de esos antiespasmódicos, en el marco de un tratamiento de crisis espástica, es igualmente posible administrar un antálgico al paciente que sufre, lo que permite reducir su dolor.

35

Entre los antálgicos susceptibles de administrarse en caso de crisis espástica, el nefopam se adapta particularmente. Se trata de un antálgico puro no opioide de acción central, lipófilo o anfifílico, usado en el tratamiento de los dolores moderados a intensos, en particular los postoperatorios. Puede usarse potencialmente para el tratamiento de urgencia de patologías dolorosas llamadas « espásticas », tal como las colitis espasmódicas, las colitis nefríticas o los dolores postoperatorios o postraumáticos viscerales. Este presenta la ventaja de no ser un depresor respiratorio y de no inducir la reducción del tránsito intestinal.

40

Si todas estas moléculas usadas para tratar los problemas espásticos, tanto las moléculas antiespasmódicas como las antálgicas, se reconocen como que presentan una actividad probada, su administración para tratar una crisis espástica, sin embargo, presenta numerosas dificultades.

45

Los antálgicos tipo nefopam se administran principalmente en forma intravenosa o intramuscular.

En cuanto a los antiespasmódicos principales estos se administran generalmente por vía oral bajo la forma de comprimidos o de Lyocs. Estos pueden igualmente administrarse en supositorios y en forma de inyección intravenosa o intramuscular.

50

El modo de administración más rápido y eficaz, cualquiera que sea la molécula, es la vía intravenosa o intramuscular. Sin embargo, este modo de administración necesita una prescripción médica, el uso de materiales específicos y personal dedicado. Este tiene un costo elevado y su aplicación es incómoda para el paciente, inadaptado a una automedicación.

55

En el marco de un tratamiento para las crisis espásticas, se prefiere por lo tanto evitar las formas inyectables y administrar las moléculas denominadas antiespasmódicas o antálgicas por vía oral.

60

La forma oral conocida sobre todo, es la administración por vía enteral con ayuda de comprimidos o Lyocs, pero este modo de administración no se adapta tampoco a los antiespasmódicos ni a los antálgicos.

En efecto, ante todo, las crisis espásticas violentas se asocian a menudo a problemas digestivos. Los pacientes afectados pueden ser extremadamente sensibles a cualquier ingestión oral de medicamentos y rechazarlos instantáneamente.

65

Además de esta dificultad, seguida del estado del sujeto y su capacidad de absorber una forma farmacéutica sin rechazarla en las mejores condiciones de absorción, debe tenerse en cuenta un tiempo de al menos cuarenta minutos antes del inicio de un efecto farmacodinámico que induzca una reducción de los espasmos y de los dolores, un período desmedido con respecto a la espera de un paciente con dolor.

5

Cuando estas se introducen en el tubo digestivo y el estómago, las moléculas antiespasmódicas o antálgicas de naturaleza lipófila sufren el efecto conocido como « primer paso digestivo », alteraciones y pérdidas vinculadas al medio estomacal o a las variaciones de las fisiologías intestinales. Estas se someten a continuación a un efecto conocido como « primer paso hepático » que provoca su metabolización y/o su degradación más o menos intensa, con la constitución de numerosos metabolitos, para la mayoría de inactivos o tóxicos que provocan los efectos secundarios.

10

La dosis de los principios activos verdaderamente biodisponible, reabsorbida por el tracto digestivo es por tanto extremadamente baja.

15

Para el nefopam esta es casi nula, debido a que sus tres metabolitos principales están todos desprovistos de actividad farmacológica.

Para los antiespasmódicos, se distribuye efectivamente sólo una parte residual a las membranas musculares lisas y se inhibe la enzima fosfodiesterasa: de promedio en el mejor de los casos 40 a 50 % para el floriglucinol y entre 10 y 15 % para el tiemonio. Esto es cierto tanto para un comprimido recubierto como para una forma Lyoc. En efecto la forma Lyoc, como se indica durante el uso sublingual, no permite disolver perfectamente las moléculas antiespasmódicas, siempre anfífilas o hidrófobas, en la atmósfera bucal, dichas moléculas sin embargo se tragan y se metabolizan en el tracto digestivo y el hígado.

20

25

Aparecen así varios problemas principales.

El primer problema es la necesidad de lograr que un sujeto ya débil y susceptible a reflejos nauseabundos absorba un producto. El consumo del medicamento no debe rechazarse una vez que se ingiere y el principio activo debe absorberse lo suficientemente a pesar de los problemas digestivos eventuales del paciente.

30

Una segunda dificultad reside en la administración de una dosis de medicamento suficiente al paciente, teniendo en cuenta el estado ponderal del sujeto, la dilución y la dispersión de ese principio activo en el organismo, para que la única parte significativamente activa alcance los sistemas hepato-entero-cólico o genitourinario para los antiespasmódicos o bien al sistema nervioso central para los antálgicos.

35

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

Por tanto, la administración de antiespasmódicos o de antálgicos por vía digestiva no es apropiada. Las biodisponibilidades y el tiempo de acción de esas moléculas están en defasaje sorprendente con la urgencia de tratamiento para el cual estas se solicitan.

40

Por lo tanto, el tratamiento de las patologías dolorosas orgánicas espásticas es actualmente difícil y problemático y los medios terapéuticos disponibles no se adaptan. Persiste la necesidad de una formulación farmacéutica de fabricación simple, de acción rápida, fácilmente disponible y manejable de forma independiente por el propio paciente, que no sea ni una forma convencional, muy lenta y aleatoria, ni una forma inyectable, exclusiva del cuerpo médico y de enfermería, sino una forma apta para eliminar el espasmo en el menor tiempo posible con la mejor economía de dosificación. Los documentos FR-2 910 317, WO 2008/035020, WO 2008/079295, US-6 440 453 forman parte del estado de la técnica.

45

A esto responde la presente invención que propone una formulación o forma farmacéutica específica, bajo la forma de solución muy específica, que permite garantizar la administración instantánea por vía transmucosa oral de al menos un principio activo antálgico destinado al tratamiento de una crisis espástica, de una dosis eficaz equivalente a la de una dosis intravenosa o intramuscular.

50

La invención tiene por objetivo una formulación tal como se describe en la reivindicación 1.

55

Se describen variantes ventajosas en las reivindicaciones dependientes. La invención propone igualmente un procedimiento de preparación así como el uso de esta formulación para el tratamiento de patologías espásticas.

En el sentido de la presente invención, se entiende por crisis espástica o patología espástica cualquier hiperactividad de las fibras musculares lisas orgánicas, cualquiera sea su origen fisiopatológico, que provoca síndromes dolorosos invalidantes que justifican una actuación terapéutica.

60

Ventajosamente, con respecto a las formulaciones existentes, la formulación de acuerdo con la invención es muy sencilla de fabricar y de usar y permite el paso transmucoso bucal instantáneo y completo de una preparación terapéutica a base de moléculas antálgicas y/o antiespasmódicas, al limitar cualquier dilución y deglución salivar de las

65

moléculas que se suministran casi instantáneamente al sistema vascular para una distribución de la totalidad de la dosis a nivel de los receptores específicos de su actividad farmacológica orgánica. La dosis del principio activo administrada es además más baja que la que se necesita introducir en las formulaciones orales existentes.

5 La formulación es de uso simple, barata, fácilmente disponible y mínimamente invasiva. Esta permite administrar una cantidad inmediatamente biodisponible de antálgicos y/o de antiespasmódicos, de manera de poder tratar muy rápidamente y eficazmente las crisis espásticas. Igualmente, permite asociar ventajosamente en una misma formulación un antiespasmódico de acción periférica y un antálgico de acción central.

10 La formulación de acuerdo con la invención es a la vez útil en situaciones de emergencia, para eliminar rápidamente un espasmo a la dosis eficaz única, sin tener que usar la vía intravenosa o intramuscular, y además en la automedicación debido a que permite suministrar las dosis adaptadas.

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

15 De acuerdo con un primer aspecto, la invención tiene por tanto como objetivo una formulación para la administración por vía transmucosa oral de al menos un principio activo destinado al tratamiento de una crisis espástica, que comprende:

- 20 – al menos un principio presente en forma de base y/o en forma de sales, seleccionado entre los antiespasmódicos de acción periférica o el nefopam,
- una solución hidroalcohólica con un valor de al menos 35 grados de alcohol, y
- eventualmente otro principio activo presente en forma de base y/o en forma de sales, seleccionado entre los antálgicos de acción central.

25 Con mayor preferencia la formulación se compone sólo por estos únicos elementos.

El o los principio(s) activo(s) está(n) presente(s) en estado de disolución estable y completo en la solución hidroalcohólica, de volumen preferentemente inferior a 2 mL, para que permita una absorción rápida de dicho principio activo a través de las mucosas de la cavidad oral.

30 La invención se dirige, por lo tanto, a una formulación que comprende una solución hidroalcohólica que comprende:

- un antiespasmódico sólo de acción periférica,
- 35 – un antiespasmódico de acción periférica asociado a un antálgico de acción central, como el paracetamol o el nefopam,
- sólo nefopam, o
- nefopam asociado a otro antálgico de acción central, como el paracetamol.

40 La pertenencia de una molécula a una categoría farmacoterapéutica se realiza con referencia a aquella que se le asigna en su autorización en el mercado.

En particular el floroglucinol y el tiemonio figuran en el Diccionario VIDAL en la subsección « Antiespasmódicos », y el nefopam y el paracetamol en la subsección « antálgicos no opioides ».

45 Por "vía transmucosa", se entiende todo paso pasivo de una molécula lipófila o anfifílica presentada en estado de disolución estable a través de las mucosas linguales, sublinguales, gingivales, paladares, yugales, o cualquier otra mucosa constitutiva de la cavidad oral.

50 Por "estado de disolución estable y completa", se entiende un estado de disolución que restituye el principio activo al estado molecular y débilmente ionizado en su medio de disolución, estado de disolución que evita cualquier eventualidad de una recrystalización inoportuna. Este estado de disolución estable y completo puede controlarse a partir de la implementación de la formulación de acuerdo con la invención mediante la evaluación de la apariencia visual de la solución obtenida (medida del grado de claridad) y después al nivel de los residuos de filtración (aparición o no de cristales), y finalmente a medio y largo término durante las pruebas de seguimiento de estabilidad a temperaturas y 55 grados de higrometría variables.

60 Por "solución hidroalcohólica con valor de X grados de alcohol", se entiende una solución que presenta un grado de alcohol de X, que corresponde a la relación entre el volumen de alcohol puro (100°) contenido en la solución hidroalcohólica y el volumen total de esta solución. El grado de alcohol de la solución hidroalcohólica varía en función del grado de alcohol usado para formar la solución y la relación agua/alcohol de la solución. Por ejemplo, para un alcohol inicial de 100 grados y una relación agua/alcohol de 50/50, la solución hidroalcohólica tiene un valor de 50 grados de alcohol.

65 El principio activo antálgico y/o antiespasmódico está presente en forma de base y/o en forma de sales, por ejemplo, en forma de succinato, de clorhidrato, de sulfato o de metilsulfato.

El principio activo antálgico se selecciona entre todos los antálgicos no opiáceos de acción central, a modo de ejemplos no limitantes, pueden citarse los principios activos lipófilos o anfífilicos como el nefopam o el paracetamol.

5 El principio activo destinado al tratamiento de crisis espasmódicas se selecciona preferentemente entre todos los antiespasmódicos, como el floroglucinol o el tiemonio.

De manera preferida, la formulación comprende nefopam o paracetamol o floroglucinol o tiemonio.

10 De acuerdo con un modo de realización particular, la formulación comprende al menos dos principios activos diferentes: un antálgico de acción central y un antiespasmódico de acción exclusivamente periférica, es decir visceral.

El antálgico se selecciona entre el nefopam o el paracetamol.

15 El antiespasmódico se selecciona entre el floroglucinol o el tiemonio.

Esta combinación cubre simultáneamente y en una sola administración a dosis baja, los registros, normalmente distintos, de los tratamientos del dolor y del espasmo.

20 Este tratamiento es de administración única para un doble campo de acciones terapéuticas instantáneas.

Un ejemplo particularmente adaptado consiste en asociar en la formulación el nefopam y el floroglucinol.

25 La formulación de acuerdo con la invención puede eventualmente comprender igualmente un agente corrector del pH. Por agente corrector del pH se entiende cualquier agente ácido o cualquier agente básico que no altere las características fisicoquímicas del o de los principios activos.

30 Preferentemente, el agente corrector del pH se selecciona entre los carbonatos y bicarbonatos de sodio, los fosfatos monosódico o disódico, la trietanolamina, el hidróxido de sodio (NaOH) y el potasio (KOH) pero también los agentes ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, málico, láctico, succínico y/o butírico.

35 De manera preferente, la formulación de acuerdo con la invención se presenta en forma de una solución hidroalcohólica que comprende entre 30 y 95 % en volumen de alcohol y un contenido de agua comprendido entre 5 y 70 %. Aún con mayor preferencia, la formulación de acuerdo con la invención se presenta en forma de una solución hidroalcohólica que comprende entre 40 y 85 % en volumen de alcohol y un contenido de agua comprendido entre 60 y 15 %. Esto corresponde a proporciones en peso muy próximas, debido a la densidad del agua (aproximadamente 1 g/cm³) y del etanol (0,79 g/cm³).

40 La solución hidroalcohólica tiene un grado de alcohol de al menos 35°, comprendido preferentemente entre 35 y 70°, aún con mayor preferencia entre 35° y 60°, e idealmente alrededor de 40° a 50°. Este grado de alcohol se adapta particularmente a las moléculas antálgicas y/o antiespasmódicas y permite su disolución constantemente estable y completa así como su absorción total casi instantánea a través de las mucosas orales.

45 Ventajosamente, la solución hidroalcohólica es el único solvente usado en la formulación de acuerdo con la invención.

Además, el alcohol de la solución hidroalcohólica no juega solamente el rol de diluyente, sino igualmente el de promotor de una absorción acelerada por la mucosa, cuya velocidad crece en función de la elevación del grado del alcohol usado. El grado del alcohol de la formulación no debe pasar, sin embargo, los 70° debido a que un grado superior será incompatible con un producto farmacéutico de aplicación oral a causa de quemadura de la mucosa.

50 De acuerdo con un modo de realización preferido y particularmente adaptado de la invención, la solución hidroalcohólica se prepara a base de agua y de etanol.

55 A modo ilustrativo, el coeficiente de disolución del floroglucinol en el etanol permite obtener una disolución completa de dicho principio activo de hasta 20 mg de floroglucinol por 0,75 ml de etanol a aproximadamente 40°.

60 Igualmente el coeficiente de disolución del metilsulfato de tiemonio en el etanol permite obtener una disolución completa de dicho principio activo de hasta 10 mg de tiemonio por 0,75 ml de etanol a aproximadamente 40°. El coeficiente de disolución del nefopam en el etanol permite obtener una disolución completa de dicho principio activo de hasta 20 mg de nefopam por 1 ml de etanol a aproximadamente 40°. El coeficiente puede modularse en función del grado de alcohol deseado para un paso transmucoso acelerado y de la proporción preferente de disolución agua/etanol usada.

65 Preferentemente el pH de la formulación de acuerdo con la invención está comprendido entre 5,0 y 9,0, aún con mayor preferencia entre 5,5 y 7,5. Estos pH son favorables para una absorción óptima de la solución.

La formulación de acuerdo con la invención permite que el principio activo atraviese pasivamente las mucosas orales en

- 5 un tiempo inferior a 6 a 10 segundos después de la administración. Este tiempo de absorción rápida permite evitar cualquier estancamiento de la solución y del principio activo en la atmósfera oral así como su mezcla inoportuna con la saliva susceptible de alterarla, lo que introducirá una ruptura en la continuidad y la estabilidad de la disolución del o de los principios activos. Este corto período permite evitar igualmente cualquier deglución reflejo de la solución y del principio activo que esta contiene.
- 10 El paso transmucoso oral del principio activo presentado en estado de disolución de acuerdo con la invención del lado de la membrana epitelial externa, constituido por estructuras fosfolipídicas que absorben pasivamente por afinidad electiva las moléculas lipófilas presentadas en estado de disolución estable y completa, se basa en una demanda osmótica hacia el otro lado de la membrana, en la cual participan juntas la concentración del principio activo disuelto y la de la solución alcohólica considerada. La demanda osmótica es tanto más viva y potente y puede que el grado de alcohol que sirve de promotor de absorción sea elevado. Con un grado de alcohol adaptado para el floroglucinol, el tiemonio o el nefopam está comprendido entre 35° y 60°, preferentemente aproximadamente 40° a 50°.
- 15 Esto permite asegurar simultáneamente la obtención y la regulación de un coeficiente de disolución y de estabilización de la molécula mejores así como la promoción de su paso permucosa en un tiempo de 4 a 10 segundos, para un volumen inferior o igual a 1 ml.
- 20 Un modo de realización particularmente adaptado corresponde a 0,75 ml de solución hidroalcohólica con un grado de alcohol de aproximadamente 40° por 10 mg de metilsulfato de tiemonio o por 20 mg de floroglucinol o por 10 mg de nefopam.
- 25 Otro modo de realización particularmente adaptado corresponde a 1 ml de solución hidroalcohólica con un grado de alcohol de aproximadamente 40° por 25 mg de metilsulfato de tiemonio o por 40 mg de floroglucinol o por 20 mg de nefopam.
- 30 Las mucosas de la boca poseen una red muy densa de microvasos, casi esponjosos, de modo que las moléculas, tanto del disolvente alcohólico como las del principio activo disuelto, que atraviesan los poros lipófilos de la membrana epitelial, se capturan instantáneamente por la microcirculación sanguínea y se recogen hacia las venas sublinguales, y después hacia las venas yugulares en dirección del corazón. Este fenómeno se acentúa por la presencia de alcohol que provoca una vasodilatación y un aumento del flujo microvascular local de las mucosas.
- 35 Debido a este flujo circulatorio elevado, no existe equilibrio en ambos lados de la membrana epitelial: la concentración en la boca siempre permanece más alta hasta que el mecanismo se agota y no hay más moléculas para absorber
- 40 Así, a diferencia obvia de otras formas llamadas "sublinguales", todo el alcohol y el principio activo disuelto de acuerdo con la invención, pasan a través de la mucosa.
- 45 El uso de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención permite administrar pasivamente una dosis de antálgicos y/o de antiespasmódicos, absorbidos inmediatamente desde que se deposita en contacto con la mucosa, para distribuirse al momento por vía vascular, sin ninguna demora para su acción farmacológica y sin sufrir los efectos destructores previos de los canales digestivo y hepático.
- 50 Por tanto, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención permite una absorción tisular inmediata completa de las moléculas antálgicas y/o antiespasmódicas, y después su distribución en la circulación central del organismo, lo que genera una respuesta farmacológica rápida de tipo "flash".
- 55 Por ejemplo, con una forma farmacéutica de acuerdo con la invención, preparada a partir de una composición de 40 mg de floroglucinol solubilizado en 1 ml de una solución de etanol al 40°, una dosis muy significativa de floroglucinol puede administrarse casi instantánea y pasivamente. Esta dosis de 40 mg es superior a la fracción máxima teóricamente disponible de una dosis administrada normalmente por vía oral (62,25 mg) que se sitúa entre 40 y 50 % (31,12 mg) en el mejor de los casos de la dosis administrada usualmente por vía oral.
- 60 Igualmente, con una forma farmacéutica de acuerdo con la invención preparada a partir de 10 mg de tiemonio solubilizado en 0,75 ml de una solución de etanol a 40°, puede administrarse casi instantánea y pasivamente una dosis superior a la fracción máxima teóricamente disponible de una dosis administrada normalmente por vía oral (50 mg) que se sitúa entre 10 y 15 % (aproximadamente 5 mg) o mejor de la dosis administrada usualmente por vía oral.
- 65 De acuerdo con otro ejemplo, con una forma farmacéutica de acuerdo con la invención preparada a partir de 20 mg de nefopam solubilizado en 1 ml de una solución de etanol a 40°, puede administrarse casi instantáneamente y pasivamente una dosis idéntica a la fracción administrada normalmente por inyección intravenosa (20 mg de clorhidrato de nefopam para 2 ml de solución).
- Con la formulación de acuerdo con la invención, la biodisponibilidad de la dosis administrada por vía permucosa local es completa.

La solución hidroalcohólica de acuerdo con la invención, al contener al menos 35 grados de alcohol, presenta igualmente la ventaja de solubilizar las moléculas antálgicas y antiespasmódicas a pesar de que son lipófilas, lo que permite su absorción permucosa espontánea y protege la formulación farmacéutica con respecto a una contaminación microbiológica sin necesidad de introducir agente(s) de conservación antimicrobiano(s).

Así, la solución hidroalcohólica de acuerdo con la invención posee una capacidad cuádruple:

- juega el papel de disolvente del principio activo antálgico y/o antiespasmódico destinado a tratar una crisis espástica, moléculas lipófilas o anfífilas y de bajo peso molecular,
- activa el paso permucosa de este principio activo disuelto así presentado al estado molecular a nivel de la membrana lipófila,
- el grado de alcohol aumenta doblemente la velocidad de absorción por la mucosa, y a la vez por efecto osmótico y suscita una vasodilatación microvascular reflejo, que acelera el flujo microcirculatorio local, y
- es su propio agente de estabilidad lo que evita el uso de aditivos convencionales.

Ventajosamente, la presente invención ofrece una gran simplicidad de realización y una estabilidad farmacéutica muy buena: la solución agua/alcohol extremadamente simplificada garantiza la solubilización del principio activo y permite hacer abstracción de los excipientes usados habitualmente para las preparaciones farmacéuticas convencionales, comprendidos los conservantes.

Permite, por lo tanto, reducir los costos de fabricación y disminuir los riesgos de intolerancia y las posibles interacciones entre el principio activo y los excipientes.

De acuerdo con otra ventaja, el tiempo de acción farmacodinámica de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención es muy corto, comparado con la absorción lenta de los medicamentos a base de antiespasmódicos existentes que requieren un tiempo de espera de al menos 40 minutos entre la toma del medicamento y el inicio de la acción farmacológica antiespasmódica, antidolor.

El suministro farmacológico casi instantáneo puede permitir que un paciente se autoadministre un producto para un efecto equivalente a la eficacia de una inyección intravenosa en flash en la circulación, sin los inconvenientes vinculados a este tipo de administración. Esta permite igualmente tratar los casos de urgencia en el medio hospitalario sin las exigencias de preparación, colocación y seguimiento de un cateterismo venoso y por tanto sin riesgo de contaminación nosocomial.

Se trata de una vía de administración mucho mejor en términos de simplicidad y de disponibilidad de administración, no traumática pero también de costo unitario y terapéutico, comparada con los modos de administración de las moléculas existentes destinadas a tratar las crisis espásticas. La ganancia en términos de relación dosis/efecto es de al menos 40 a 50 %. Con la formulación de acuerdo con la invención se usa al menos 40 a 50 % menos de la dosis para un efecto terapéutico obtenido sin demora. Las moléculas antálgicas y/o antiespasmódicas administradas que no encuentran obstáculos significativos para su distribución instantánea por vía arterial hacia los receptores objetivos de las fibras lisas o del sistema nervioso central, que estas ganan en algunos segundos, la dosis de base administrada se reduce, comparable a la dosis biodisponible indispensable para ejercer la actividad farmacológica requerida. La dosis del principio activo contenido en la formulación de acuerdo con la invención es por tanto inferior a las dosis administradas clásicamente. Se entiende que esta dosis es bastante dependiente del efecto buscado. Esta está comprendida preferentemente entre 2 mg y 50 mg del principio activo, para volúmenes de solución hidroalcohólica que varía de 0,5 ml a 2 ml.

Por otro lado, la mucosa bucal que dispone de una superficie total de absorción extremadamente grande, multiplicada por su carácter de tejido veloso plegado, la administración de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención está desprovista de cualquier riesgo de deglución inoportuna o errónea. En efecto, esta permite un paso permucosa extremadamente rápido que evita cualquier disolución salival o deglución del principio activo administrado, con la ventaja de no desestabilizar las mucosas con los elementos o excipientes diversos. Además, la formulación de acuerdo con la invención se adapta particularmente a los pacientes que sufren crisis espásticas violentas acompañadas de síndromes nauseabundos, debido a que esta evita cualquier rechazo posible por vómitos del medicamento administrado.

Además, los efectos del alcohol son insignificantes. A modo de ejemplo, una solución hidroalcohólica de etanol de 0,75 ml a 40° sólo podría producir una alcoholemia circulante inferior a 0,004 g por litro de sangre, de acuerdo con la fórmula oficial de referencia de Widmark, es decir, una vigésimo quinta parte de la tolerancia legal en Francia establecida a 0,5 g por litro de sangre. Además, el paso inicial de la solución alcohólica por la vía pulmonar, debe permitir la eliminación casi completa del etanol en forma de vapor extraído por vía respiratoria y expirado, antes que el etanol pueda distribuirse en el organismo. El vector alcohólico se elimina por tanto casi en su totalidad a través de la parénquima respiratoria.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de la formulación.

Un procedimiento de fabricación de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención, adaptada particularmente, comprende las etapas siguientes:

- 5
- mezclar alcohol y agua purificada e introducir en esta mezcla al menos un principio activo antálgico y/o antiespasmódico,
 - agitar la preparación hasta la obtención de una suspensión homogénea,
 - seguir la agitación hasta la disolución completa del principio activo, y
 - filtrar.

10

De acuerdo con un modo de realización preferido el procedimiento comprende las etapas siguientes:

- 15
- mezclar el etanol y el agua purificada e introducir en esa mezcla nefopam o floriglucinol o metilsulfato de tiemonio,
 - agitar la preparación, preferentemente durante 10 a 60 minutos, hasta la obtención de una suspensión homogénea y una disolución completa del principio activo, y
 - filtrar.

El procedimiento puede comprender eventualmente las etapas siguientes antes de la filtración:

- 20
- introducir progresivamente un agente corrector del pH hasta la obtención de un pH deseado comprendido entre 5,0 y 8,0,
 - continuar la agitación, preferentemente durante 5 a 30 minutos, hasta la disolución completa del principio activo, y
 - adicionar agua, si es necesario, para completar el volumen deseado.

25 La presente invención puede usarse para la administración sistémica instantánea de dosis de antálgicos reducidas y útiles, especialmente de antálgicos no opioides como el nefopam o de antiespasmódicos, especialmente floriglucinol o tiemonio.

30 En particular, la formulación de acuerdo con la presente invención puede usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las crisis espásticas, en particular de las crisis violentas como las colitis espasmódicas, los cólicos nefríticos, las colecistitis o incluso los dolores postoperatorios o postraumáticos viscerales pelvianos, ginecológicos o gineco-obstétricos por administración transmucosa oral.

35 Tal medicamento de administración mediante transmucosa oral, presenta una actividad terapéutica que elimina el espasmo y/o calma el dolor en un tiempo muy breve y a dosis reducidas con respecto a las dosis tradicionales. Un medicamento preferido comprende la formulación de acuerdo con la invención que asocia a la vez una molécula antiespasmódica a una molécula antálgica central no opiácea como el nefopam o el paracetamol.

40 La formulación de acuerdo con la invención, que corresponde a un volumen de líquido muy bajo, es muy fácil de administrar. Un paciente puede depositarla fácilmente en su boca al contacto directo de una zona mucosa precisa, de superficie reducida, bucal, paragingival o sublingual.

45 Preferentemente, el paciente debe depositar la formulación de acuerdo con la invención al nivel de un territorio mucoso protegido de las secreciones salivares, por ejemplo, la férula yugal, delimitada por una parte por la corona gingival inferior y externa y por otra parte por la pared mucosa de las caras inferiores e internas de las mejillas y el labio inferior. Este canal representa en promedio un depósito cerrado de aproximadamente 18 cm de longitud y de 1 a 1,5 cm de profundidad, es decir, una superficie de absorción mucosa de 35 a 55 cm².

50 De acuerdo con un último aspecto, la formulación de acuerdo con la invención necesita un acondicionamiento industrial específico, para permitir su uso seguro, simple y ergonómico y evitar la degradación del principio activo al contacto con el aire.

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

60 Preferentemente estos acondicionamientos contienen una cánula que permite el depósito preciso de la solución de acuerdo con la invención al contacto de una zona mucosa adecuada.

65 Para la comodidad del uso por el paciente, para un transporte fácil, puede recurrirse preferentemente a los empaques en forma de fundas herméticas específicas. Aún con mayor preferencia, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención se condiciona en los empaques unidosis de 0,5 a 2 ml, susceptibles de suministrar una dosis adecuada de principio activo.

Ventajosamente, este acondicionamiento es fácil de transportar y permite un uso fácil de la forma farmacéutica en cualquier momento del día.

5 Pueden citarse varios ejemplos de formulación de acuerdo con la invención, adaptados particularmente para producir una eficacia antiespasmódica/antidolor:

Formulación 1: metilsulfato de tiemonio 25 mg para 1,00 ml a aproximadamente 40° de etanol

10	- Metilsulfato de tiemonio (principio activo):	25,0 mg
	- Alcohol etílico 95° (diluyente y promotor de la absorción):	0,40 ml
15	- Agua purificada (diluyente):	csp 1,00 ml

Este primer ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la implementación del siguiente procedimiento descrito para un lote de 1000 dosis, es decir 1 l.

20 En una cuba de acero inoxidable introducir 0,40 l de etanol 95 % v/v y 0,6 l de agua purificada.

Introducir en la solución hidroalcohólica 25 g de metilsulfato de tiemonio.

25 Con la ayuda de un agitador con hélices, agitar la preparación durante 20 a 40 minutos hasta la obtención de una suspensión homogénea.

Seguir la agitación hasta la disolución completa del tiemonio.

30 Filtrar la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 micras de porosidad y repartir la preparación en frascos monodosis de 1,00 ml.

Formulación 2: Metilsulfato de tiemonio 10 mg para 0,75 ml a aproximadamente 40° de etanol

35	- Metilsulfato de tiemonio (principio activo):	10,0 mg
	- Alcohol etílico 95° (diluyente y promotor de la absorción):	0,30 ml
	- Agua purificada (diluyente):	csp 0,75 ml

40 Este segundo ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la implementación del siguiente procedimiento descrito para un lote de 1000 dosis, es decir 0,75 l.

En una cuba en acero inoxidable introducir 0,30 l de etanol 95 % v/v y 0,45 l de agua purificada.

45 Introducir en la solución hidroalcohólica 10 g de metilsulfato de tiemonio.

Con la ayuda de un agitador con hélices, agitar la preparación durante 20 a 40 minutos hasta la obtención de una suspensión homogénea.

50 Seguir la agitación hasta la disolución completa del tiemonio.

Filtrar la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 micras de porosidad y repartir la preparación en frascos monodosis de 0,75 ml.

Formulación 3: Floroglucinol 20 mg para 0,75 ml a aproximadamente 40° de etanol

60	- Floroglucinol (principio activo):	20,0 mg
	- Alcohol etílico 95° (diluyente y promotor de absorción):	0,30 ml
	- Agua purificada (diluyente):	csp 0,75 ml

Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la implementación del siguiente procedimiento descrito para un lote de 1000 dosis, es decir 0,75 l.

65

ES 2 586 619 T3

En una cuba de acero inoxidable introducir 0,30 l de etanol 95 % v/v y 0,45 l de agua purificada.

Introducir en la solución hidroalcohólica 20 g de floroglucinol.

5 Con la ayuda de un agitador con hélices, agitar la preparación durante 20 a 40 minutos hasta la obtención de una suspensión homogénea y la disolución completa del floroglucinol.

Filtrar la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 micras de porosidad y repartir la preparación en frascos monodosis de 0,75 ml.

10 Formulación 4: Floroglucinol 40 mg para 1,00 ml a aproximadamente 40° de etanol

15	- Floroglucinol (principio activo):	40,0 mg
	- Alcohol etílico 95° (diluyente y promotor de absorción):	0,40 ml
	- Agua purificada (diluyente):	csp 1,00 ml

20 Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la implementación del siguiente procedimiento descrito para un lote de 1000 dosis, es decir 1,0 l.

En una cuba de acero inoxidable introducir 0,40 l de etanol 95 % v/v y 0,60 l de agua purificada.

25 Introducir en la solución hidroalcohólica 40 g de floroglucinol.

Con la ayuda de un agitador con hélices, agitar la preparación durante 20 a 40 minutos hasta la obtención de una suspensión homogénea.

30 Seguir la agitación hasta su disolución completa.

Filtrar la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 micras de porosidad y repartir la preparación en frascos monodosis de 1,0 ml.

35 Formulación 5: Nefopam 20 mg para 1,00 ml a 40° de etanol

	- Nefopam (principio activo):	20,0 mg
	- Alcohol etílico 95° (diluyente y promotor de absorción):	0,40 ml
40	- Agua purificada (diluyente):	csp 1,00 ml

Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la implementación del siguiente procedimiento descrito para un lote de 1000 dosis, es decir 1,0 l.

45 En una cuba en acero inoxidable introducir 0,40 l de etanol 95 % v/v y 0,60 l de agua purificada.

Introducir en la solución hidroalcohólica 20 g de nefopam.

50 Con la ayuda de un agitador con hélices, agitar la preparación durante 20 a 40 minutos hasta la obtención de una suspensión homogénea.

Seguir la agitación hasta su disolución completa.

55 Filtrar la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 micras de porosidad y repartir la preparación en frascos monodosis de 1,0 ml.

Formulación 6: Nefopam 10 mg para 0,75 ml a 40° de etanol

	- Nefopam (principio activo):	10,0 mg
60	- Alcohol etílico 95° (diluyente y promotor de absorción):	0,30 ml
	- Agua purificada (diluyente):	csp 0,75 ml

65 Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la implementación del siguiente procedimiento descrito para un lote de 1000 dosis, es decir 0,75 l.

ES 2 586 619 T3

En una cuba de acero inoxidable introducir 0,30 l de etanol 95 % v/v y 0,45 l de agua purificada.

Introducir en la solución hidroalcohólica 10 g de nefopam.

5

Con la ayuda de un agitador con hélices, agitar la preparación durante 20 a 40 minutos hasta la obtención de una suspensión homogénea y la disolución completa del floroglucinol.

10

Filtrar la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 micras de porosidad y repartir la preparación en frascos monodosis de 0,75 ml.

Formulación 7: Nefopam 10 mg - Floroglucinol 20 mg para 1,0 ml a 40° de etanol

15

- Nefopam (principio activo): 10,0 mg

- Floroglucinol (principio activo): 20,0 mg

- Alcohol etílico 95° (diluyente y promotor de absorción): 0,40 ml

20

- Agua purificada (diluyente): csp 1,00 ml

Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la implementación del siguiente procedimiento descrito para un lote de 1000 dosis, es decir 1,0 l.

25

En una cuba de acero inoxidable introducir 0,40 l de etanol 95 % v/v y 0,60 l de agua purificada.

Introducir en la solución hidroalcohólica 10 g de nefopam y 20 g de floroglucinol.

30

Con la ayuda de un agitador con hélices, agitar la preparación durante 20 a 40 minutos hasta la obtención de una suspensión homogénea y la disolución completa del floroglucinol y del nefopam.

Filtrar la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente de 5 micras de porosidad y repartir la preparación en frascos monodosis de 1,0 ml.

35

Formulación 8: Tiemonio 10 mg - Paracetamol 125 mg para 1,0 ml a 45° de alcohol

- Metilsulfato de tiemonio (principio activo): 10,0 mg

40

- Paracetamol (principio activo): 125,0 mg

- Alcohol etílico 95° (diluyente y promotor de absorción): 0,45 ml

- Agua purificada (diluyente): csp 1.00 ml

Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la implementación del siguiente procedimiento descrito para un lote de 1000 dosis, es decir 1,0 l.

45

En una cuba de acero inoxidable introducir 0,45 l de etanol 95 % v/v y 0,55 l de agua purificada.

Introducir en la solución hidroalcohólica 10 g de metilsulfato de tiemonio y 125 g de paracetamol.

50

Con la ayuda de un agitador con hélices, agitar la preparación durante 20 a 40 minutos hasta la obtención de una solución homogénea.

55

Filtrar la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente a 5 micras de porosidad y repartir la preparación en frascos monodosis de 1,0 ml.

Formulación 9: Floroglucinol 40 mg - Paracetamol 125 mg para 1,0 ml a 45° de alcohol

60

- Floroglucinol (principio activo): 40,0 mg

- Paracetamol (principio activo): 125,0 mg

- Alcohol etílico 95° (diluyente y promotor de absorción): 0,45 ml

65

- Agua purificada (diluyente): csp 1,00 ml

ES 2 586 619 T3

Este ejemplo de formulación puede obtenerse mediante la implementación del siguiente procedimiento descrito para un lote de 1000 dosis, es decir 1,0 l.

5 En una cuba de acero inoxidable introducir 0,45 l de etanol 95 % v/v y 0,55 l de agua purificada.

Introducir en la solución hidroalcohólica 40 g de floroglucinol y 125 g de paracetamol.

10 Con la ayuda de un agitador con hélices, agitar la preparación durante 20 a 40 minutos hasta la obtención de una solución homogénea.

Filtrar la preparación sobre un filtro de polipropileno o equivalente a 5 micras de porosidad y repartir la preparación en frascos monodosis de 1,0 ml.

15 Como se conoce bien, la invención no se limita evidentemente a los ejemplos representados y descritos más arriba, pero por el contrario cubre todas las variantes.

Reivindicaciones

- 5 1. Formulación para la administración por vía transmucosa oral de al menos un principio activo destinado al tratamiento de una crisis espástica, que comprende:
 - al menos un principio activo presente en forma de base y/o en forma de sales, seleccionado entre los antiespasmódicos de acción periférica, tal como el tiemonio o el floroglucinol, o el nefopam, y
 - una solución hidroalcohólica que comprende entre 40 % y 85 % en volumen de alcohol y entre 15 % y 60 % en volumen de agua,
 10 el o los principio(s) activo(s) que están presente(s) en estado de disolución estable y completo en la solución hidroalcohólica.
- 15 2. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además otro principio activo presente en forma de base y/o en forma de sales, elegido entre los antálgicos de acción central, tal como el paracetamol o el nefopam.
- 20 3. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la cual la solución hidroalcohólica tiene un valor entre 35 y 70 grados de alcohol.
- 25 4. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la cual el alcohol de la solución hidroalcohólica es el etanol.
- 30 5. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende igualmente un agente corrector del pH.
- 35 6. Formulación de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual el agente corrector del pH se selecciona entre los carbonatos y bicarbonatos de sodio, los fosfatos monosódico o disódico, la trietanolamina, el hidróxido de sodio, el potasio y/o entre los agentes de ácidos clorhídrico, sulfúrico, succínico, butírico, fosfórico, cítrico, málico y/o láctico.
- 40 7. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que presenta un pH comprendido entre 5,0 y 9,0.
- 45 8. Procedimiento de preparación de una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque este comprende las etapas siguientes:
 - mezclar el alcohol y el agua purificada e introducir en esta mezcla al menos un principio activo seleccionado entre los antiespasmódicos de acción periférica, tal como el tiemonio o el floroglucinol, o el nefopam,
 - agitar la preparación hasta la obtención de una suspensión homogénea,
 - seguir la agitación hasta la disolución completa del principio activo, y
 - filtrar.
- 50 9. Procedimiento de preparación de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende las etapas siguientes:
 - mezclar el etanol y el agua purificada e introducir en esa mezcla por una parte nefopam o paracetamol y por otra parte floroglucinol o tiemonio,
 - agitar la preparación, preferentemente durante 10 a 60 minutos, hasta la obtención de una suspensión homogénea y la disolución completa del principio activo, y
 - filtrar.
- 55 10. Uso de la formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento por administración transmucosa oral de las crisis espásticas dolorosas.
11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las colitis espasmódicas, colitis nefríticas, dolores postoperatorios o postraumáticos viscerales, pelvianos, ginecológicos o ginecológicos obstétricos por administración transmucosa oral.