



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 979**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/46** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04815716 .8**

96 Fecha de presentación : **30.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1708686**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2006**

54

Título: **Forma farmacéutica de fentanilo generalmente lineal, efervescente y oral, y métodos de administración.**

30

Prioridad: **31.12.2003 US 533619 P**  
**04.10.2004 US 615665 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.05.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.05.2011**

73

Titular/es: **CIMA LABS Inc.**  
**10000 Valley View Road**  
**Eden Prairie, Minnesota 55344-9361, US**

72

Inventor/es: **Moe, Derek;**  
**Agarwal, Vikas y**  
**Habib, Walid**

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 359 979 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).

## DESCRIPCION

Forma farmacéutica de fentanilo generalmente lineal, efervescente y oral, y métodos de administración.

## ANTECEDENTES DEL CAMPO

5 El fentanilo (N.º de registro CAS 437-38-7) *N*-fenil-*N*-[1-(2-feniletil)4-piperidinil]propanamida y sus sales, en particular su sal citrato (N.º de registro CAS 990-73-8) son opiáceos, sustancias controladas y analgésicos narcóticos extremadamente potentes. El fentanilo y su sal citrato son comercializados actualmente por varias empresas en distintos formatos de entrega. El citrato de fentanilo, por ejemplo, está disponible en forma inyectable y de gragea oral con palo, esta última se vende bajo el nombre comercial de ACTIQ®. En la publicación *Productos farmacéuticos aprobados con evaluaciones de equivalencia terapéutica* (del inglés, *Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations*) (en adelante “el Libro naranja”) de la FDA (por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) se identifican tres patentes relacionadas con ACTIQ®: patentes de EE. UU. N.ºs 4.671.953, 4.863.737 y 5.785.989. ACTIQ® también puede estar disponible en una segunda forma. Esta forma puede ser un comprimido con palo. Al igual que la gragea original ACTIQ®, se cree que esta segunda forma presenta la misma velocidad de desintegración,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC que la gragea original. Por lo tanto, se discutirán colectivamente, excepto cuando se especifique expresamente lo contrario o según dicte el contexto.

20 Una reseña de la información contenida en el paquete de ACTIQ® comercializado por Cephalon, Inc., 145 Brandy Wine Parkway West, Chester, PA 19380, disponible en el *Physician’s Desk Reference*, 57.ª ed. 2003 en la página 1184, pone inmediatamente en perspectiva la gravedad de las aflicciones de los pacientes que lo toman. Según su etiqueta, ACTIQ® “está indicado solamente para el tratamiento del dolor irruptivo provocado por el cáncer en pacientes con tumores malignos que ya están recibiendo y que son tolerantes a la terapia con opiáceos para tratar el dolor persistente subyacente debido al cáncer”. (Ídem, énfasis en el original).

25 En las pruebas clínicas de ACTIQ®, el dolor irruptivo provocado por el cáncer se definió como un dolor transitorio repentino de moderado a intenso que se da en pacientes con cáncer que experimentan un dolor persistente debido al cáncer que se controla con dosis de mantenimiento de medicamentos opiáceos, que incluyen al menos 60 mg de morfina al día, 50 microgramos de fentanilo transdérmico cada hora o una dosis equianalgésica de otro opiáceo durante una semana o más. De este modo, los pacientes que reciben ACTIQ® son pacientes con dolor intolerable repentino, que reaparece a pesar de seguir un tratamiento analgésico crónico. Conseguir aliviar el dolor en pacientes con tal dolor irruptivo está inexorablemente relacionado con la calidad de vida inmediata del paciente. Para dichos pacientes, conseguir aliviar el dolor irruptivo puede ser lo único que la ciencia médica pueda ofrecer.

30 Como sucede a menudo en medicina, siempre se puede mejorar. El fentanilo es un fármaco caro, que cuesta a los fabricantes hasta 100 \$ por gramo o más. Aunque el coste no sea de ninguna manera un factor primordial, el coste de la medicación es un factor a considerar. Una formulación que permita una reducción en la cantidad de fentanilo podría reducir el coste global del cuidado de un paciente.

35 Aún mucho más importante, una reducción en la dosis de un opiáceo tan potente que permita lograr aun así un tratamiento beneficioso del dolor irruptivo en pacientes con cáncer, tendría consecuencias deseables y de gran alcance en cuanto al cuidado general del paciente. Los agonistas opiáceos del receptor  $\mu$ , incluido el fentanilo, producen depresión respiratoria dependiente de la dosis. Los individuos vulnerables pueden desarrollar depresión respiratoria grave o letal, incluso a las dosis recomendadas. Al igual que otros opiáceos potentes, el fentanilo se ha asociado con casos de depresión respiratoria grave y letal en individuos que no toleran opiáceos. De este modo, la dosis inicial de ACTIQ® utilizada para tratar episodios de dolor irruptivo en pacientes con cáncer debe ser 200 microgramos y cada paciente debe ser evaluado individualmente para proporcionar una analgesia adecuada que a su vez minimice los efectos secundarios. Dichos efectos secundarios, incluso aquellos que no ponen en peligro la vida del paciente, pueden ser significativos.

45 Además, el fentanilo, como agonista opiáceo de  $\mu$ , puede producir dependencia y tolerancia al fármaco. La dependencia al fármaco de por sí no es necesariamente un problema en estos tipos de pacientes con cáncer. Pero el fentanilo también se puede utilizar en el tratamiento de otros tipos de dolor. En tales protocolos de tratamiento, la dependencia y la tolerancia pueden ser factores significativos. Además, los pacientes con cáncer están generalmente bajo medicación fuerte. Cuanto más tiempo se pueda proporcionar una dosis de medicación más baja, mejor.

50 La patente de EE. UU. N.º 6.200.604, que se otorgó el 13 de marzo de 2001 a CIMA LABS INC., 10000 Valley View Road, Eden Prairie, MN 55344, ejemplifica dos formulaciones de fentanilo cada una con una efervescencia del 36% y que contienen cada una 1,57 miligramos de sal de fentanilo. Remítase al ejemplo I de esta, de la línea 60 de la columna 5 a la línea 30 de la columna 6. La patente '604 describe el uso de, entre otras cosas, la efervescencia como un potenciador de la penetración para influir en la absorción oral del fármaco. Remítase también a las patentes de EE. UU. N.ºs 6.759.059 y 6.680.071. Remítase también a Brendenberg, S., 2003 *New Concepts in Administration of Drugs in Tablet Form: Formulation and Evaluation of a Sublingual Tablet for Rapid Absorption, and Presentation of an Individualized Dose Administration System*, Acta Universitatis Upsaliensis. *Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy*, 287, pág. 83. Uppsala ISBN 91-554-5600-6.

Si se pudieran alcanzar dosis más bajas de fentanilo que proporcionaran no obstante un alivio del dolor similar, los pacientes podrían obtener beneficios comparables con una cantidad mucho menor de fármaco a un coste más bajo y con un riesgo reducido de efectos secundarios. Así pues, la mejora de la administración de fentanilo sigue siendo deseable.

## 5 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una forma farmacéutica oralmente desintegrable/soluble, a métodos para preparar tales formas farmacéuticas, métodos para utilizar tales formas farmacéuticas para tratar el dolor y sus usos para la fabricación de un fármaco, donde el fentanilo, o una o más de sus sales farmacéuticamente aceptables (cuando "fentanilo" se mencione en la presente, se debe asumir que incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables, a menos que el contexto sugiera lo contrario) se administran oralmente en dosis que contengan al menos aproximadamente un 45% menos de fentanilo en comparación con las formulaciones con palo no efervescentes (grageas y comprimidos) disponibles actualmente. A pesar de la dosis menor, estas formas farmacéuticas oralmente desintegrables de la invención deben tener una  $C_{m\acute{a}x}$  comparable a la de otras formas farmacéuticas que contienen mucho más, p. ej., alrededor de dos veces más fármaco. En este contexto, "comparable" significa que la  $C_{m\acute{a}x}$  de una forma farmacéutica de la presente invención es al menos aproximadamente el 75% de la de ACTIQ<sup>®</sup> que contiene aproximadamente el doble de fentanilo. De este modo, si un comprimido de 400 microgramos de acuerdo con la presente invención se comparara con una gragea con palo ACTIQ<sup>®</sup> de 400 microgramos y ambas se compararan con una gragea con palo ACTIQ<sup>®</sup> de 800 microgramos, el comprimido de acuerdo con la presente invención tendría una  $C_{m\acute{a}x}$  que sería al menos del 75% al 125% de la  $C_{m\acute{a}x}$  de la formulación ACTIQ<sup>®</sup> de 800 microgramos. La formulación ACTIQ<sup>®</sup> de 400 microgramos tendrá una  $C_{m\acute{a}x}$  mucho menor. Esto es válido para dosis de hasta aproximadamente 800 microgramos en función del peso de fentanilo en forma libre. Cabe destacar que "aproximadamente" en este contexto (dosis) significa  $\pm 10\%$ . De este modo, de aproximadamente 100 a aproximadamente 800  $\mu\text{g}$  es de 90 a 880  $\mu\text{g}$ . Más preferentemente, "comparable" en el contexto de la invención también se puede referir a que la  $C_{m\acute{a}x}$  de una forma farmacéutica de la presente invención esté entre el 80 y el 120% de la de ACTIQ<sup>®</sup> que contiene aproximadamente el doble de fentanilo en peso. También se puede definir este caso como "altamente comparable". Aún más preferentemente, "comparable" en el contexto de la invención también se puede referir a que la  $C_{m\acute{a}x}$  de una forma farmacéutica de la presente invención esté entre el 85 y el 115% de la de ACTIQ<sup>®</sup> que contiene aproximadamente el doble de fentanilo en peso. También se puede definir este caso como "extremadamente comparable".

La forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende de 90 a 880 microgramos de fentanilo, calculados como fentanilo en forma de base libre o una cantidad equivalente de una sal de este, un aditivo efervescente en una cantidad del 5 al 85% en peso de la forma farmacéutica, una sustancia reguladora del pH en una cantidad del 0,5 al 25% en peso de la forma farmacéutica, un glicolato de almidón en una cantidad del 0,25 al 20% en peso de la forma farmacéutica y manitol, donde dicha forma farmacéutica es adecuada para el suministro de dicho fentanilo a través de la mucosa oral de un paciente por administración bucal, gingival o sublingual.

La forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento del dolor comprende de 90 a 880 microgramos de fentanilo, calculados como fentanilo en forma de base libre o una cantidad equivalente de una sal de este, un aditivo efervescente, una sustancia reguladora del pH, siendo dicha sustancia reguladora seleccionada y proporcionada en una cantidad capaz de proporcionar un cambio en el pH local de al menos 0,5 unidades de pH, manitol y un glicolato de almidón, donde dicha forma farmacéutica es adecuada para el suministro de dicho fentanilo a través de la mucosa oral de un paciente por administración bucal, gingival o sublingual, y que proporciona una relación de la  $C_{m\acute{a}x}$  frente a la dosis de entre 2,0 y 4,0 picogramos/ml/microgramo, donde dicha forma farmacéutica debe mantenerse en contacto íntimo con dicha mucosa oral durante un tiempo suficiente para liberar una cantidad eficaz terapéuticamente de dicho fentanilo a través de dicha mucosa oral.

El método para preparar un comprimido para la administración bucal, gingival o sublingual de fentanilo de acuerdo con la presente invención comprende los pasos de: proporcionar fentanilo o una sal de este en una cantidad de entre 90 y 880 microgramos por dosis medidos como fentanilo en forma de base, o una cantidad equivalente de una sal de este; proporcionar un aditivo efervescente en una cantidad del 5 al 85% en peso de la forma farmacéutica, una sustancia reguladora del pH en una cantidad del 0,5 al 25% en peso de la forma farmacéutica, un glicolato de almidón en una cantidad del 0,25 al 20% en peso de la forma farmacéutica y un relleno en una cantidad de entre el 10% y el 80% en peso de la forma farmacéutica, donde dicho relleno comprende manitol; mezclar dicho fentanilo, aditivo efervescente, sustancia reguladora del pH, dicho glicolato de almidón y dicho relleno; y comprimir la mezcla resultante en forma de al menos un comprimido.

En el contexto de la invención, "forma farmacéutica oral" preferentemente excluye grageas del tipo con palo como ACTIQ<sup>®</sup> y en cambio incluye comprimidos oralmente desintegrables solubles, cápsulas, pastillas, geles, cremas, películas y similares. Preferentemente, estas formas farmacéuticas son comprimidos efervescentes. Además, pueden incluir una sustancia reguladora del pH y un desintegrante. Generalmente, estas formas farmacéuticas se aplican o se sitúan en un lugar específico de la cavidad oral y permanecen en él hasta que se desintegran y/o disuelven, generalmente en un período de aproximadamente 10 a 30 minutos.

En otro aspecto preferido de la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica efervescente oralmente desintegrable diseñada para la administración de fentanilo y/o sales farmacéuticamente aceptables de este a

través de la cavidad oral, tal como a través de vías de administración bucal, gingival o sublingual, en lugar de tragarse. Preferentemente, esta formulación no incluirá un palo u otro dispositivo tal que permita sostenerla con facilidad en la mano de un paciente o retirarla de la boca una vez que la forma farmacéutica se haya humedecido en la boca. Además, la forma farmacéutica incluirá al menos aproximadamente el 45% menos de fentanilo (basado en su peso calculado como material en forma de base libre) y más preferentemente entre el 45% y el 55% menos de fentanilo en comparación con el correspondiente producto ACTIQ®. Aun así, serán comparables, preferentemente altamente comparables y aún más preferentemente extremadamente comparables en términos de  $C_{m\acute{a}x}$ , así como también generalmente igualmente eficaces.

De este modo, si se proporcionan 1600 microgramos de fentanilo en una formulación ACTIQ®, la correspondiente forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención incluiría aproximadamente 880 microgramos de fentanilo o menos. Más preferentemente, incluiría aproximadamente 800 microgramos de fentanilo. Aún a pesar de tal reducción dramática en la cantidad de fármaco, al menos una o más de las propiedades farmacocinéticas tradicionales medidas para varios fármacos, tales como  $C_{m\acute{a}x}$ , serían similares, si no superiores. Por ejemplo, de acuerdo con la presente invención, las formulaciones pueden tener un  $T_{m\acute{a}x}$  menor, siendo  $T_{m\acute{a}x}$  el tiempo en el que se alcanza la máxima concentración, y/o una  $C_{m\acute{a}x}$  comparable, si no superior, siendo  $C_{m\acute{a}x}$  la concentración más alta observada en la sangre de un paciente después de la administración, en comparación con el correspondiente producto ACTIQ® que contiene al menos el 80% más de fentanilo en peso. El AUC o área bajo la curva (del inglés, Area Under the Curve) será generalmente lineal para formas farmacéuticas de contenido de fentanilo en aumento dentro de los intervalos de dosis contemplados.

En un aspecto particularmente preferido de la presente invención, se ha descubierto que las formulaciones se pueden producir teniendo una dependencia aproximadamente lineal entre la dosis de fentanilo (medido en peso en forma de base libre) y la  $C_{m\acute{a}x}$ , específicamente en intervalos de dosis de aproximadamente 100-800 microgramos por dosis. Se debe entender que "lineal" significa que no habrá una diferencia significativa en la  $C_{m\acute{a}x}$  normalizada por dosis en la dosis de 90 a 880 microgramos (más preferentemente 100-810 µg) utilizando ANOVA con un valor de p de 0,15 (p menor o igual a 0,15) cuando se formule como parte de una serie de al menos tres formas farmacéuticas con dosis que varían de entre 90 y 880 microgramos de fentanilo. Esta es la manera preferida de determinar linealidad de acuerdo con la invención. Dicho de otra manera, la pendiente del  $\ln(C_{m\acute{a}x})$  frente al  $\ln(\text{dosis})$  debe ser  $1 \pm 15\%$  (0,85-1,15). Como se ha observado en estudios que se discuten en la presente, las dosis de 200, 500 y 810 µg eran "lineales" de acuerdo con la presente invención. Las dosis de 1080 µg, aunque eran muy superiores a las de la técnica anterior, no eran "lineales" como se define en la presente en términos de la  $C_{m\acute{a}x}$  frente a la dosis en comparación con las otras dosis.

La relación de la  $C_{m\acute{a}x}$  frente a la dosis en este rango de dosis es de entre 2,0 y 4,0 picogramos/ml/microgramo. Esto es, picogramos de fentanilo en forma de base por ml de suero o una cantidad proporcional si se determina en sangre u otro fluido, normalizado por microgramo de la dosis. De acuerdo con la presente invención, "entre" incluye el valor superior e inferior del rango. Más preferentemente, la relación es de 2,5 a 3,5 y aún más preferentemente entre 2,7 y 3,5 picogramos/ml/microgramo. Estos rangos están basados en la media de los datos calculada al menos para 10 pacientes en una prueba clínica adecuada. Por el contrario, los ensayos han demostrado que ACTIQ® proporciona una relación de aproximadamente 1,4 picogramos/ml/microgramo. De este modo, para formas farmacéuticas que contienen la misma cantidad de fentanilo, la presente invención puede proporcionar aproximadamente el doble de  $C_{m\acute{a}x}$ , si no más, hasta dosis de 880 microgramos, p. ej. , aproximadamente 800 microgramos utilizando la invención. En otra realización, estas formas farmacéuticas también proporcionarían una dependencia lineal entre la dosis y la  $C_{m\acute{a}x}$  si se formularan en un rango de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 microgramos de fentanilo (en forma de base libre) o una cantidad proporcional de sal. Naturalmente, para una única concentración de la dosis, esto significa que la relación entre la dosis y la  $C_{m\acute{a}x}$  para dicha dosis tendrá una dependencia lineal con una serie producida variando simplemente la misma formulación para incluir más o menos fentanilo en el intervalo descrito.

También se prefieren como un aspecto de acuerdo con la presente invención formas farmacéuticas efervescentes de fentanilo diseñadas para ser administradas bucal, gingival o sublingualmente, que contienen 880 microgramos o menos de fentanilo, en peso, basados en el peso del material en forma de base libre y que tienen un  $T_{m\acute{a}x}$  de menos de aproximadamente 1,5 horas y más preferentemente menos de aproximadamente 1 hora. Aun así, estas formas farmacéuticas tendrán una  $C_{m\acute{a}x}$  deseable, como se discutió anteriormente, de entre 2,0 y 4,0 picogramos/ml/microgramo. También se contemplan métodos de administración de estas formas farmacéuticas para tratar el dolor.

De acuerdo con la presente invención, estas formulaciones incluyen efervescencia para actuar como un potenciador de la penetración, con una sustancia adicional reguladora del pH. Más preferentemente, la sustancia reguladora del pH es distinta de uno de los componentes, compuestos o moléculas utilizados para generar efervescencia. Las formas farmacéuticas particularmente preferidas también incluyen un desintegrante que permite la reducción de la dosis, la linealidad y/o la relación de  $C_{m\acute{a}x}$  frente a la dosis que se describen en la presente. Un ejemplo particularmente preferido de un desintegrante es un glicolato de almidón. También se prefieren formas farmacéuticas que incluyen un relleno que facilita las mismas características que los desintegrantes que se acaban de describir. Más preferentemente el relleno es manitol.

En una realización particularmente preferida de acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica oral adecuada para administración bucal, sublingual o gingival que contiene hasta un miligramo, y más

preferentemente 100, 200, 300, 400, 600 u 800 microgramos de fentanilo en peso medidos como la base libre y que además incluye al menos un aditivo efervescente, al menos una sustancia reguladora del pH y excipientes adecuados. Preferentemente, una formulación tal será capaz de proporcionar un  $T_{m\acute{a}x}$  de 1,5 horas o menos y/o una  $C_{m\acute{a}x}$  de entre 2,0 y 4,0 picogramos/ml/microgramo. Dicho de otra manera, las  $C_{m\acute{a}x}$  de las formas farmacéuticas de la presente invención son comparables a la  $C_{m\acute{a}x}$  de una formulación ACTIQ<sup>®</sup> que contiene al menos aproximadamente el 80% más de fentanilo en peso. En otra realización preferida, estas formas farmacéuticas tendrán una  $C_{m\acute{a}x}$  que es aproximadamente el 25% de la de una formulación de ACTIQ<sup>®</sup> que tenga al menos aproximadamente el 80% más de fentanilo en forma de base libre en peso, preferentemente aproximadamente el 20% y aún más preferentemente aproximadamente el 15% de esta.

En otra realización particularmente preferida de acuerdo con la presente invención, se proporciona un comprimido oralmente desintegrable adecuado para la administración bucal, sublingual o gingival, que contiene aproximadamente 100, 200, 300, 400, 600 u 800 microgramos de fentanilo, medidos como la base libre, al menos un aditivo efervescente y al menos una sustancia reguladora del pH, así como también excipientes adecuados, siendo dicha forma farmacéutica capaz de proporcionar un  $T_{m\acute{a}x}$  de aproximadamente 1,5 horas o menos y/o una  $C_{m\acute{a}x}$  de entre 2,7 y 3,5 picogramos/ml/microgramo.

En otra realización más de acuerdo con la presente invención, cualquiera de las formulaciones mencionadas previamente en la presente puede consistir esencialmente en fentanilo, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 800 microgramos o menos (es decir, de hasta 880  $\mu$ g), un aditivo efervescente, al menos una sustancia reguladora del pH y excipientes adecuados que son capaces de proporcionar una  $C_{m\acute{a}x}$  de entre 2,0 y 4,0 picogramos/ml/microgramo, más preferentemente de entre 2,5 y 3,5 picogramos/ml/microgramo, y aún más preferentemente de entre 2,7 y 3,5 picogramos/ml/microgramo, y que contiene al menos aproximadamente el 45% menos de fentanilo que una forma farmacéutica de ACTIQ<sup>®</sup> que proporciona una  $C_{m\acute{a}x}$  comparable. En el presente contexto, "consistir esencialmente en" pretende excluir cualquier excipiente o combinación de excipientes o, según convenga, cualquier cantidad de cualquier excipiente o combinación de excipientes, así como también cualquier sustancia reguladora del pH o cualquier cantidad de sustancia reguladora del pH que alterara las características básicas y novedosas de la invención. De este modo, un excipiente o mezcla de excipientes particular que incrementara el  $T_{m\acute{a}x}$  a 2,5 horas o más sería excluido. De forma similar, y de nuevo solamente con propósitos ilustrativos, una combinación de excipientes proporcionada en una cantidad específica que alterara la  $C_{m\acute{a}x}$  a un nivel no contemplado sería excluida. Aún así, podría utilizarse una cantidad pequeña de PVP reticulado y/o monohidrato de lactosa, la cual no alteraría significativamente el  $T_{m\acute{a}x}$  o la  $C_{m\acute{a}x}$  de las formas farmacéuticas, aunque generalmente no se desea. De todas maneras, si se usan conjuntamente y a niveles del 5% y el 20%, respectivamente, pueden alterar las propiedades de forma adversa. De este modo, estas cantidades de estos excipientes, en combinación, se excluirían.

En una realización particularmente preferida de este aspecto de la presente invención, se proporcionan formas farmacéuticas que consisten esencialmente en: entre 90 y 880 microgramos de fentanilo, calculados como fentanilo en forma de base libre, o una sal de este, glicolato sódico de almidón, manitol, al menos una sustancia reguladora del pH y al menos un aditivo efervescente. Preferentemente, estas formas farmacéuticas proporcionan un  $T_{m\acute{a}x}$  de aproximadamente 1,5 horas o menos, una relación de la  $C_{m\acute{a}x}$  frente a la dosis de entre 2,0 y 4,0 picogramos/ml/microgramo, una dependencia lineal entre  $C_{m\acute{a}x}$  y dosis, y/o una  $C_{m\acute{a}x}$  que es comparable según se define en la presente, siendo la forma farmacéutica adecuada para administración bucal, sublingual o gingival. Más preferentemente, la cantidad de fentanilo medida como la base libre es de 100-800 microgramos.

También se contemplan como otro aspecto de la invención métodos de administración de fentanilo a pacientes que experimentan dolor en general incluidos, pero sin limitarse a: dolor de espalda, lumbago, dolor articular, cualquier forma de dolor artrítico, dolor provocado por trauma o accidentes, dolor neuropático, dolor quirúrgico o postoperatorio, dolor provocado por una enfermedad o afección distinta del cáncer, dolor provocado por el cáncer y en particular, dolor irruptivo provocado por el cáncer. Un método preferido incluye los pasos de administrar a un paciente que lo requiera un comprimido efervescente oralmente desintegrable descrito en la presente para la administración bucal, gingival o sublingual, el cual incluye una dosis de fentanilo de entre aproximadamente 100-800 microgramos (medidos como la base libre), y mantener la forma farmacéutica en la boca del paciente durante un tiempo suficiente para permitir el transporte de dicha dosis (o una porción terapéuticamente significativa y/o eficaz de esta) de la cavidad oral al flujo sanguíneo. Preferentemente, el paciente se enseña, entrena u observa para asegurarse de que la dosis no se trague y en cambio, en la medida de lo posible, el fentanilo entre en el cuerpo a través de una o más de las superficies dentro de la boca y la cavidad oral. El método también incluye preferentemente el paso de mantener la forma farmacéutica en la boca, sustancialmente sin moverla dentro de la cavidad oral. En otro aspecto preferido, la dosis se disuelve/desintegra o tiene un tiempo de residencia medio de entre 5 y 30 minutos.

Un método de este tipo es un método para tratar episodios de dolor irruptivo provocado por el cáncer que comprende los pasos de proporcionar una dosis inicial de aproximadamente 100 microgramos de fentanilo calculados como fentanilo en forma de base libre o una cantidad equivalente de una sal de este, en una forma farmacéutica que comprende un aditivo efervescente en una cantidad del 5 al 85% en peso de la forma farmacéutica, una sustancia reguladora del pH en una cantidad del 0,5 al 25% en peso de la forma farmacéutica, y un glicolato de almidón en la cantidad del 0,25 a aproximadamente el 20% en peso de la forma farmacéutica. La forma farmacéutica es adecuada para el suministro de dicho fentanilo a través de la mucosa oral de un paciente. Se sobreentiende que "proporcionar" incluye sacar una forma farmacéutica de un paquete o que alguien suministre o dispense tal forma farmacéutica. El

método también incluye colocar la forma farmacéutica en la boca del paciente entre la mejilla y la encía superior o inferior, durante un tiempo suficiente para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho fentanilo a través de dicha mucosa oral. El mismo método puede emplearse para el tratamiento de otros tipos de dolor, que incluyen cualquier tipo de dolor de espalda, dolor quirúrgico o postoperatorio y dolor neuropático.

5 No cabría esperar que fuera posible producir un comprimido oralmente desintegrable diseñado para la administración de fentanilo en la cavidad oral que fuera capaz de proporcionar un  $T_{m\acute{a}x}$  de 1,5 horas o menos, que contuviera 880 microgramos de fentanilo o menos, medidos como la base libre, y que tuviera preferentemente una  $C_{m\acute{a}x}$  deseable. Aunque cierta bibliografía sobre la gragea ACTIQ<sup>®</sup> sugiere un  $T_{m\acute{a}x}$  de aproximadamente 45 minutos, los ensayos han demostrado que es más bien de dos horas.

10 No cabría esperar que fuera posible producir una forma farmacéutica oralmente desintegrable diseñada para la administración de fentanilo en la cavidad oral a través de una vía de administración bucal, sublingual o gingival, que contuviera al menos aproximadamente el 45% menos de fentanilo que la forma farmacéutica ACTIQ<sup>®</sup> que proporcionara un valor de  $C_{m\acute{a}x}$  comparable.

15 Tampoco cabría esperar que fuera posible producir una forma farmacéutica oralmente desintegrable y utilizarla para tratar el dolor, y en particular el dolor irruptivo sufrido por pacientes con cáncer, donde una cantidad terapéuticamente eficaz (una cantidad que pueda proporcionar en alguna medida el alivio del dolor), generalmente más del 75%, más preferentemente más del 80% y aún más preferentemente el 90% o más de la dosis de fentanilo se absorbiera al flujo sanguíneo desde la cavidad oral a través de la mucosa oral.

20 Tampoco cabría esperar que la  $C_{m\acute{a}x}$  de las formas farmacéuticas que tienen mucho menos fármaco activo en comparación con los productos actualmente en el mercado pudiera ser lineal en términos de la  $C_{m\acute{a}x}$  frente a la dosis, por ejemplo,  $\pm$  15% de intervalo de confianza en un rango de aproximadamente 100 a aproximadamente 800  $\mu$ g (90-880  $\mu$ g).

25 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar una forma farmacéutica de fentanilo efervescente bucal, gingival o sublingual capaz de proporcionar uno o más de: una dependencia lineal entre dosis y  $C_{m\acute{a}x}$  en un intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 microgramos; una  $C_{m\acute{a}x}$  comparable cuando se aplica una dosis de al menos aproximadamente el 45% menos de fentanilo, en comparación con una formulación no efervescente tal como ACTIQ<sup>®</sup> de la que se aplica la misma dosis; y una relación de la  $C_{m\acute{a}x}$  frente a la dosis de 2,0 a 4,0 picogramos/ml/microgramos. Esto se consigue mezclando una cantidad de fentanilo (basada en el peso de la base libre) de entre aproximadamente 100 a aproximadamente 800 microgramos por  
30 forma farmacéutica con una cantidad eficaz de un aditivo efervescente, una cantidad eficaz de una sustancia reguladora del pH capaz de producir un cambio en el pH local del microentorno en el área de contacto superficial de la mucosa oral y la forma farmacéutica una vez que ésta se sitúe en la boca de un paciente ("pH local"), medido como se describe en la presente, de al menos 0,5 unidades de pH en comparación con una formulación idéntica sin la sustancia reguladora del pH, y un desintegrante que permite la reducción de la dosis, la linealidad y la relación de  $C_{m\acute{a}x}$  y dosis que se han  
35 descrito anteriormente. Estos se comprimen para formar un comprimido o si no se convierten en una forma farmacéutica utilizando técnicas convencionales. Preferentemente, este proceso se lleva a cabo sin granulación, aunque los materiales individuales utilizados se pueden granular antes de ser mezclados. De este modo, un azúcar granulado húmedo podría utilizarse como un relleno en un proceso de compresión directa que de otro modo sería seco.

40 Más preferentemente, el método se utiliza para preparar una forma farmacéutica, preferentemente un comprimido, que produce una dependencia lineal entre la dosis y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 microgramos, una  $C_{m\acute{a}x}$  altamente comparable a una dosis de al menos aproximadamente el 50% menos de fentanilo en comparación con ACTIQ<sup>®</sup> a la misma dosis y/o una relación de la  $C_{m\acute{a}x}$  frente a la dosis de entre 2,7 y 3,5 picogramos/ml/microgramos. Esto se consigue mezclando una cantidad de fentanilo o una sal de este  
45 adecuada para proporcionar un número predeterminado de formas farmacéuticas, teniendo cada una de ellas entre aproximadamente 100 y aproximadamente 800 microgramos de fentanilo, un aditivo efervescente en una cantidad del 5 al 85% en peso de las dosis farmacéuticas finales (p/p), una sustancia reguladora del pH en una cantidad de entre el 0,5 y el 25% p/p, un glicolato de almidón en una cantidad de entre el 0,25 y el 20% p/p, manitol, y comprimiendo los mismos para formar un comprimido en estado seco. Preferentemente, la sustancia reguladora del pH proporcionará un cambio en el pH local de al menos aproximadamente 1 unidad de pH en comparación con una formulación idéntica sin la  
50 misma.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

A lo largo de toda la especificación, incluyendo las reivindicaciones, el término "comprender" y variaciones del mismo, tales como "que comprende" y "comprende", así como "tener", "que tiene", "incluye", "incluir" y "que incluye", y variaciones de los mismos, significa que los pasos, elementos o materiales nombrados a los que se refiere son  
55 esenciales, pero que otros pasos, elementos o materiales pueden ser añadidos y formar aun así una construcción dentro del alcance de la reivindicación o descripción. Cuando se nombre al describir la invención y en una reivindicación, significa que la invención y lo que se reivindica son considerados para lo que sigue y potencialmente más. Estos términos, particularmente cuando se aplican a las reivindicaciones, son inclusivos o abiertos y no excluyen elementos o pasos de los métodos no mencionados adicionales.

A menos que se defina de otra manera con respecto a una propiedad, característica o variable específica, para los propósitos de la presente invención el término “sustancialmente” cuando se aplica a cualquier criterio, como una propiedad, característica o variable, significa que se alcanza el criterio mencionado en tal medida que un experto en la técnica entendería que el beneficio que se debe conseguir o la condición o valor de la propiedad deseada se alcanzan.

5 La presente invención incluye, en un aspecto, una forma farmacéutica que comprende entre aproximadamente 100 y aproximadamente 800  $\mu\text{g}$  (microgramos) de fentanilo, calculados como fentanilo en forma de base libre, o una sal de este, adecuada para la administración bucal, sublingual o gingival. Cuando la forma farmacéutica se administra adecuadamente poniéndola en contacto con la mucosa oral durante un tiempo suficiente, es capaz de proporcionar un  $T_{\text{máx}}$  de 1,5 horas o menos. Además, o en cambio, se conseguirá una relación de la  $C_{\text{máx}}$  frente a la dosis de entre 2,0 y 10 4,0, más preferentemente entre 2,3 y 3,5 y aún más preferentemente entre 2,7 y 3,5 picogramos/ml/microgramo. De forma más preferida, la dependencia entre dosis y  $C_{\text{máx}}$  es lineal para dosis de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 800 microgramos en comparación con otras dosis formuladas por lo demás de la misma manera.

15 La forma farmacéutica preferentemente comprende además al menos una sustancia reguladora del pH y al menos un aditivo efervescente. Estos se proporcionan cada uno en una cantidad que es suficiente para proporcionar el  $T_{\text{máx}}$  y/o la  $C_{\text{máx}}$  deseados. La forma farmacéutica preferentemente también comprende al menos un excipiente que se selecciona y se proporciona en una cantidad que, en combinación con dicha sustancia reguladora del pH y dicho aditivo efervescente, proporcionan un  $T_{\text{máx}}$  y/o una  $C_{\text{máx}}$  deseados.

Otro aspecto de la invención es un método de administración de fentanilo a un paciente que experimenta dolor. Este método puede comprender los pasos de poner en contacto la mucosa oral de un paciente que lo necesite con una 20 forma farmacéutica oralmente desintegrable. La forma farmacéutica incluye una dosis de fentanilo de entre aproximadamente 100-800 (90-880) microgramos (medidos como la base libre), por forma farmacéutica, o una sal de este. La forma farmacéutica es capaz de proporcionar un  $T_{\text{máx}}$  de 1,5 horas o menos, y/o una relación de la  $C_{\text{máx}}$  frente a la dosis de entre 2,0 y 4,0, más preferentemente entre 2,3 y 3,5 y aún más preferentemente entre 2,7 y 3,5 picogramos/ml/microgramo y/o una dependencia lineal entre la  $C_{\text{máx}}$  y la dosis, preferentemente para una forma 25 farmacéutica que incluye al menos un 45% menos de fentanilo del que de otra manera se prescribiría al utilizar los formatos de administración conocidos comercialmente. La forma farmacéutica se mantiene en contacto con la mucosa oral del paciente durante el tiempo necesario para permitir el transporte de una porción de fentanilo terapéuticamente significativa o eficaz, preferentemente más del 75%, más preferentemente más del 80% y aún más preferentemente el 90% o más de la dosis, desde la cavidad oral al flujo sanguíneo a través de la mucosa oral.

30 Otro aspecto de la invención proporciona una forma farmacéutica que comprende: entre aproximadamente 100 y aproximadamente 800 microgramos de fentanilo por forma farmacéutica, calculados como fentanilo en forma de base libre. Cuando se utilice una sal de fentanilo, se utilizará en una cantidad que proporcione una cantidad equivalente en peso de fentanilo en forma de base libre. La forma farmacéutica es adecuada para la administración bucal, sublingual o gingival. Cuando la forma farmacéutica se administra adecuadamente poniéndola en contacto con la mucosa oral 35 durante un tiempo suficiente, es capaz de proporcionar una  $C_{\text{máx}}$  que es al menos del 75 al 125%, más preferentemente entre el 80 y el 120%, y aún más preferentemente entre el 85% y el 115% de la de una formulación ACTIQ<sup>®</sup> donde esta última incluye al menos un 80% más de fentanilo en peso. Preferentemente, esta forma farmacéutica también incluye al menos una sustancia reguladora del pH y al menos un aditivo efervescente en una cantidad que sea suficiente para proporcionar la  $C_{\text{máx}}$  citada. Aún más preferentemente, la forma farmacéutica comprende además al menos un 40 excipiente en una cantidad que, en combinación con dicha sustancia reguladora del pH y/o dicho aditivo efervescente, sea suficiente para proporcionar la  $C_{\text{máx}}$  deseada.

También se contempla un método de administración de fentanilo a un paciente que experimenta dolor, que comprende los pasos de poner en contacto la mucosa oral de un paciente que lo necesite con una forma farmacéutica 45 oralmente desintegrable, la cual incluye una dosis de fentanilo de entre aproximadamente 100-800 microgramos (medidos como la base libre) por forma farmacéutica, o una cantidad equivalente de una sal de este. La forma farmacéutica presenta una  $C_{\text{máx}}$  que es al menos del 75% al 125%, más preferentemente entre el 80 y el 120%, y aún más preferentemente entre el 85% y el 115% de la de una formulación ACTIQ<sup>®</sup> que incluye al menos el 80% más de fentanilo en peso. La forma farmacéutica se mantiene en contacto con la mucosa oral del paciente durante un tiempo suficiente para permitir el transporte de una porción de fentanilo terapéuticamente significativa o eficaz, preferentemente 50 más del 75%, más preferentemente más del 80% y de la forma más preferida el 90% o más de la dosis, desde la cavidad oral al flujo sanguíneo a través de la mucosa oral.

Se ha descubierto ahora que el uso de efervescencia y de una sustancia reguladora del pH, particularmente cuando se combinan con un glicolato de almidón, pueden proporcionar ventajas significativas particulares en cuanto a la cantidad de fentanilo que se requiere para la dosis. También se ha descubierto que ciertos excipientes en combinación 55 con aditivos efervescentes y sustancias reguladoras del pH pueden proporcionar resultados incluso mejores y muy inesperados.

Para determinar si una formulación particular es capaz o no de obtener los resultados descritos en la presente, solamente se necesita llevar a cabo un estudio clínico humano rutinario de dicha formulación en al menos 10 pacientes. El estudio clínico adecuado utilizaría cualquiera de los modelos tradicionales. A continuación se muestran ejemplos de 60 estudios adecuados:

Diseño y realización del estudio clínico

Este estudio y los formularios de consentimiento informado (ICF, del inglés Informed Consent Forms) han sido aprobados por el Comité Institucional de Revisión (IRB, del inglés Institutional Review Board). Todos los sujetos leyeron y firmaron los formularios ICF aprobados por el IRB antes de iniciar el estudio. Los formularios ICF firmados y atestiguados están archivados.

Durante los dos primeros períodos, el estudio utilizó un diseño de dosis única, aleatorizado, de etiqueta abierta, cruzado de dos variables de los productos de referencia y de prueba designados, y los sujetos recibieron aleatoriamente una de las tres formulaciones de prueba adicionales durante el Período 3. Todos los sujetos se distribuyeron de forma aleatoria en estado de ayuno, tras haber pasado 10 horas en ayuno durante la noche. Se dejó un intervalo de 7 días de descanso entre las tres dosis administradas. Los sujetos se quedaron en la clínica durante 36 horas después de la administración de fentanilo.

Los sujetos se sometieron a una revisión médica en los 21 días previos al inicio del estudio. La revisión médica incluyó historial médico, examen físico (altura, peso, constitución física, signos vitales y ECG), pruebas clínicas de laboratorio (hematología, química del suero, urinalisis, prueba de los anticuerpos para el VIH, prueba del antígeno de superficie de la hepatitis B, prueba del anticuerpo de la hepatitis C, embarazo en suero (mujeres solamente)) y una prueba para detectar cannabinoides y opioides.

Todos los sujetos inscritos en el estudio satisficieron los criterios de inclusión/exclusión detallados en el protocolo. Un total de 42 sujetos, 17 hombres y 25 mujeres, se inscribieron en el estudio, y 39 sujetos, 17 hombres y 22 mujeres, completaron el estudio.

Los sujetos se presentaron en la clínica la mañana previa a cada dosis y recibieron la comida 19 horas antes de la dosis, la cena 14 horas antes de la dosis y un tentempié 11 horas antes de la dosis. A continuación, los sujetos guardaron 10 horas de ayuno durante la noche. En el día 1, se inició un programa de comidas estandarizadas, con la comida a las 4,5 horas después de la dosis, la cena a las 9,5 horas después de la dosis y un tentempié a las 13 horas después de la dosis. En el día 2, se sirvió el desayuno a las 24,5 horas después de la dosis, la comida a las 28,5 horas después de la dosis y la cena a las 33 horas después de la dosis.

Los sujetos no debían consumir comidas ni bebidas que contuvieran alcohol, brócoli, cítricos, cafeína o xantina durante las 48 horas previas a cada período de confinamiento ni durante dichos períodos. Los sujetos no debían consumir tabaco ni nicotina durante al menos 6 meses antes de iniciar el estudio. Además, se prohibieron las medicinas sin receta médica 7 días antes de la dosis y durante el estudio. No se permitieron las medicinas con prescripción 14 días antes de la dosis ni durante el estudio (excepto anticonceptivos hormonales para mujeres).

Durante el estudio, los sujetos debían permanecer sentados durante 4 horas después de la administración del citrato de fentanilo. El agua se restringió desde la hora 0 hasta 4 horas después de la dosis. La comida se restringió 10 horas antes de la dosis y hasta 4 horas después de la dosis. Durante el estudio, no se permitió a los sujetos participar en actividades agotadoras.

Los sujetos recibieron naltrexona en cada período, según se detalla a continuación:

Adm 1: ReVia® 50 mg (comprimidos de clorhidrato de naltrexona)

Fabricado por Bristol-Myers Squibb Company

Número de lote: 5C269A

Fecha de caducidad: abril de 2004

Número de lote: TB1798

Fecha de caducidad: marzo de 2005

Los sujetos a los que se asignaron los tratamientos A, B, C y D recibieron una dosis oral de un comprimido de 50 mg de naltrexona, tomada con 240 ml de agua 15 horas y 3 horas antes y 12 horas después de la dosis de fentanilo.

Los sujetos a los que se asignó el tratamiento E recibieron una dosis oral de un comprimido de 50 mg de naltrexona, tomada con 240 ml de agua 15 horas y 3 horas antes de la dosis de fentanilo.

Los sujetos recibieron uno de los siguientes tratamientos con fentanilo en cada uno de los 3 períodos:

A: OraVescent®, comprimidos de citrato de fentanilo 1080 µg (como fentanilo en forma de base)

Fabricado por CIMA LABS INC

Número de lote: 930502



Los sujetos aleatorizados al tratamiento A recibieron una dosis oral única de un comprimido de 1080 µg de fentanilo, que se colocó entre la encía superior y la mejilla sobre una muela y se dejó desintegrar durante 10 minutos. Cabe destacar que "OraVescent<sup>®</sup>" indica una formulación y forma farmacéutica de acuerdo con la invención.

5 B: Actiq<sup>®</sup> (citrate de fentanilo oral transmucosal) equivalente a 1600 µg

Fabricado por Cephalon, Inc. o Anesta

Número de lote: 02 689 W3

10 Los sujetos aleatorizados al tratamiento B recibieron una dosis oral única de una unidad de 1600 µg de Actiq<sup>®</sup>, que se colocó entre la mejilla y la encía inferior. La unidad debía moverse de lado a lado utilizando el aplicador y permitiendo su disolución en 15 minutos.

C: OraVescent<sup>®</sup>, comprimidos de citrate de fentanilo 1300 µg (como fentanilo en forma de base)

Fabricado por CIMA LABS INC

Número de lote: 930503

15 Los sujetos aleatorizados al tratamiento C recibieron una dosis oral única de un comprimido de 1300 µg de fentanilo, que se colocó entre la encía superior y la mejilla sobre una muela y se dejó desintegrar durante 10 minutos.

D: OraVescent<sup>®</sup>, comprimidos de citrate de fentanilo 810 µg (como fentanilo en forma de base)

Fabricado por CIMA LABS INC

Número de lote: 930501

20 Los sujetos aleatorizados al tratamiento D recibieron una dosis oral única de un comprimido de 810 µg de fentanilo, que se colocó entre la encía superior y la mejilla sobre una muela y se dejó desintegrar durante 10 minutos.

E: OraVescent<sup>®</sup>, comprimidos de citrate de fentanilo 270 µg (como fentanilo en forma de base)

Fabricado por CIMA LABS INC

25 Número de lote: 930500

Los sujetos aleatorizados al tratamiento E recibieron una dosis oral única de un comprimido de 270 µg de fentanilo, que se colocó entre la encía superior y la mejilla sobre una muela y se dejó desintegrar durante 10 minutos.

La composición de cada uno de estos comprimidos de citrate de fentanilo se describe en los ejemplos 1-4.

30 Los signos vitales (presión sanguínea, pulso y respiración) se evaluaron en reposo cada mañana antes de la dosis (hora 0) y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 5, 6, 8, 10, 24 y 36 horas después de la dosis. Se realizó la oximetría de pulso de forma continuada durante las primeras 8 horas después de la dosis. Al final del estudio se realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones, una evaluación clínica de laboratorio (hematología, química del suero y urinalisis) y un examen físico de todos los signos vitales. Se realizaron evaluaciones de irritación oral 4 horas después de la dosis. Se dieron instrucciones a los sujetos de informar al médico y/o enfermeras del estudio de cualquier evento adverso que ocurriera durante el estudio.

40 En los sujetos a los que se asignaron los tratamientos A-D, se tomaron muestras de sangre (7 ml) en los tiempos siguientes: antes de la dosis (hora 0) y a los 10, 20, 30 y 45 minutos; y a las 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 32 y 36 horas después de la dosis. En los sujetos a los que se asignó el tratamiento E, se tomaron muestras de sangre (7 ml) en los tiempos siguientes: antes de la dosis (hora 0) y a los 10, 20, 30 y 45 minutos; y a las 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 20 y 24 horas después de la dosis. Se tomaron un total de 54 muestras de sangre (378 ml) durante el estudio para el análisis del fármaco. Las muestras se tomaron y se procesaron a temperatura ambiente bajo luz fluorescente. Las muestras de suero se dejaron coagular, se separaron por centrifugación, se congelaron a -20 °C y se mantuvieron congeladas hasta el ensayo.

45 Métodos de análisis

Un LC-MS/MS (por sus siglas en inglés, liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry: cromatografía líquida-espectroscopía de masas/espectroscopía de masas) de fentanilo en suero humano.

Métodos farmacocinéticos y estadísticos

El análisis farmacocinético y estadístico se basó en la guía para la industria titulada "Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence" publicada en enero del 2001 por el Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER, por sus siglas en inglés, Center for Drug Evaluation and Research) de la Administración de Alimentos y Fármacos (del inglés, Food and Drug Administration), y en la guía para la industria titulada "Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products—General Considerations" publicada en marzo del 2003.

Los siguientes parámetros farmacocinéticos no compartimentales se calcularon a partir de los datos de la concentración de fentanilo frente al tiempo para cada tratamiento utilizando la edición estándar de WinNonlin versión 2.1. En el análisis se utilizaron los tiempos reales de recogida de muestras (en lugar de los nominales).

10	AUC(0-t)	Área bajo la curva de concentración de fentanilo frente al tiempo calculada utilizando la suma trapezoidal lineal desde el tiempo cero hasta el tiempo t, donde t es el tiempo de la última concentración cuantificable (Ct).
15	AUC(0-inf)	Área bajo la curva de concentración de fentanilo frente al tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito, $AUC(0-inf) = AUC(0-t) + Ct/kel$ , donde kel es la constante de velocidad de eliminación terminal.
	AUC(0-t)/ AUC(0-inf)	Relación de AUC(0-t) frente a AUC(0-inf). También se puede denominar AUCR.
	AUC(0-t <sub>máx</sub> )	El área parcial desde el tiempo 0 hasta el T <sub>máx</sub> medio de la formulación de referencia, calculada utilizando la suma trapezoidal lineal.
20	Kel	Constante de velocidad de eliminación terminal calculada por regresión de la porción lineal terminal de la curva del log de la concentración frente al tiempo, donde kel = - pendiente. La porción lineal terminal se determinó por inspección visual.
	T1/2	Vida media de eliminación calculada como $\ln(2)/kel$ .
	C <sub>máx</sub>	Concentración máxima de fentanilo observada.
25	T <sub>máx</sub>	Tiempo en el que se consigue la concentración máxima de fentanilo (obtenido sin interpolación).

Este estudio fue un cruce de dosis única, aleatorizado, de etiqueta abierta, de dos variables de los productos de referencia y de prueba designados (tratamiento A y tratamiento B, períodos 1 y 2) con sujetos aleatorizados para recibir una de las tres formulaciones de prueba adicionales (tratamiento C, tratamiento D o tratamiento E) durante el período 3. Debido al gran número de sujetos, el estudio se llevó a cabo en dos grupos. La comparación principal en este estudio fue el tratamiento A frente al tratamiento B. Para el análisis de la varianza al comparar estos dos tratamientos solamente se consideraron dos secuencias (AB, BA), dos períodos (1, 2) y dos tratamientos (A, B).

Se aplicó un modelo lineal general (teoría normal) paramétrico a la transformación logarítmica de AUC(0-inf), AUC(0-t) y C<sub>máx</sub> de los tratamientos A y B.<sup>5-7</sup> El modelo de análisis completo de la varianza (ANOVA) consideró el grupo en el modelo e incluyó los siguientes factores: grupo, período dentro del grupo, tratamiento, secuencia, secuencia por grupo, sujeto dentro de la secuencia por grupo y tratamiento por grupo. Debido a que la interacción del tratamiento por grupo no fue significativa, el modelo se redujo a secuencia, sujeto dentro de la secuencia, período y tratamiento. El efecto de la secuencia se evaluó utilizando el cuadrado de la media del sujeto dentro de la secuencia y todos los otros efectos principales se evaluaron utilizando el error residual (el cuadrado de la media del error). Las dos hipótesis unilaterales se evaluaron al nivel del 5% para AUC(0-t), AUC(0-inf) y C<sub>máx</sub>, construyendo intervalos de confianza del 90% para la relación de las medias de referencia y de prueba (tratamiento A frente a tratamiento B).

Las diferencias en T<sub>máx</sub> en el tratamiento A y el tratamiento B se evaluaron utilizando la prueba de Wilcoxon de rangos señalados ( $\alpha = 0,05$ ).

Las concentraciones de fentanilo en suero y los parámetros farmacocinéticos también se determinaron siguiendo el tratamiento C, el tratamiento D y el tratamiento E (comprimido de citrato de fentanilo OraVescent<sup>®</sup> de 1300 µg, 810 µg y 270 µg, respectivamente). Para evaluar la proporcionalidad de la dosis de la formulación de citrato de fentanilo OraVescent<sup>®</sup>, se aplicó un modelo lineal mixto a la C<sub>máx</sub> normalizada por la dosis y a los parámetros AUC de los tratamientos A, C, D y E.<sup>5-7</sup> Todo el modelo consideró el grupo e incluyó los términos siguientes: grupo, período dentro del grupo, tratamiento, secuencia, secuencia por grupo, sujeto dentro de la secuencia por grupo y tratamiento por grupo. La interacción del tratamiento por grupo no fue significativa para 2 de los 3 parámetros [C<sub>máx</sub> y AUC(0-t)] y el modelo se redujo a una ANOVA unilateral con el factor del tratamiento. En los casos en que se encontró un efecto del tratamiento global, se realizaron comparaciones pareadas utilizando el tratamiento A como referencia.

Los valores del tiempo de residencia (período de tiempo que la formulación permaneció en la cavidad oral) se calcularon restando el tiempo de administración del tratamiento del tiempo de desaparición percibida y documentada de la formulación. Estos valores se tabularon y se presentaron resúmenes de estadísticas.

**RESULTADOS**

5 Demografía y disposición de los sujetos

Un total de 42 sujetos, 17 hombres y 25 mujeres, se inscribieron en el estudio, y 39 sujetos, 17 hombres y 22 mujeres, completaron el estudio.

1.0 Tres sujetos interrumpieron/fueron retirados del estudio. Un sujeto abandonó el estudio antes del período 2 porque el sujeto no quería continuar en el estudio. Un segundo sujeto abandonó el estudio antes del período 3 porque el sujeto no quería continuar en el estudio. Un tercer sujeto abandonó el estudio antes del período 2 porque el sujeto tomó un antibiótico.

La edad media de los sujetos era de 27 años (oscilando entre 19-55 años), la altura media de los sujetos era de 68 pulgadas (1,73 m) (oscilando entre 62-74 pulgadas; 1,57-1,88 m) y el peso medio de los sujetos era de 152,1 libras (69 kg) (oscilando entre 109,0-197,0 libras; 49,44-89,36 kg).

1.5 Desviaciones del protocolo y eventos adversos

Las siguientes desviaciones del protocolo tuvieron lugar durante el transcurso del estudio.

2.0 De acuerdo con el protocolo, se debería medir la respiración de los sujetos en el punto de evaluación de 3,5 horas de los signos vitales. La respiración de un sujeto no se midió en el punto de evaluación de 3,5 horas durante el período 2. La reevaluación de los signos vitales no se llevó a cabo en el punto de evaluación de 3 horas del período 2 en dos sujetos. La reevaluación de los signos vitales no se llevó a cabo en el punto de evaluación de 2,25 horas del período 3 en un sujeto. Las muestras de sangre de estos dos sujetos no se etiquetaron adecuadamente en el punto de evaluación de 0,33 horas del período 1 (tratamiento A). Estas muestras no se analizaron. De acuerdo con el protocolo, se debería tomar el pulso de los sujetos en el punto de evaluación de 3,5 horas de los signos vitales. El pulso de un sujeto no se tomó en el punto de evaluación de 3,5 horas durante el período 1. Ninguno de los sujetos se expuso a más de una de las desviaciones detalladas anteriormente. No se notificaron eventos adversos serios.

2.5 Para procesar las muestras clínicas de este estudio fueron necesarios un total de 15 lotes. De estos 15 lotes, 14 fueron aceptables. Las concentraciones estándar retrocalculadas para los 14 lotes aceptables de suero humano utilizados en este estudio cubrieron un rango de 50,0 a 5000,0 pg/ml (picogramos/ml) con un límite de cuantificación de 50,0 pg/ml. Las muestras de control de calidad analizadas en cada lote aceptable tenían coeficientes de variación menores o iguales al 7,89%.

3.0 Tiempo de residencia

Los datos de los tiempos de residencia se resumen en la siguiente tabla.

Resumen del tiempo de residencia del comprimido/gragea

	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C	Tratamiento D	Tratamiento E
N.º de sujeto	Tiempo (minutos)	Tiempo (minutos)	Tiempo (minutos)	Tiempo (minutos)	Tiempo (minutos)
Media	21	34	19	25	22
SD	12	15	11	14	17
CV	58	44	56	57	75
SEM	2	2	3	4	4
N	40	42	12	13	14
Mínimo	3	9	4	4	4
Máximo	48	77	33	50	62

3.5 Tratamiento A = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 1080 mcg: prueba

Tratamiento B = 1 x 1600 mcg de citrato de fentanilo oral transmucosal (Actiq®): referencia

Tratamiento C = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 1300 mcg: prueba

Tratamiento D = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 810 mcg: prueba

Tratamiento E = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 270 mcg: prueba

5 SD = desviación estándar; CV = coeficiente de varianza; SEM = error estándar de la media; N = número (de observaciones).

10 Un sujeto notificó una irritación oral ligera (2 en una escala del 1 al 10) que ocurrió después del tratamiento C. La irritación apareció en el lado derecho de la boca después de la administración del producto de prueba durante el período 3. Hubo una notificación de enrojecimiento tras una inspección visual del área por el personal del estudio, que ocurrió después del tratamiento E. El enrojecimiento apareció en la parte superior de la mejilla derecha tras la administración del producto de prueba durante el período 3.

De los 42 sujetos inscritos, 40 sujetos completaron los períodos 1 y 2, y se incluyeron en el resumen de estadísticas, análisis de ANOVA y figuras medias para los tratamientos A y B. Treinta y nueve sujetos completaron los períodos 1, 2 y 3, y se incluyeron en el análisis estadístico de proporcionalidad de la dosis.

15 Las medias aritméticas y las desviaciones estándar de los parámetros farmacocinéticos del fentanilo en suero y las comparaciones estadísticas del tratamiento A y el tratamiento B se resumen en la tabla siguiente.

Resumen de los parámetros farmacocinéticos del fentanilo en suero en los tratamientos A y B

----- Fentanilo en suero -----

Parámetros farmacocinéticos	Tratamiento A			Tratamiento B			90% CI*	%relación media
	N	Media		N	Media			
		aritmética	SD		aritmética	SD		
C <sub>máx</sub> (pg/ml)	40	2704,3	877,6	40	2191,6	693,5	. - .	.
AUC(0-t <sub>máx</sub> ) (pg*h/ml)	40	3840,1	1266,2	40	2566,2	911,82	. - .	.
AUC(0-t) (pg*h/ml)	40	16537	5464,6	40	16701	6530,1	. - .	.
AUC(0-inf) (pg*h/ml)	35	17736	5424,3	39	18319	7118,5	. - .	.
T1/2 (h)	35	11,7	5,04	39	11,2	4,37	. - .	.
Kel (1/h)	35	0,0701	0,0310	39	0,0695	0,0227	. - .	.
AUCR	35	0,918	0,0458	39	0,917	0,0335	. - .	.
ln(C <sub>máx</sub> )	40	7,854	0,3132	40	7,640	0,3349	111,82-136,20	123,4
ln[AUC(0-1)]	40	9,662	0,3226	40	9,649	0,3945	94,42-108,86	101,4
ln[AUC(0-inf)]	35	9,739	0,3027	39	9,742	0,3941	93,60-109,23	101,1

\* = Basado en medias de LS de la tabla 13.

Tratamiento A = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 1080 mcg: prueba

Tratamiento B = 1 x 1600 mcg de citrato de fentanilo oral transmucosal (Actiq®): referencia

25 Los resultados de la prueba de Wilcoxon de rangos señalados mostraron que el T<sub>máx</sub> medio para el tratamiento A (0,998 horas) era significativamente menor (p < 0,0001) en comparación con el tratamiento B (1,999 horas).

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos de fentanilo en suero individuales y medios para los tratamientos C, D y E. Kel no se pudo calcular para 5 sujetos en el tratamiento E. Del mismo modo, tampoco se pudieron calcular en estos casos AUC(0-inf), AUCR y T1/2.

La media aritmética y las desviaciones estándar de los parámetros farmacocinéticos del fentanilo en suero de los tratamientos C, D y E se resumen en la tabla siguiente.

Resumen de los parámetros farmacocinéticos del fentanilo en suero en los tratamientos C, D y E

5

----- Fentanilo en suero -----										
		Tratamiento C			Tratamiento D			Tratamiento E		
-----										
Parámetros farmacocinéticos	N	Media		N	Media		N	Media		
		aritmética	SD		aritmética	SD		aritmética	SD	
C <sub>máx</sub> (pg/ml)	12	2791,4	874,3	13	2646,9	778,7	14	797,9	312,9	
AUC(0-t <sub>máx</sub> ) (pg*h/ml)	12	4008,3	1259,1	13	3694,8	971,89	14	1095,6	433,92	
AUC(0-t) (pg*h/ml)	12	18921	6470,2	13	15339	4260,4	14	4333,5	1597,9	
AUC(0-inf) (pg*h/ml)	12	21033	7346,3	13	16831	4449,8	9	4221,9	1747,8	
T1/2 (h)	12	13,2	7,67	13	11,7	4,66	9	6,62	3,17	
Kel (1/h)	12	0,0687	0,0354	13	0,0703	0,0352	9	0,126	0,0538	
AUCR	12	0,907	0,0683	13	0,909	0,0376	9	0,865	0,0381	

Tratamiento C = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 1300 mcg

Tratamiento D = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 810 mcg

10

Tratamiento E = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 270 mcg

AUCR es la relación AUC<sub>0-t</sub> / AUC<sub>0-∞</sub>

El cálculo de la proporcionalidad de la dosis que incluye los valores p para los tratamientos A, C, D y E se resumen en la tabla siguiente.

Resumen de los parámetros normalizados por la dosis del fentanilo en suero en los tratamientos A, C, D y E

15

----- Fentanilo en suero -----									
		Tratamiento A		Tratamiento C		Tratamiento D		Tratamiento E	
-----									
Parámetros farmacocinéticos	Valor p	Media		Media		Media		Media	
		aritmética	SD	aritmética	SD	aritmética	SD	aritmética	SD
C <sub>máx</sub> /dosis									
(pg/ml/mcg)	.	2,5	0,8	2,1	0,7	3,3	1,0	3,0	1,2
AUC(0-t)/dosis									
(pg*h/ml/mcg)	.	15,4743	5,01901	14,555	4,9771	18,937	5,2597	16,050	5,9180
AUC(0-inf)/dosis									
(pg*h/ml/mcg)	.	16,5851	5,00318	16,179	5,6510	20,779	5,4935	15,637	6,4732
ln(C <sub>máx</sub> /dosis)	0,0127	0,8788	0,3115	0,7190	0,3151	1,137	0,3356	1,011	0,3974
ln[AUC(0-t)/dosis]	0,1727	2,690	0,3170	2,625	0,3409	2,901	0,3032	2,706	0,4002
ln[AUC(0-inf)/dosis]	0,0783	2,765	0,3003	2,725	0,3633	2,998	0,2894	2,691	0,3892

Tratamiento A = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 1080 mcg

Tratamiento C = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 1300 mcg

Tratamiento D = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 810 mcg

5 Tratamiento E = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 270 mcg

Se determinaron los intervalos de tiempo frente a los valores de  $k_{el}$ .

10 El objetivo principal de este estudio era evaluar la bioequivalencia de una dosis de 1080 µg de un comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de CIMA LABS INC (tratamiento A, prueba) en comparación con 1600 µg del citrato de fentanilo comercial oral transmucosal, Actiq® (tratamiento B, referencia) en condiciones de ayuno. El estudio era un diseño de dosis única aleatorizado, de etiqueta abierta, cruzado de dos variables para los períodos 1 y 2. Todos los sujetos también volvieron en el período 3 para que se les administrara una de las tres formulaciones de prueba de citrato de fentanilo OraVescent®: 1300 µg (tratamiento C), 810 µg (tratamiento D) o 270 µg (tratamiento E). Se evaluó la proporcionalidad de la dosis de la formulación del comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® (tratamientos A, C, D y E).

15 Un total de 42 sujetos sanos se inscribieron inicialmente en el estudio, 39 sujetos completaron los tres períodos del estudio y 40 sujetos completaron los tratamientos A y B (períodos 1 y 2). Los datos de los 40 sujetos que completaron los tratamientos A y B se incluyeron en el análisis farmacocinético y estadístico.

20 Las relaciones de las medias geométricas de los mínimos cuadrados (prueba/referencia) para la  $C_{máx}$  de fentanilo, AUC(0-t) y AUC(0-inf) fueron 123,4%, 101,4% y 101,1%, respectivamente, para el tratamiento A frente al tratamiento B. Estos datos indican que la exposición media de fentanilo era similar, pero la exposición máxima era mayor en el tratamiento A en comparación con el tratamiento B. El  $T_{máx}$  en el tratamiento A (0,998 horas) ocurrió una hora antes que en el tratamiento B (2,00 horas) y la  $C_{máx}$  fue un 23% mayor, lo cual indica que la velocidad de absorción del fentanilo fue significativamente más rápida en el tratamiento A en comparación con el tratamiento B.

25 Los intervalos de confianza del 90% para  $C_{máx}$  de 111,82%-136,20%, AUC(0-t) de 94,42%-108,86% y AUC(0-inf) de 93,60%-109,23% indicaron que el tratamiento A y el tratamiento B cumplieron los requisitos de bioequivalencia con respecto a AUC pero no con respecto a  $C_{máx}$ . De hecho, la  $C_{máx}$  del tratamiento A indica que una dosis de un 30-35% menos de fentanilo en peso suministrada utilizando la formulación OraVescent® ejemplificada en el ejemplo 1 proporcionó una  $C_{máx}$  estadística y significativamente mayor en comparación con una formulación Actiq® de 1600 microgramos. Para obtener resultados bioequivalentes en cuanto a la  $C_{máx}$ , es más para obtener resultados comparables, se tendría que utilizar una formulación de fentanilo OraVescent® que incluyera al menos aproximadamente el 45%, más preferentemente aproximadamente el 47,5% y aún más preferentemente aproximadamente el 50% menos de fentanilo (calculado como fentanilo en forma libre en peso) que el que se encuentra en el comprimido Actiq® utilizado en la comparación. En este caso, se compararon aproximadamente 800-880 microgramos con un comprimido Actiq® de 1600 microgramos.

35 De este modo se descubrió que, utilizando la presente invención y para formas farmacéuticas de 1 miligramo o menos, se podría obtener una  $C_{máx}$  comparable con incluso menos fentanilo del que se pensó inicialmente. Se obtuvo un  $T_{máx}$  rápido. Esto permitió una reducción adicional en las dosis contempladas con las ventajas descritas en la presente que provienen de una reducción de la dosis que no está asociada con una reducción en la eficacia.

40 La AUC del fentanilo aumentó proporcionalmente (linealmente según se define en la presente) a la dosis en el intervalo de 270 a 1300 µg, al seguir la administración de la formulación del comprimido de citrato de fentanilo OraVescent®. No hubo diferencias significativas en AUC(0-t) o AUC(0-inf) normalizadas por la dosis en las 4 dosis de OraVescent®. Se encontró un efecto significativo de tratamiento global en la comparación de  $C_{máx}$  normalizada por la dosis. Se realizaron comparaciones pareadas utilizando el tratamiento A como referencia porque todos los sujetos recibieron el tratamiento A. No se observó ningún patrón en las comparaciones pareadas. Se encontró una diferencia significativa entre el tratamiento D (810 µg) y el tratamiento A (1080 µg).

45 El tiempo de residencia medio del comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 1080 µg (21 minutos) fue 13 minutos más corto que el de Actiq® (34 minutos). Los tiempos de residencia medios de las otras tres dosis de la formulación del comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® (19, 25 y 22 minutos) fueron similares a los de la formulación OraVescent® de 1080 µg.

50 Un sujeto notificó irritación leve de la mucosa oral y un sujeto experimentó enrojecimiento tras la administración del comprimido de citrato de fentanilo OraVescent®. No se notificó irritación ni enrojecimiento tras la administración de Actiq®.

Al comparar la farmacocinética del fentanilo en suero tras la administración del comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 1080 µg y de 1600 µg de citrato de fentanilo oral transmucosal (Actiq®), se observó que la

5 exposición media de fentanilo era similar pero que la velocidad de absorción era diferente entre los dos productos. Las relaciones geométricas medias de los mínimos cuadrados (“LS”, del inglés least square) para AUC(0-t) y AUC(0-inf) fueron próximas al 100%, y los intervalos de confianza del 90% fueron entre 80% y 125%. La media geométrica de  $C_{m\acute{a}x}$  fue un 23% mayor para el citrato de fentanilo OraVescent<sup>®</sup> de 1080  $\mu\text{g}$ , y el límite superior del intervalo de confianza del 90% para la relación tratamiento/referencia fue mayor del 125%, lo que indica que los criterios de bioequivalencia no se cumplieron para este parámetro. De este modo, todavía se podría obtener una reducción de dosis adicional. El  $T_{m\acute{a}x}$  fue significativamente menor (1 hora antes) para el comprimido de citrato de fentanilo OraVescent<sup>®</sup>.

1.5 La AUC de fentanilo aumentó proporcionalmente a la dosis, pero no de forma completamente lineal en todo el rango de dosis en el intervalo de 270 a 1300  $\mu\text{g}$  para la formulación de citrato de fentanilo OraVescent<sup>®</sup>.

1.0 El tiempo de residencia medio del comprimido de citrato de fentanilo OraVescent<sup>®</sup> de 1080  $\mu\text{g}$  (21 minutos) fue 13 minutos más corto que el tiempo de residencia medio de Actiq<sup>®</sup> (34 minutos). De acuerdo con la invención, “tiempo de residencia” es la cantidad de tiempo entre que se empieza a utilizar la forma farmacéutica (inserción en la boca) y la desaparición de toda forma farmacéutica visualmente identificable.

1.5 Durante el estudio no sucedieron eventos serios ni adversos inesperados. Ambas formulaciones fueron bien toleradas por la mucosa oral.

## REFERENCIAS

1. Physician’s Desk Reference. 56.<sup>a</sup> ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc.; 2002. Actiq<sup>®</sup>; págs. 405-409.
2. Fentanilo. Micromedex [en línea] Vol. 107: Health Series Integrated Index; 2002 [Fecha de acceso: 20 371 de junio del 2003]. <http://www.tomescps.com>
3. Streisand YB, *et al.* Dose Proportionality and Pharmacokinetics of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate. *Anesthesiology* 88:305-309, 1998.
4. Naltrexona. Micromedex [en línea] Vol. 107: Health Series Integrated Index; 2002 [Fecha de acceso: 16 de junio del 2003]. <http://www.tomescps.com>
- 25 5. SAS<sup>®</sup> Institute, Inc., SAS<sup>®</sup>/STAT User’s guide, Ver. 6. 4.<sup>a</sup> ed. Vol. 1 Cary, NC: SAS Institute; 1989.
6. SAS<sup>®</sup> Institute, Inc., SAS<sup>®</sup>/STAT User’s guide, Ver. 6. 4.<sup>a</sup> ed. Vol. 2 Cary, NC: SAS Institute; 1989.
7. SAS<sup>®</sup> Institute, Inc., SAS<sup>®</sup> Procedures guide, Ver. 6. 3.<sup>a</sup> ed. Cary, NC: SAS Institute; 1990.

También se realizó un segundo estudio. Este estudio demostró una dependencia generalmente lineal entre la dosis y la  $C_{m\acute{a}x}$  en el intervalo de dosis de 100-800 microgramos.

3.0 Este estudio se llevó a cabo para evaluar la proporcionalidad de la dosis (AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) del citrato de fentanilo formulado en comprimidos de acuerdo con la invención (a los que se hace referencia en la presente como comprimidos OraVescent<sup>®</sup>) en un rango que pueda utilizarse terapéuticamente, y para confirmar las observaciones de  $C_{m\acute{a}x}$  del estudio que se acaba de discutir.

3.5 Un Comité Institucional de Revisión (IRB, del inglés Institutional Review Board) aprobó el protocolo y el formulario de consentimiento informado. Todos los sujetos leyeron y firmaron un ICF (por sus siglas en inglés, Informed Consent Form: formulario de consentimiento informado) aprobado por el IRB antes de iniciar el estudio. Este estudio tenía un diseño cruzado de dosis única, aleatorizado, de etiqueta abierta, de 4 tratamientos y de 4 períodos.

4.0 Los sujetos se sometieron a una revisión médica en los 21 días previos a su inscripción en el estudio. La revisión médica incluyó historial médico, examen físico (altura, peso, constitución física, signos vitales y electrocardiograma [ECG]), pruebas clínicas de laboratorio (hematología, química del suero, urinalisis, prueba de los anticuerpos para el VIH, prueba del anticuerpo de la hepatitis A, prueba del antígeno de superficie de la hepatitis B, prueba del anticuerpo de la hepatitis C y embarazo en suero [mujeres solamente]) y una prueba para detectar cannabinoides y opiáceos.

4.5 Todos los sujetos inscritos en el estudio satisficieron los criterios de inclusión/exclusión detallados en el protocolo y el investigador principal revisó los historiales médicos y las evaluaciones clínicas de laboratorio, y realizó exámenes físicos a los sujetos antes de ser inscritos en el estudio. Un total de 28 sujetos, 16 hombres y 12 mujeres, se inscribieron en el estudio, y 25 sujetos, 14 hombres y 11 mujeres, completaron el estudio.

5.0 Los sujetos se presentaron en la clínica la tarde previa a la dosis y recibieron la comida a las 14.00 h, la cena a las 19.00 h y un tentempié a las 22.00 h. A continuación, los sujetos guardaron 10 horas de ayuno durante la noche. En el día 1 se inició un programa de comidas estandarizadas, con la comida a las 13.30 h, la cena a las 18.30 h y un tentempié a las 22 h. En el día 2 se inició un programa de comidas estandarizadas (incluyendo desayuno).

5 Los sujetos no debían consumir comidas ni bebidas que contuvieran alcohol, brócoli, cafeína o xantina durante las 48 horas previas a cada período de confinamiento ni durante dichos períodos. Se restringió el pomelo 10 días antes de la dosis y durante todo el estudio. Los sujetos no debían consumir tabaco ni nicotina durante al menos 6 meses antes de iniciar el estudio y hasta completarlo. Además, se prohibieron las medicinas sin receta médica (incluidos los suplementos herbales) 7 días antes de la dosis y durante el estudio. No se permitieron las medicinas con prescripción (incluidos los inhibidores MAO) desde 14 días antes de la dosis ni durante el estudio.

10 Durante el estudio, los sujetos debían permanecer en posición vertical, sentados, durante 4 horas después de la administración del citrato de fentanilo. El agua se restringió desde el momento de recibir la dosis hasta 4 horas después de la dosis. La comida se restringió 10 horas antes de la dosis y hasta 4 horas después de la dosis. Durante el estudio, no se permitió a los sujetos participar en actividades agotadoras.

Los sujetos se aleatorizaron para recibir los siguientes tratamientos:

Adm 1: ReVia® (comprimidos de clorhidrato de naltrexona) 50 mg

Fabricado por Duramed Pharmaceuticals, Inc.

Número de lote: 402753001T

15 Fecha de caducidad: junio de 2006

Los sujetos recibieron una dosis oral de un comprimido ReVia® de 50 mg, tomada con 240 ml de agua 15 horas y 3 horas antes de la dosis del tratamiento A.

Los sujetos recibieron una dosis oral de un comprimido ReVia® de 50 mg, tomada con 240 ml de agua 15 horas y 3 horas antes de la dosis y 12,17 horas después de la dosis del tratamiento B, C y D.

20 A: Comprimidos de citrato de fentanilo OraVescent® de 200 µg

Fabricado por CIMA LABS INC

Número de lote: 930859

25 Los sujetos aleatorizados al tratamiento A recibieron una dosis oral única de un comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 200 µg, que se colocó entre la encía superior y la mejilla, sobre una muela y se dejó desintegrar durante 10 minutos.

B: Comprimidos de citrato de fentanilo OraVescent® de 500 µg

Fabricado por CIMA LABS INC

Número de lote: 930860

30 Los sujetos aleatorizados al tratamiento B recibieron una dosis oral única de un comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 500 µg, que se colocó entre la encía superior y la mejilla, sobre una muela y se dejó desintegrar durante 10 minutos.

C: Comprimidos de citrato de fentanilo OraVescent® de 810 µg

35 Fabricado por CIMA LABS INC

Número de lote: 930501

Los sujetos aleatorizados al tratamiento C recibieron una dosis oral única de un comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 810 µg, que se colocó entre la encía superior y la mejilla, sobre una muela y se dejó desintegrar durante 10 minutos.

40 D: Comprimidos de citrato de fentanilo OraVescent® de 1080 µg

Fabricado por CIMA LABS INC

Número de lote: 930502

45 Los sujetos aleatorizados al tratamiento D recibieron una dosis oral única de un comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 1080 µg, que se colocó entre la encía superior y la mejilla, sobre una muela y se dejó desintegrar durante 10 minutos.



5 Los signos vitales (presión sanguínea, ritmo cardíaco y ritmo respiratorio) se evaluaron en reposo cada mañana antes de la dosis y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 5, 6, 8, 10, 24 y 36 horas después de la dosis. Se realizó la oximetría de pulso de forma continuada durante las primeras 8 horas después de la dosis y, en el caso que el sujeto intentara dormir, durante las primeras 12 horas después de la dosis. Al final del estudio se realizó un ECG de 12 derivaciones, una evaluación clínica de laboratorio (hematología, química del suero y urinalisis) y un breve examen físico de todos los signos vitales. Se realizaron evaluaciones de irritación oral 4 horas después de la dosis. En cada chequeo, se examinó la cavidad oral para asegurar que los sujetos no tuvieran llagas en el área de aplicación del fármaco. Se dieron instrucciones a los sujetos de informar al médico y/o enfermeras del estudio de cualquier evento adverso que ocurriera durante el estudio.

10 En los sujetos a los que se asignó el tratamiento A, se tomaron muestras de sangre (7 ml) en los tiempos siguientes: antes de la dosis (hora 0) y a los 10, 20, 30 y 45 minutos; y a las 1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 16, 20, y 24 horas después de la dosis. En los sujetos a los que se asignaron los tratamientos B, C y D, se tomaron muestras de sangre (7 ml) en los tiempos siguientes: antes de la dosis (hora 0) y a los 10, 20, 30 y 45 minutos; y a las 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 32 y 36 horas después de la dosis.

15 Las muestras de suero humano se analizaron para determinar las concentraciones de fentanilo utilizando un procedimiento de LC-MS/MS sensible y específico.

Los siguientes parámetros farmacocinéticos no compartimentales se calcularon a partir de los datos de la concentración de fentanilo frente al tiempo para cada tratamiento, utilizando la edición estándar de WinNonlin versión 2.1. En el análisis se utilizaron los tiempos reales de recogida de muestras (en lugar de los nominales).

20 AUC(0-t) Área bajo la curva de concentración de fentanilo frente al tiempo calculada utilizando la suma trapezoidal lineal desde el tiempo cero hasta el tiempo t, donde t es el tiempo de la última concentración cuantificable (Ct).

25 AUC(0-inf) Área bajo la curva de concentración de fentanilo frente al tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito,  $AUC(0-inf) = AUC(0-t) + Ct/kel$ , donde kel es la constante de velocidad de eliminación terminal.

AUC(0-t)/ AUC(0-inf) Relación de AUC(0-t) frente a AUC(0-inf). También se puede denominar AUCR.

30 Kel Constante de velocidad de eliminación terminal calculada por regresión de la porción lineal terminal de la curva del log de la concentración frente al tiempo, donde kel = - pendiente. La porción lineal terminal se determinó por inspección visual.

T<sub>1/2</sub> Vida media de eliminación calculada como  $\ln(2)/kel$ .

C<sub>máx</sub> Concentración máxima de fentanilo observada.

T<sub>máx</sub> Tiempo en el que se consigue la concentración máxima de fentanilo (obtenido sin interpolación).

35 Los valores de concentración de fentanilo en plasma se enumeraron y se resumieron por tratamiento y punto de evaluación con estadísticas descriptivas (media, desviación estándar [SD], coeficiente de variación [CV], error estándar de la media [SEM], tamaño de muestra, mínimo, máximo y mediana).<sup>9-11</sup> Los valores por debajo del límite inferior de cuantificación (LOQ, del inglés limit of quantification) se asignaron como cero. Se presentaron gráficas de concentraciones medias e individuales frente al tiempo. Los parámetros farmacocinéticos del fentanilo y los parámetros farmacocinéticos normalizados por la dosis se tabularon por tratamiento y se calcularon resúmenes de estadísticas.

40 La proporcionalidad de la dosis desde 200 µg hasta 1080 µg se evaluó utilizando la metodología descrita por Smith *et al.*<sup>8</sup> En primer lugar, las transformaciones logarítmicas de los parámetros se analizaron utilizando un modelo de efectos mixtos que incluye la transformación logarítmica de la dosis así como efectos fijos y aleatorios para la intercepción. Este modelo se ajustó utilizando el Proc Mixed del SAS<sup>®</sup>.<sup>9-11</sup>

45 Se calculó un intervalo de confianza (CI, por sus siglas en inglés, confidence interval) del 90% sobre el efecto fijo para la pendiente ( $\beta_1$ ) y se comparó con el rango (0,8677, 1,1323), el cual es el rango crítico apropiado dado el rango de dosis investigadas en este estudio.

Las conclusiones se basaron en lo siguiente:

- 50
- 1) Si el CI del 90% para  $\beta_1$  se contuvo completamente en el rango (0,8677, 1,1323), debe concluirse proporcionalidad de la dosis.
  - 2) Si el CI del 90% para  $\beta_1$  se encontró completamente fuera de este rango, debe concluirse falta de proporcionalidad de la dosis.

- 3) Si el CI del 90% para  $\beta_1$  se encontró parcialmente dentro y parcialmente fuera de este rango, los resultados deberían considerarse “no concluyentes”. En este caso, se debe considerar el valor de  $\beta_1$  como el mejor estimado de la desviación de la proporcionalidad ideal y los límites superior e inferior del CI del 90% en el contexto de datos de seguridad, eficacia o efectos farmacológicos del fármaco.<sup>8</sup>

5 En los casos en que se observaron resultados no concluyentes, se calculó la relación de dosis máxima de forma que el CI del 90% para  $\beta_1$  se encontrara totalmente en el rango crítico y la relación de dosis de forma que el CI del 90% para  $\beta_1$  se encontrara totalmente fuera del rango crítico. Estas relaciones de dosis se denominan  $\rho_1$  y  $\rho_2$ , respectivamente, según Smith *et al.*

$$\rho_1 = \theta_H^{1/\max(1-L, U-1)}, \text{ donde } \theta_H = 1,25,$$

10 L = límite inferior del CI del 90%,

U = límite superior del CI del 90%.

$$\rho_2 = \theta_H^{1/\max(L-1, 1-U)}, \text{ con } \theta_H, L \text{ y } U \text{ como se definió anteriormente.}$$

15 Se llevó a cabo un análisis secundario para examinar la diferencia en la  $C_{\max}$  normalizada por la dosis entre los 3 niveles más bajos de dosis (200  $\mu\text{g}$ , 500  $\mu\text{g}$  y 810  $\mu\text{g}$ ). Se aplicó un GLM paramétrico (teoría normal) a los valores de la  $C_{\max}$  normalizada por la dosis en los tratamientos A, B y C tras la transformación logarítmica. El modelo de análisis de varianza (ANOVA) incluyó los factores siguientes: tratamiento, secuencia, sujeto dentro de la secuencia y período. Un valor p menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

20 Los valores del tiempo de residencia (período de tiempo que la formulación permaneció en la cavidad oral) se calcularon restando el tiempo de administración de la medicación del tiempo de desaparición percibida y documentada de la formulación. Estos valores se tabularon y se presentaron resúmenes de estadísticas.

25 Tres sujetos interrumpieron/fueron retirados del estudio. Dos sujetos abandonaron el estudio antes del período 3 porque no querían continuar en el estudio. Un sujeto abandonó el estudio tras la dosis del período 2 debido a eventos adversos. La edad media de los sujetos era de 33 años (oscilando entre 19-55 años), la altura media de los sujetos era de 68,6 pulgadas (1,74 m) (oscilando entre 60-76 pulgadas; 1,52-1,93 m) y el peso medio de los sujetos era de 160,9 libras (73 kg) (oscilando entre 110-215 libras; 50,9-97,5 kg).

30 Las siguientes desviaciones del protocolo tuvieron lugar durante el transcurso del estudio. La reevaluación de los signos vitales no se llevó a cabo a la hora 0,5 del período 2 en un sujeto. La reevaluación de los signos vitales no se llevó a cabo a la hora 2,5 del período 3 en un sujeto. Un sujeto no tuvo el resultado de su prueba de embarazo en suero disponible antes de la dosis de naltrexona de la hora -15 en el período 3. El resultado estuvo disponible antes de la dosis de naltrexona de la hora -3. El ECG de la hora 36 del período 4 de un sujeto se perdió. Un sujeto no completó los procedimientos de terminación temprana. Este sujeto se consideró perdido para el seguimiento. Por último, se debería haber realizado una evaluación de irritación oral a la hora 3,83 después de la dosis para todos los sujetos durante el período 3. La enfermera responsable del evento recordó llevar a cabo las evaluaciones pero mencionó que los formularios de evaluación de la irritación oral no se completaron en el momento del evento. Por lo tanto, la información de la evaluación no se puede verificar y debe considerarse no llevada a cabo.

35 Los datos de los tiempos de residencia se resumen en la siguiente tabla.

	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C	Tratamiento D
N.º de sujeto	Tiempo (minutos)	Tiempo (minutos)	Tiempo (minutos)	Tiempo (minutos)
Media	14	14	17	15
SD	8	6	10	11
CV	59	45	57	72
SEM	2	1	2	2
N	25	26	27	27
Mínimo	4	6	5	4
Máximo	37	33	41	60

Tratamiento A = 200 µg

Tratamiento B = 500 µg

Tratamiento C = 810 µg

Tratamiento D = 1080 µg

5 Durante el chequeo de las evaluaciones de la cavidad oral, se percibió que un sujeto tenía una llaga en la parte inferior derecha interna de la mejilla al inicio del período 4, sin embargo, la administración del producto de prueba durante el período 3 tuvo lugar en la mejilla derecha. El investigador principal no identificó esta llaga como una úlcera aftosa y aprobó la administración de la dosis al sujeto durante el período 4.

10 Dos sujetos notificaron una irritación oral leve (2 y 3 en una escala del 1 al 10), que ocurrió durante el tratamiento A. La irritación tuvo lugar en el lado izquierdo de la boca tras la administración del producto de prueba durante el período 2 para ambos sujetos; uno de estos sujetos también presentó enrojecimiento al realizar la inspección visual del área por el personal del estudio. Un sujeto adicional notificó dolor en el lado superior izquierdo del área bucal en la línea de las encías 11 minutos después del tratamiento C. No se notificaron eventos serios o adversos inesperados.

15 De los 28 sujetos inscritos, 25 sujetos completaron el tratamiento A, 26 sujetos completaron el tratamiento B y 27 sujetos completaron los tratamientos C y D. Se realizaron análisis estadísticos de los datos farmacocinéticos para todos los sujetos. No se pudo calcular la constante de velocidad de eliminación en un sujeto en el tratamiento A porque había un número limitado de puntos de datos en la fase terminal. De esta manera, AUC(0-inf), AUCR y T1/2 no se pudieron calcular para este sujeto.

20 Las medias aritméticas y las desviaciones estándar de los parámetros farmacocinéticos del fentanilo en suero para todos los tratamientos se resumen en la tabla siguiente.

Resumen de los parámetros farmacocinéticos del fentanilo en suero

----- Fentanilo en suero -----

Tratamiento A      Tratamiento B

Parámetros farmacocinéticos	Tratamiento A			Tratamiento B		
	N	Media aritmética	SD	N	Media aritmética	SD
C <sub>máx</sub> (pg/ml)	25	617,8	236,7	26	1546,2	621,4
*T <sub>máx</sub> (h)	25	0,76	0,33- 4,0	26	0,75	0,33- 4,0
AUC(0-t) (pg*h/ml)	25	2876,3	1107,7	26	8501,2	3346,2
AUC(0-inf) (pg*h/ml)	24	3543,9	1304,5	26	9701,9	2651,5
T1/2 (h)	24	6,48	3,69	26	12,0	8,18
Kel (1/h)	24	0,143	0,0802	26	0,0746	0,0377
AUCR	24	0,843	0,0604	26	0,875	0,0929
C <sub>máx</sub> /dosis (pg/ml/mcg)	25	3,09	1,18	26	3,09	1,24
AUC(0-t) (pg*h/ml/mcg)	25	14,4	5,54	26	17,0	6,69
AUC(0-inf) (pg*h/ml/mcg)	24	17,7	6,52	26	19,4	7,30
ln(C <sub>máx</sub> /dosis)	25	1,06	0,383	26	1,05	0,426
ln[AUC(0-t)/dosis]	25	2,59	0,424	26	2,75	0,441
ln[AUC(0-inf)/dosis]	24	2,81	0,369	26	2,89	0,413

25

Tratamiento C      Tratamiento D

Parámetros farmacocinéticos	N	Media		N	Media	
		aritmética	SD		aritmética	SD
C <sub>máx</sub> (pg/ml)	27	2280,1	968,9	27	2682,3	1106,0
*T <sub>máx</sub> (h)	27	0,99	0,33- 4,0	27	0,75	0,33- 4,0
AUC(0-t) (pg*h/ml)	27	13301	4069,1	27	16813	5232,2
AUC(0-inf) (pg*h/ml)	27	14962	4709,1	27	18664	6266,0
T <sub>1/2</sub> (h)	27	12,8	4,08	27	11,4	4,34
Kel (1/h)	27	0,0592	0,0167	27	0,0679	0,0216
AUCR	27	0,893	0,0589	27	0,909	0,0602
C <sub>máx</sub> /dosis (pg/ml/mcg)	27	2,81	1,20	27	2,48	1,02
AUC(0-t) (pg*h/ml/mcg)	27	16,4	5,02	27	15,6	4,84
AUC(0-inf) (pg*h/ml/mcg)	27	18,5	5,81	27	17,3	5,80
ln(C <sub>máx</sub> /dosis)	27	0,945	0,439	27	0,836	0,386
ln[AUC(0-t)/dosis]	27	2,75	0,324	27	2,69	0,356
ln[AUC(0-inf)/dosis]	27	2,87	0,329	27	2,79	0,372

\* Se muestra la mediana y min-máx para T<sub>máx</sub>.

- 5      Tratamiento A = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent<sup>®</sup> de 200 mcg  
 Tratamiento B = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent<sup>®</sup> de 500 mcg  
 Tratamiento C = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent<sup>®</sup> de 810 mcg  
 Tratamiento D = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent<sup>®</sup> de 1080 mcg

10      Las pendientes de ln[AUC(0-t)] frente a ln(dosis) y ln[AUC(0-inf)] frente a ln(dosis), a 1,0574 y 0,9983, respectivamente, 1, y el CI del 90% para cada parámetro estuvo completamente contenido dentro del rango crítico requerido para la proporcionalidad de la dosis desde 200 µg hasta 1080 µg. La pendiente de ln(C<sub>máx</sub>) frente a ln(dosis), 0,8746, fue menor de 1 y el CI del 90% (0,8145-0,9347) no estuvo completamente contenido dentro del rango crítico requerido para concluir la proporcionalidad de la dosis. La relación de dosis máxima tal que el CI del 90% para β<sub>1</sub> estuviera totalmente contenido en el rango crítico fue de 3,33. La relación de dosis máxima tal que el CI del 90% para β<sub>1</sub> estuviera totalmente fuera del rango crítico fue de 30,48. Los resultados de ANOVA de la C<sub>máx</sub> normalizada por la dosis para los tratamientos A, B y C indican que no había una diferencia estadísticamente significativa en la C<sub>máx</sub> normalizada por la dosis en el rango de dosis de 200 µg a 810 µg (p = 0,13).

20      El objetivo principal de este estudio era evaluar hasta qué punto existe la proporcionalidad de la dosis para AUC de fentanilo y C<sub>máx</sub>, tras dosis de fentanilo de 200 µg (tratamiento A), 500 µg (tratamiento B), 810 µg (tratamiento C) y 1080 µg (tratamiento D) en forma de comprimidos de citrato de fentanilo OraVescent<sup>®</sup>. Además, este estudio se llevó a cabo para confirmar observaciones previas en relación a la C<sub>máx</sub> tras la administración de dosis de 810 µg y 1080 µg de comprimidos de citrato de fentanilo OraVescent<sup>®</sup>. Este estudio fue un diseño de dosis única, aleatorizado, de etiqueta abierta, cruzado de 4 períodos.

25      De los 28 sujetos inscritos, 25 sujetos completaron el tratamiento A, 26 sujetos completaron el tratamiento B y 27 sujetos completaron los tratamientos C y D. Se realizaron análisis estadísticos de los datos farmacocinéticos para todos los sujetos.

Las pendientes de  $\ln[AUC(0-t)]$  frente a  $\ln(\text{dosis})$  y  $\ln[AUC(0-\text{inf})]$  frente a  $\ln(\text{dosis})$ , a 1,0574 y 0,9983, respectivamente, fueron cercanas a 1, y el CI del 90% para cada parámetro estuvo completamente contenido dentro del rango crítico requerido para la proporcionalidad de la dosis. Estos resultados indican que la AUC del fentanilo aumentó proporcionalmente con cada nivel de incremento de dosis de los comprimidos de citrato de fentanilo OraVescent® entre las dosis de estudio de 200 µg a 1080 µg.

La pendiente de  $\ln(C_{\text{máx}})$  frente a  $\ln(\text{dosis})$ , 0,8746, fue menor de 1, lo que indica que la  $C_{\text{máx}}$  de fentanilo presentó un aumento menor al proporcional con respecto a la dosis. El CI del 90% (0,8145-0,9347) no estuvo completamente contenido dentro del rango crítico. El aumento menor al proporcional se observó en la dosis más alta (1080 µg) y, en menor medida (intervalo de confianza de  $\pm 11\%$ ), en la segunda dosis más alta (810 µg). La  $C_{\text{máx}}$  aumentó proporcionalmente desde 200 µg hasta 500 µg. El valor de  $p_1$  (relación de dosis máxima tal que el CI del 90% para  $\beta_1$  se encuentra totalmente dentro del rango crítico) fue de 3,33, mientras que la relación de 810 µg: 200 µg es de 4,05. Esto indica que la formulación es lineal de acuerdo con la invención, hasta aproximadamente 800 µg de dosis.

Un análisis secundario utilizando ANOVA para comparar la  $C_{\text{máx}}$  normalizada por la dosis de las dosis de 200 µg, 500 µg y 810 µg indicó que no existía una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,13$ ) entre estos niveles de dosis. Las medias de LS para el  $\ln(C_{\text{máx}}/\text{dosis})$  fueron 1,06 (200 µg), 1,06 (500 µg) y 0,94 (810 µg), de manera que no presentaron ninguna diferencia entre las dosis de 200 y 500 µg y presentaron una diferencia mínima (menos del 15%) en la dosis de 810 µg en comparación con las dosis más bajas. La falta de diferencias significativas respecto al ANOVA, junto con la diferencia de pequeña magnitud entre la dosis de 810 µg y las dos dosis más bajas indica que no hay una desviación clínicamente importante en la proporcionalidad de la dosis en la  $C_{\text{máx}}$  desde 200 µg hasta 810 µg. Por lo tanto, son "lineales" según se define en la presente.

Los tiempos de residencia medios para los comprimidos de citrato de fentanilo OraVescent® de 200 µg, 500 µg, 810 µg y 1080 µg fueron similares, de 14 minutos, 14 minutos, 17 minutos y 15 minutos, respectivamente.

Dos sujetos notificaron una irritación leve de la mucosa oral y un sujeto experimentó enrojecimiento tras el comprimido de citrato de fentanilo OraVescent®.

La AUC del fentanilo aumentó proporcionalmente al aumento de la dosis en el rango de 200 µg a 1080 µg. La  $C_{\text{máx}}$  de fentanilo presentó un aumento menor al proporcional con respecto a la dosis en los dos niveles de dosis más altos. Sin embargo, el aumento fue lineal según se define en la presente en todas las dosis, excepto en la dosis mayor de 1 miligramo. La media del  $\ln(C_{\text{máx}}/\text{dosis})$  para la dosis de 810 µg fue de un 10 a 11% menor que para las dosis de 200 µg y 500 µg. La media del  $\ln(C_{\text{máx}}/\text{dosis})$  para la dosis de 1080 µg fue de un 20 a 21% menor que para las dosis de 200 µg y 500 µg. No hubo una desviación clínicamente importante en la proporcionalidad de la dosis en la  $C_{\text{máx}}$  desde 200 µg hasta 810 µg. Los tiempos de residencia medios para los comprimidos de citrato de fentanilo OraVescent® de 200 µg, 500 µg, 810 µg y 1080 µg fueron similares, de 14 minutos, 14 minutos, 17 minutos y 15 minutos, respectivamente.

Durante el estudio no sucedieron eventos serios ni adversos inesperados. Todas las formulaciones OraVescent® fueron bien toleradas por la mucosa oral.

## REFERENCIAS

8. Smith BP, *et al.* Confidence Interval Criteria for Assessment of Dose Proportionality. *Pharmaceutical Research* 17:1278-1283, 2000.
9. SAS® Institute, Inc., SAS®/STAT User's guide, Ver. 6. 4.<sup>a</sup> ed. Vol. 1. Cary, NC: SAS Institute; 1989.
10. SAS® Institute, Inc., SAS®/STAT User's guide, Ver. 6. 4.<sup>a</sup> ed. Vol. 2. Cary, NC: SAS Institute; 1989.
11. SAS® Institute, Inc., SAS® Procedures guide, Ver. 6. 3.<sup>a</sup> ed. Cary, NC: SAS Institute; 1990.
12. Summary Basis of Approval NDA 20-747 (Actiq®). Fecha de autorización: 4 de noviembre de 1998, *Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review* pág. 6.

Puede utilizarse cualquier formulación que contenga suficiente material efervescente y sustancia reguladora del pH, preferentemente con un desintegrante adecuado, que sea capaz de proporcionar una forma farmacéutica útil para la administración bucal, gingival y sublingual de fentanilo en niveles de dosis que se contemplan en la presente y que proporcione las reducciones en la dosis y/o las dependencias de dosis respecto a  $C_{\text{máx}}$  descritas en la presente. Más preferentemente, para formas farmacéuticas que contengan aproximadamente 100-800 microgramos de fentanilo (calculados en forma de base libre), puede utilizarse cualquier aditivo efervescente y/o sustancia reguladora del pH que pueda proporcionarse en una cantidad que produzca una forma farmacéutica que tenga un  $T_{\text{máx}}$  de 1,5 horas o menos y/o que proporcione una  $C_{\text{máx}}$  frente a la dosis de entre 2,0 y 4,0 picogramos/ml/microgramo, más preferentemente entre 2,5 y 3,5 y aún más preferentemente entre 2,7 y 3,5 picogramos/ml/microgramo. Preferentemente, las formas farmacéuticas también presentarán una dependencia lineal entre la  $C_{\text{máx}}$  y la dosis según se describe en la presente. Esto significa que la relación de la  $C_{\text{máx}}$  frente a la dosis se encontrará sobre la línea ( $p \leq 0,15$ ) generada por una serie de

al menos tres dosis diferentes entre 100 y 800 microgramos de fentanilo de la invención que tengan la misma composición excepto por la cantidad de fentanilo.

5 De forma similar, se contempla cualquier cantidad de aditivo efervescente y sustancia reguladora del pH que proporcione una forma farmacéutica que tenga una  $C_{m\acute{a}x}$  comparable con la de una formulación Actiq<sup>®</sup> que tenga al menos el 80% más de fentanilo. Es decir, que tenga una  $C_{m\acute{a}x}$  de al menos el 75% y hasta el 125% de la  $C_{m\acute{a}x}$  de tal formulación Actiq<sup>®</sup>, más preferentemente entre el 80% y el 125% (p menor o igual que 0,15) y aún más preferentemente entre el 85% y el 115% de una formulación Actiq<sup>®</sup>, a pesar de tener al menos el 45% menos de fentanilo (calculado en forma de base libre). En una realización particularmente preferida, estas formulaciones no incluirán una cantidad significativa de cualquier desintegrante o excipiente o combinación de excipientes que interfiera con tales características de rendimiento. El manitol secado por aspersión es un relleno preferido. Otro excipiente es un desintegrante que es glicolato de almidón, preferentemente glicolato sódico de almidón. El primero se caracteriza normalmente por ser un relleno y el último por ser un desintegrante. Sin embargo, estas caracterizaciones no son dominantes.

15 Se cree que las formulaciones de la patente '604 que incluyen monohidrato de lactosa en una cantidad de más del 20% y/o celulosa microcristalina en una cantidad de al menos aproximadamente el 20% y PVP reticulado en una cantidad del 5% o más, no son capaces de proporcionar formulaciones que tengan un comportamiento lineal deseable de la dosis y la  $C_{m\acute{a}x}$  en los niveles descritos en la presente, a pesar de la presencia de una sustancia reguladora del pH y un aditivo efervescente. Las formulaciones de la patente '604 también tienen más de 880 µg de fentanilo.

20 Una forma farmacéutica preferida efervescente, oralmente desintegrable de acuerdo con la presente invención es una que incluya, en función del peso del material en forma de base libre, entre aproximadamente 100 y 800 microgramos de fentanilo (90 a 880), o un peso proporcional de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, se entiende que estos números incluyen variabilidades normales de proceso, tales como uniformidad del contenido, etc. Las dosis particularmente preferidas son aproximadamente 100 microgramos, aproximadamente 200 microgramos, aproximadamente 300 microgramos, aproximadamente 400 microgramos, aproximadamente 600 microgramos y aproximadamente 800 microgramos, respectivamente.

25 Se prefiere que el tamaño de partícula medio determinado por una técnica de difracción láser del fentanilo utilizado en la presente formulación oscile entre 0,2 y 150 micras, más preferentemente entre 0,5 y 100 y aún más preferentemente entre 1 y 20 micras.

30 Se puede utilizar cualquier combinación conocida como agente efervescente o aditivo efervescente. Esto incluye los que se describen en la patente de EE. UU. N.º 5.178.878 y en la patente de EE. UU. N.º 5.503.846 ya que describen varios aditivos efervescentes y construcciones de estos. Los aditivos efervescentes son generalmente materiales que se activan con el agua o la saliva, normalmente mantenidos en un estado anhidro con poca o ninguna humedad absorbida o en una forma hidratada estable. Normalmente estos implican al menos una fuente de ácido y al menos una fuente de una base reactiva, generalmente un carbonato o bicarbonato. Cada uno de los componentes del aditivo efervescente puede ser cualquiera que sea seguro para el consumo humano.

35 Los ácidos generalmente incluyen ácidos alimentarios, anhídridos de ácidos y sales de ácidos. Los ácidos alimentarios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido ascórbico y ácido succínico. Pueden utilizarse anhídridos o sales de estos ácidos. En este contexto, las sales pueden incluir cualquier sal conocida pero en particular sales de sodio, dihidrógeno fosfato, dihidrógeno fosfato disódico, sales citrato de ácidos y sulfato sódico de ácidos. De acuerdo con la invención, las bases útiles habitualmente incluyen bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y similares. También se puede utilizar carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio y similares, siempre que se utilicen como parte de un aditivo efervescente. Sin embargo, se utilizan más preferentemente como sustancias reguladoras del pH. Preferentemente, se utilizan cantidades equivalentes estequiométricas de ácido, anhídrido de ácido o sal de ácido y base. Sin embargo, es posible utilizar algún exceso de ácido o base. No obstante, debe tenerse cuidado cuando se formule una formulación, particularmente en vistas del efecto global de regulación del pH de tales componentes, en caso de que tengan alguno. Un exceso podría afectar la absorción.

40 La cantidad de material efervescente útil de acuerdo con la presente invención es una cantidad eficaz y se determina en función de propiedades distintas de aquellas que serían necesarias para conseguir la desintegración del comprimido en la boca. En cambio, la efervescencia se utiliza como una base para aumentar la transmisión del fentanilo a través de las membranas de la mucosa por medio de administración bucal, gingival o sublingual en la cavidad oral. En consecuencia, la cantidad de aditivo efervescente debe oscilar entre el 5 y el 85 por ciento, más preferentemente entre el 15 y el 60 por ciento, aún más preferentemente entre el 30 y el 45 por ciento y de forma más preferida entre el 35 y el 40 por ciento, en función del peso de la formulación total. Naturalmente, la proporción relativa de ácido base dependerá de los ingredientes específicos (por ejemplo, de si el ácido es monoprótico, diprótico o triprótico), de los pesos moleculares relativos, etc. Sin embargo, preferentemente, se proporciona una cantidad estequiométrica de cada uno, aunque naturalmente se aceptan excesos.

45 Preferentemente, las formulaciones de acuerdo con la presente invención incluyen al menos una sustancia reguladora del pH. Sin querer vincularse a ninguna teoría en particular, esto permite que un fármaco que sea susceptible a cambios en el estado de ionización pueda ser administrado, mientras se aseguren las condiciones

5 adecuadas para su disolución así como su transmisión a una o más de las membranas o tejidos dentro de la cavidad oral tal como a la mucosa oral. Si las condiciones ideales para la transmisión de un fármaco particular son básicas, la adición de un exceso suficiente de un ácido fuerte adecuado como parte de la fabricación de un aditivo efervescente o como una sustancia reguladora del pH puede no ser indicada. Se preferiría la selección de otra sustancia reguladora del pH tal como, por ejemplo, carbonato sódico anhidro, que opera de forma separada y aparte de los agentes efervescentes.

10 De acuerdo con la presente invención, las sustancias reguladoras del pH pueden utilizarse para proporcionar un aumento adicional en la permeación. La selección de la sustancia reguladora del pH adecuada dependerá del fármaco que se administre y, en particular, del pH al que se ionice o desionice, y de si la forma ionizada o desionizada facilita la transmisión a través de la mucosa oral. Con respecto al fentanilo y sus sales, se prefiere una sustancia básica para la liberación del fentanilo. De acuerdo con la presente invención, las sustancias reguladoras del pH pueden incluir, sin limitación, cualquier sustancia capaz de regular el pH local para estimular el transporte a través de las membranas en la cavidad oral en cantidades que resultarán en un pH que generalmente oscile entre 3 y 10 y más preferentemente entre 4 y aproximadamente 9. El pH es el "pH local" en el microentorno de la boca de un paciente en el área de contacto superficial de la mucosa oral y de la forma farmacéutica o cualquier porción de la misma (tal como cuando se está desintegrando). A los efectos de esta invención, el pH local se puede determinar como sigue: para caracterizar los cambios dinámicos del pH manifestados por los comprimidos en cuestión, se utilizó una medición del pH *in vitro*. El método consiste en utilizar 0,5-10 ml de una solución salina con tampón de fosfato en un tubo de ensayo de tamaño adecuado o un recipiente similar. La cantidad del medio depende del tamaño y la dosis del comprimido. Por ejemplo, para comprimidos de fentanilo, se utilizó un volumen de 1 ml para comprimidos que pesaron 100 mg. Inmediatamente tras el contacto del comprimido con el medio, el perfil del pH de la solución se monitoriza como una función del tiempo, utilizando un electrodo de pH micro combinado. Preferentemente, los materiales que pueden ser utilizados como sustancias reguladoras del pH de acuerdo con la presente invención incluyen carbonatos tales como carbonato de sodio, potasio o calcio, o un fosfato tal como fosfato de calcio o sodio. El carbonato de sodio es el más preferido. La cantidad de sustancia reguladora del pH útil de acuerdo con la presente invención puede variar según el tipo de sustancia reguladora del pH que se utilice, la cantidad de cualquier exceso de ácido o base del aditivo efervescente, la naturaleza de los ingredientes restantes y, naturalmente, el fármaco, que en este caso es fentanilo.

30 Más preferentemente, la cantidad de sustancia reguladora del pH oscilará entre el 0,5 y el 25 por ciento, más preferentemente entre el 2 y el 20 por ciento, aún más preferentemente entre el 5 y el 15 por ciento y de forma más preferida entre el 7 y el 12 por ciento en peso en función del peso de la formulación total. La sustancia reguladora del pH más preferida es un carbonato, bicarbonato o fosfato. También se prefieren aquellas sustancias reguladoras del pH que, cuando se proporcionan en una cantidad adecuada, pueden proporcionar un cambio en el pH local de al menos aproximadamente 0,5 unidades de pH, más preferentemente aproximadamente 1,0 unidad de pH y aún más preferentemente aproximadamente 2,0 unidades de pH en comparación con una formulación por lo demás idéntica pero sin la sustancia reguladora del pH.

35 Puede utilizarse cualquier relleno o cualquier cantidad de un relleno mientras que las formas farmacéuticas resultantes alcancen los resultados descritos en la presente. De entre los rellenos más preferidos se encuentran los azúcares y los alcoholes de azúcares y estos pueden incluir rellenos de compresión no directa y de compresión directa. Generalmente, los rellenos de compresión no directa, al menos cuando se formulan, tienen un flujo y/o unas características de compresión que los hacen poco prácticos para su uso en procesos de formación de comprimidos de alta velocidad sin aumento o ajuste. Por ejemplo, puede ser que una formulación no fluya suficientemente bien y que por tanto, se necesite la adición de un agente de deslizamiento tal como, por ejemplo, dióxido de silicona.

40 Los rellenos de compresión directa, por el contrario, no requieren complementos similares. Generalmente, poseen características de compresibilidad y fluidez que les permiten ser utilizados directamente. Cabe destacar que, dependiendo del método utilizado para preparar las formulaciones, los rellenos de compresión no directa pueden ser conferidos con las propiedades de los rellenos de compresión directa. Lo contrario también es cierto. De modo general, los rellenos de compresión no directa suelen tener un tamaño de partícula relativamente menor en comparación con los rellenos de compresión directa. Sin embargo, ciertos rellenos tales como manitol secado por aspersion tienen tamaños de partícula relativamente menores y aun así son a menudo comprimibles directamente, dependiendo de cómo se procesen posteriormente. También existen rellenos de compresión directa relativamente grandes.

45 Los rellenos preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen manitol, lactosa, sorbitol, dextrosa, sucrosa, xilitol y glucosa, hasta el punto que su uso puede proporcionar los resultados que se describen en la presente. De acuerdo con la presente invención, más preferentemente el relleno no es monohidrato de lactosa utilizado en una cantidad del 20% o más en función del peso de la formulación y aún más preferentemente no se utiliza monohidrato de lactosa. De acuerdo con la presente invención, lo más preferido es utilizar manitol secado por aspersion. La cantidad de relleno puede oscilar entre el 10 y aproximadamente el 80% y más preferentemente entre el 25 y el 80%, de la forma más preferida entre el 35 y el 60% en peso de la formulación.

50 De acuerdo con la presente invención, también se pueden utilizar desintegrantes siempre que permitan o incluso faciliten las reducciones de dosis, la linealidad y/o la relación entre la  $C_{m\acute{a}x}$  y la dosis según se describen en la presente. Estos también pueden incluir aglutinantes que tengan propiedades desintegrantes. Los desintegrantes de acuerdo con la presente invención pueden incluir celulosa microcristalina, pirrolidona polivinílica entrecruzada (PVP-XL),

glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa entrecruzada. Naturalmente, la selección del desintegrante depende de si, en un sistema dado, se pueden obtener los resultados descritos en la presente o no. Más preferentemente, la formulación estará exenta de más de aproximadamente el 20% de celulosa microcristalina y de pirrolidona polivinílica entrecruzada en una cantidad de aproximadamente el 5% o más, especialmente en una formulación que incluya un 20% de monohidrato de lactosa adicional. El glicolato de almidón más preferido para su uso como desintegrante es el glicolato sódico de almidón. Efectivamente, se ha descubierto que el uso de glicolato sódico de almidón en las formulaciones de la presente invención puede proporcionar una mejora significativa en el grado de reducción de la dosis, a la vez que sigue proporcionando una  $C_{máx}$  comparable, en comparación con formulaciones efervescentes que incluyen sustancias reguladoras del pH y otros desintegrantes. Un glicolato sódico de almidón preferido es el GLYCOLYS® (calidad estándar) disponible de Roquette de Lestrem, Francia. Es más, todavía se prefiere más que la formulación no incluya celulosa microcristalina ni PVP entrecruzado.

La cantidad de desintegrante variará con factores conocidos tales como el tamaño de la forma farmacéutica, la naturaleza y las cantidades de los otros ingredientes utilizados, etc. Sin embargo, en general la cantidad debe oscilar entre el 0,25 y el 20% en peso de la formulación final, más preferentemente entre el 0,5 y el 15% p/p, aún más preferentemente entre el 0,5 y aproximadamente el 10% p/p y todavía más preferentemente entre el uno y el ocho por ciento en peso. Una vez más, esto es en función del peso de la formulación acabada.

Un lubricante de compresión o de eyección también es generalmente útil de acuerdo con la presente invención. El lubricante conocido más común es el estearato de magnesio y se prefiere el uso de estearato de magnesio. En general, la opinión comúnmente aceptada sobre los lubricantes de compresión es que menos es más. En la mayoría de las circunstancias se prefiere utilizar menos de aproximadamente un uno por ciento de un lubricante de compresión. Habitualmente, la cantidad debe ser de un cero coma cinco por ciento o menos. Sin embargo, la cantidad de estearato de magnesio utilizada puede ser de más del 1,0%. Es más, es preferentemente mayor de aproximadamente el 1,5% y de la forma más preferida entre el 1,5 y el 3%. El uso de aproximadamente el 2% de estearato de magnesio es el más preferido. Otros lubricantes de compresión convencionales tales como, por ejemplo, ácido esteárico, estearato cálcico y similares, también se pueden utilizar en lugar de parte o de todo el estearato de magnesio.

Los comprimidos efervescentes de acuerdo con la presente invención pueden ser relativamente blandos o resistentes. Pueden fabricarse, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en la patente de EE.UU. N.º 5.178.878 y tendrán generalmente una dureza de menos de aproximadamente 15 Newtons. A diferencia de las formulaciones descritas en la patente '878, el principio activo en la presente no estará necesariamente recubierto con un material protector. Es más, preferentemente, el activo fentanilo no estará recubierto. Cuando se producen comprimidos tan blandos y maleables/frágiles como estos, se pueden empaquetar ventajosamente en un paquete de ampollas tal como se describe en la patente de EE.UU. N.º 6.155.423. También pueden ser resistentes con una dureza de más de aproximadamente 15 newtons, fabricados de acuerdo con los procedimientos expuestos en la patente de EE.UU. N.º 6.024.981. En una realización preferida, las formas farmacéuticas de fentanilo de la invención se proporcionan en un paquete de ampollas a prueba de niños. Remítase por ejemplo a la patente de EE.UU. N.º 6.155.423 de Katzner *et al.*, publicada el 5 de diciembre del 2000 y otorgada a CIMA LABS INC. De la forma más preferida, el paquete cumple con los estándares expuestos en 16 U.S.C. párrafos 1700.15 y .20 (2003). Los paquetes preferidos también incluyen aquellos referidos comúnmente en la industria como los denominados paquetes "F1" y "F2".

Los comprimidos de acuerdo con la presente invención se pueden diseñar de forma ligeramente diferente para la administración bucal, gingival o sublingual. En cada caso, sin embargo, el tiempo de desintegración/disolución en la boca (tiempo de residencia) alcanzado por las formulaciones es preferentemente menos de aproximadamente 30 minutos y de la forma más preferida, aproximadamente 20 minutos o menos. Normalmente es más de 5 minutos, más a menudo 10 minutos o más. Esto es una determinación subjetiva basada en la respuesta del paciente.

De acuerdo con una realización particularmente preferida de la presente invención, se proporciona un comprimido efervescente oralmente desintegrable diseñado para la administración bucal, sublingual o gingival de fentanilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende entre aproximadamente 100 y aproximadamente 800 microgramos de fentanilo (en peso en función del peso de la base libre), una cantidad eficaz de un aditivo efervescente y una cantidad eficaz de una sustancia reguladora del pH y un glicolato de almidón. La formulación incluye además manitol.

En un aspecto particularmente preferido de esta realización de la presente invención, las formulaciones descritas anteriormente no incluyen una cantidad de monohidrato de lactosa y/o PVP entrecruzado, lo que las hace incapaces de obtener una reducción de dosis en relación a ACTIQ® de al menos aproximadamente el 45% de fentanilo en peso. En particular, se prefiere que no más de aproximadamente el 10% en peso de la formulación sea monohidrato de lactosa o celulosa microcristalina y que no más de aproximadamente el 4% sea PVP entrecruzado. Más preferentemente, la formulación está exenta de cualquier cantidad de estos excipientes, excepto de cantidades incidentales. De acuerdo con la presente invención, se prefiere más el uso de glicolato sódico de almidón como desintegrante y manitol como relleno. El relleno más preferido incluye manitol secado por aspresión.

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden incluir otros excipientes convencionales en cantidades generalmente conocidas siempre que no resten valor a las ventajas descritas en la presente. Estos pueden



incluir aglutinantes, edulcorantes, componentes colorantes, aromatizantes, agentes de deslizamiento, lubricantes, conservantes y desintegrantes.

5 Los comprimidos, una forma farmacéutica preferida de acuerdo con la presente invención, pueden prepararse mediante cualquier técnica conocida de formación de comprimidos. Sin embargo, preferentemente, los materiales  
10 utilizados se mezclan en seco y se comprimen directamente. Aunque los comprimidos pueden obtenerse a partir de granulación, esto no se prefiere. Naturalmente, los excipientes y materiales particulares utilizados en formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden ser húmedos o granulados en seco. Por ejemplo, manitol granulado podría ser utilizado como relleno. También puede ser deseable granular o premezclar alguna porción de la formulación antes de la mezcla y compresión finales. Los materiales en cuestión se preseleccionan para proporcionar la dosis y la  
15 uniformidad de contenido correctas y la reducción de dosis, la relación  $C_{\text{máx}}/\text{dosis}$  y/o la linealidad de la dosis descritas en la presente. De este modo, se selecciona una cantidad apropiada de un aditivo efervescente, una sustancia reguladora del pH adecuada y apropiada y un desintegrante apropiado, se proporcionan en cantidades predeterminadas y se formulan en formas farmacéuticas, preferentemente comprimidos.

15 Las sustancias reguladoras del pH preferidas son carbonatos, bicarbonatos o fosfonatos, el desintegrante preferido es glicolato sódico de almidón. Las cantidades utilizadas de cada uno se describen en algún otro lugar de la presente. Sin embargo, preferentemente, el desintegrante se selecciona y se proporciona en una cantidad que pueda proporcionar una reducción de dosis adicional en la cantidad de fentanilo utilizada en comparación con una formulación por lo demás idéntica que contenga un aditivo efervescente y una sustancia reguladora del pH sin desintegrante. La  
20 sustancia reguladora del pH preferentemente se selecciona y se proporciona en una cantidad suficiente que sea capaz de proporcionar un cambio en el pH local de al menos 0,5 unidades de pH, más preferentemente de 1,0 unidad de pH y de la forma más preferida de 2,0 unidades de pH o más. Aunque los comprimidos se pueden comprimir a cualquier dureza y/o fragilidad, se debe conseguir lo mismo sin afectar negativamente los tiempos de residencia ni la liberación del fármaco ni la transmisión a través de la mucosa oral. Cuando sea posible, es deseable proporcionar formas farmacéuticas de fentanilo en forma de comprimidos que se han comprimido hasta obtener una dureza de entre 5 y 100  
25 Newtons, más preferentemente entre 10 y 50 Newtons.

Las formas farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar para tratar cualquier tipo de dolor y en particular dolor para el cual se prescriben comúnmente opiáceos. Como con todos los opiáceos, los productos de fentanilo y particularmente los de la presente invención siempre deberían tomarse tras la consulta con un especialista y bajo la supervisión y el cuidado estricto de un médico. Las indicaciones generales para el uso del producto ACTIQ<sup>®</sup>  
30 que se encuentran en la etiqueta mencionada anteriormente que se encuentra en el Physician's Desk Reference y las advertencias y contraindicaciones en la misma son aplicables ampliamente al uso de formas farmacéuticas de acuerdo con la presente invención. Esto incluye generalmente evaluar a los pacientes con dosis más bajas antes del escalado de la dosis.

35 Las formas farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se administran colocándolas en la boca de un paciente, preferentemente bajo la lengua o entre la mejilla y la encía, donde permanecen hasta que su disolución/desintegración se completa sustancialmente y dejan de ser reconocibles como forma farmacéutica. Preferentemente, se minimiza la deglución para facilitar la transferencia máxima del fentanilo a través de la mucosa oral adyacente.

40 Se toman dosis adicionales según se necesite. Como se destacó anteriormente, una dosis única tal como, por ejemplo, 800 microgramos de fentanilo, se puede tomar en una única forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención o se puede tomar en una pluralidad de formas farmacéuticas tales como, por ejemplo, dos formas farmacéuticas de la presente invención que contengan cada una 400 microgramos de fentanilo o cuatro formas farmacéuticas de acuerdo con la presente invención que contengan cada una aproximadamente 200 microgramos de fentanilo. Preferentemente tal dosis de formas farmacéuticas múltiples implicará que todas las formas farmacéuticas se  
45 administren en una hora, más preferentemente más o menos a la vez, si no simultáneamente.

En particular, un método para preparar un comprimido de acuerdo con la presente invención útil para la administración bucal, gingival o sublingual comprende proporcionar fentanilo o una sal de este en una cantidad de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 800 microgramos por dosis (medidos como fentanilo en forma de base), o una cantidad equivalente de una sal de este. También se proporciona un aditivo efervescente en una cantidad del 5 a  
50 aproximadamente el 85% en peso de la forma farmacéutica, al menos una sustancia reguladora del pH en una cantidad de entre el 0,5 y el 25% en peso de la forma farmacéutica y al menos un desintegrante que sea glicolato de almidón, que se proporciona en una cantidad de entre el 0,25 y el 20% en peso de la forma farmacéutica. Estos se mezclan y se comprimen para formar comprimidos. También se utiliza un relleno. En una realización particular preferida, una porción del relleno se puede premezclar con el fentanilo u otro excipiente tal como, por ejemplo, un agente colorante.

55 Además, uno de los excipientes utilizados con frecuencia de acuerdo con la presente invención es un lubricante tal como estearato de magnesio. Generalmente este se añade hacia el final del período de mezcla. La mezcla se interrumpe frecuentemente y a continuación se añade estearato de magnesio antes de reanudar la mezcla durante unos minutos adicionales.

En una realización preferida, un paquete de ampollas que contiene una forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención debería abrirse inmediatamente antes de utilizar el producto. El paciente debería colocar la forma farmacéutica en su boca, preferentemente entre la mejilla y la encía superior o inferior. La forma farmacéutica no se debería chupar ni masticar. El fentanilo, así como muchos opiáceos, debe ser evaluado preferentemente siendo la dosis inicial una dosis relativamente baja. La dosis inicial de formas farmacéuticas de formulaciones de fentanilo de acuerdo con la presente invención, especialmente aquellas utilizadas para tratar episodios de dolor irruptivo provocado por el cáncer, debería ser de 100 microgramos. Se debería proporcionar al paciente un suministro de evaluación inicial limitado de formas farmacéuticas de 100 microgramos, limitando de esta manera el número de unidades en casa durante la evaluación. A partir de entonces, las dosis se pueden escalar bajo la atención de un especialista.

**EJEMPLOS**

Método de fabricación

En cada caso de los ejemplos 1-7 y 9-11, los materiales se analizaron antes de ser utilizados, se introdujeron en un mezclador tipo V, o se pueden mezclar en cualquier otro mezclador de baja velocidad adecuado, y se mezclaron durante un tiempo adecuado. Después de retirarse del mezclador, los materiales se comprimieron en una prensa de comprimidos rotatoria estándar hasta obtener una dureza objetivo de 13 Newtons y un peso objetivo de 100 o 200 mg según se describe en cada ejemplo.

EJEMPLO 1 – Formulación A

OraVescent<sup>®</sup>, fentanilo, 1080 mcg, comprimido de 5/16" (7,94 mm), rojo

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Citrato de fentanilo, USP	1,688
Manitol, USP*	95,312
Bicarbonato sódico, USP/EP/JP	42,000
Ácido cítrico, USP/EP/JP	30,000
Carbonato sódico, USP/NF	20,000
Glicolato sódico de almidón, NF/EP	6,000
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	4,000
Óxido férrico rojo, NF	1,000
TOTAL	200,000

\* secado por aspersión (Mannogem EX de SPI Pharma)

EJEMPLO 2 – Formulación C

OraVescent<sup>®</sup>, fentanilo, 1300 mcg, comprimido de 5/16" (7,94 mm), rojo

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Citrato de fentanilo, USP	2,042
Manitol, USP*	94,958
Bicarbonato sódico, USP/EP/JP	42,000
Ácido cítrico, USP/EP/JP	30,000

## ES 2 359 979 T3

Carbonato sódico, USP/NF	20,000
Glicolato sódico de almidón, NF/EP	6,000
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	4,000
Óxido férrico rojo, NF	1,000
TOTAL	200,000

\* secado por aspersión

### EJEMPLO 3 – Formulación D

OraVescent<sup>®</sup>, fentanilo, 810 mcg, comprimido de 5/16" (7,94 mm), amarillo

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Citrato de fentanilo, USP	1,266
Manitol, USP*	95,734
Bicarbonato sódico, USP/EP/JP	42,000
Ácido cítrico, USP/EP/JP	30,000
Carbonato sódico, USP/NF	20,000
Glicolato sódico de almidón, NF/EP	6,000
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	4,000
Óxido férrico rojo, NF	1,000
TOTAL	200,000

\* secado por aspersión

### 5 EJEMPLO 4 – Formulación E

OraVescent<sup>®</sup>, fentanilo, 270 mcg, comprimido de 5/16" (7,94 mm), blanco

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Citrato de fentanilo, USP	0,422
Manitol, USP*	97,578
Bicarbonato sódico, USP/EP/JP	42,000
Ácido cítrico, USP/EP/JP	30,000
Carbonato sódico, USP/NF	20,000

## ES 2 359 979 T3

Glicolato sódico de almidón, NF/EP	6,000
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	4,000
TOTAL	200,000

\* secado por aspersión

### EJEMPLO 5

OraVescent<sup>®</sup>, fentanilo, 500 mcg, comprimido de 5/16" (7,94 mm), naranja

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Citrato de fentanilo, USP	0,786
Manitol, USP*	96,214
Bicarbonato sódico, USP/EP/JP	42,000
Ácido cítrico, USP/EP/JP	30,000
Carbonato sódico, NF	20,000
Glicolato sódico de almidón, NF/EP	6,000
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	4,000
Óxido férrico amarillo, NF	0,600
Óxido férrico rojo, NF	0,400
TOTAL	200,000

5                   \* secado por aspersión

### EJEMPLO 6

OraVescent<sup>®</sup>, fentanilo, 200 mcg, comprimido de 5/16" (7,94 mm), blanco

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Citrato de fentanilo, USP	0,315
Manitol, USP*	97,685
Bicarbonato sódico, USP/EP/JP	42,000
Ácido cítrico, USP/EP/JP	30,000
Carbonato sódico, NF	20,000

## ES 2 359 979 T3

Glicolato sódico de almidón, NF/EP	6,000
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	4,000
TOTAL	200,000

\* secado por aspersión

### EJEMPLO 7

OraVescent<sup>®</sup>, fentanilo, 100 mcg, comprimido de 1/4" (6,35 mm), blanco

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Citrato de fentanilo, USP	0,157
Manitol, USP*	48,843
Bicarbonato sódico, USP/EP/JP	21,000
Ácido cítrico, USP/EP/JP	15,000
Carbonato sódico, NF	10,000
Glicolato sódico de almidón, NF/EP	3,000
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	2,000
TOTAL	200,000

\* secado por aspersión

### 5 EJEMPLO 8

Los materiales se pueden analizar antes de ser utilizados, introducir en un mezclador tipo V u otro mezclador de baja velocidad adecuado y mezclar durante un tiempo adecuado. Después de retirarse del mezclador, los materiales se pueden comprimir en una prensa de comprimidos rotatoria estándar hasta obtener una dureza objetivo de 13 Newtons y un peso objetivo de 200 mg/comprimido.

1.0 OraVescent<sup>®</sup>, fentanilo, 300 mcg, comprimido de 5/16" (7,94 mm), amarillo pálido

ES 2 359 979 T3

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Citrato de fentanilo, USP	0,472
Manitol, USP*	97,328
Bicarbonato sódico, USP/EP/JP	42,000
Ácido cítrico, USP/EP/JP	30,000
Carbonato sódico, NF	20,000
Glicolato sódico de almidón, NF/EP	6,000
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	4,000
Óxido férrico amarillo	0,200
TOTAL	200,000

\* secado por aspersión

EJEMPLO 9

OraVescent<sup>®</sup>, fentanilo, 400 mcg, comprimido de 5/16" (7,94 mm), rosa

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Citrato de fentanilo, USP	0,629
Manitol, USP*	97,171
Bicarbonato sódico, USP/EP/JP	42,000
Ácido cítrico, USP/EP/JP	30,000
Carbonato sódico, NF	20,000
Glicolato sódico de almidón, NF/EP	6,000
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	4,000
Óxido férrico rojo, NF	0,200
TOTAL	200,000

\* secado por aspersión

## ES 2 359 979 T3

### EJEMPLO 10

OraVescent<sup>®</sup>, fentanilo, 600 mcg, comprimido de 5/16" (7,94 mm), naranja

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Citrato de fentanilo, USP	0,943
Manitol, USP*	96,057
Bicarbonato sódico, USP/EP/JP	42,000
Ácido cítrico, USP/EP/JP	30,000
Carbonato sódico, NF	20,000
Glicolato sódico de almidón, NF/EP	6,000
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	4,000
Óxido férrico amarillo, NF	0,600
Óxido férrico rojo, NF	0,400
TOTAL	200,000

\* secado por aspersión

### EJEMPLO 11

5 OraVescent<sup>®</sup>, fentanilo, 800 mcg, comprimido de 5/16" (7,94 mm), amarillo

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Citrato de fentanilo, USP	1,257
Manitol, USP*	95,743
Bicarbonato sódico, USP/EP/JP	42,000
Ácido cítrico, USP/EP/JP	30,000
Carbonato sódico, NF	20,000
Glicolato sódico de almidón, NF/EP	6,000
Estearato de magnesio, NF/EP/JP	4,000
Óxido férrico amarillo, NF	1,000
TOTAL	200,000

\* secado por aspersión

## EJEMPLO 12

Se pesan y analizan los siguientes materiales.

#	Descripción	Cantidad/ comprimido (% p/p)	Cantidad/ lote (Kg)
1	Citrato de fentanilo	0,6285	502,8 g*
2a.	Manitol EZ	23,875	19,1
2b.	Manitol EZ	24,014	19,2
3.	Bicarbonato sódico, N.º 1	21,0000	16,8
4.	Ácido cítrico, anhidro, Fino granular	15,0000	12,0
5.	Carbonato sódico, anhidro	10,0000	8,000
6.	Glicolato sódico de almidón	3,0000	2,400
7.	Óxido de hierro amarillo 10	0,5000	0,400
8.	Estearato de magnesio, no bovino	2,0000	1,600
	Total	100,0000	80,0

5 Transferir el manitol EZ (2a.) y el óxido de hierro amarillo 10 a un mezclador tipo V y mezclar durante 30 minutos. Retirar y moler la premezcla. Añadir la cantidad total de premezcla, citrato de fentanilo, bicarbonato sódico, ácido cítrico, carbonato sódico y glicolato sódico de almidón a un mezclador tipo V y mezclar durante 30 minutos. Introducir manitol (2b) al mezclador tipo V y mezclar durante 13 minutos. Introducir estearato de magnesio al mezclador tipo V y mezclar durante 5 minutos. Comprimir los comprimidos a partir de esta mezcla final. Estos comprimidos tienen un diámetro de 1/4", son de cara lisa, blancos y con un borde biselado. Se comprimen hasta obtener una dureza media de 13 Newtons en una prensa de comprimidos Fette® de 36 estaciones totalmente equipada.

10



## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma farmacéutica que comprende: de 90 a 880 microgramos de fentanilo, calculados como fentanilo en forma de base libre o una cantidad equivalente de una sal de este, un aditivo efervescente en una cantidad del 5 al 85% en peso de la forma farmacéutica, una sustancia reguladora del pH en una cantidad del 0,5 al 25% en peso de la forma farmacéutica, un glicolato de almidón en una cantidad del 0,25 al 20% en peso de la forma farmacéutica, y manitol, siendo dicha forma farmacéutica adecuada para la liberación de dicho fentanilo a través de la mucosa oral de un paciente por administración bucal, gingival o sublingual.
- 10 2. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 donde dicha sustancia reguladora del pH se selecciona y se proporciona en una cantidad capaz de proporcionar un cambio en el pH local de al menos 0,5 unidades de pH.
3. La forma farmacéutica de la reivindicación 2 donde dicha sustancia reguladora del pH es un carbonato o bicarbonato.
4. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 donde dicho manitol está presente en una cantidad de entre el 10 y el 80% p/p.
- 15 5. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 que sea un comprimido obtenido por compresión.
6. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 donde la relación de la  $C_{m\acute{a}x}$  frente a la dosis es de entre 2,0 y 4,0 picogramos/ml/microgramo.
7. La forma farmacéutica de la reivindicación 6 donde la relación de la  $C_{m\acute{a}x}$  frente a la dosis es de entre 2,5 y 3,5 picogramos/ml/microgramo.
- 20 8. La forma farmacéutica de la reivindicación 7 donde la relación de la  $C_{m\acute{a}x}$  frente a la dosis es de entre 2,7 y 3,5 picogramos/ml/microgramo.
- 25 9. Una forma farmacéutica que comprende de 90 a 880 microgramos de fentanilo, calculados como fentanilo en forma de base libre o una cantidad equivalente de una sal de este, un aditivo efervescente, una sustancia reguladora del pH, dicha sustancia reguladora del pH seleccionada y proporcionada en una cantidad capaz de proporcionar un cambio en el pH local de al menos 0,5 unidades de pH, manitol y un glicolato de almidón, siendo dicha forma farmacéutica adecuada para la liberación de dicho fentanilo a través de la mucosa oral de un paciente por administración bucal, gingival o sublingual y la cual proporciona una relación de la  $C_{m\acute{a}x}$  frente a la dosis de entre 2,0 y 4,0 picogramos/ml/microgramo, donde dicha forma farmacéutica debe mantenerse en contacto íntimo con dicha mucosa oral durante un tiempo suficiente para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho fentanilo a través de dicha mucosa oral, para su uso en el tratamiento del dolor.
- 30 10. La forma farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 donde dicha forma farmacéutica debe mantenerse en contacto con dicha mucosa oral durante un período de entre 10 y 30 minutos.
11. La forma farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 donde dicha forma farmacéutica debe mantenerse en contacto con dicha mucosa oral durante un período de tiempo suficiente para proporcionar la absorción de al menos el 75% de dicha dosis de fentanilo al flujo sanguíneo de dicho paciente.
- 35 12. La forma farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 donde dicho dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor irruptivo provocado por el cáncer, dolor de espalda, dolor neuropático, dolor quirúrgico o dolor postoperatorio.
- 40 13. Un método para la fabricación de un comprimido para administración bucal, gingival o sublingual de fentanilo que comprende los pasos de: proporcionar fentanilo o una sal de este en una cantidad de entre 90 y 880 microgramos por dosis medidos como fentanilo en forma de base, o una cantidad equivalente de una sal de este, proporcionar un aditivo efervescente en una cantidad del 5 al 85% en peso de la forma farmacéutica, una sustancia reguladora del pH en una cantidad del 0,5 al 25% en peso de la forma farmacéutica, un glicolato de almidón en una cantidad del 0,25 al 20% en peso de la forma farmacéutica y un relleno en una cantidad de entre el 10% y el 80% en peso de la forma farmacéutica, donde dicho relleno comprende manitol, mezclar dicho fentanilo, aditivo efervescente, sustancia reguladora del pH, dicho glicolato de almidón y dicho relleno, y comprimir la mezcla resultante en forma de al menos un comprimido.
- 45 14. El método de la reivindicación 13 donde dicho manitol es manitol secado por aspresión.
15. El método de la reivindicación 13 que comprende además el paso de añadir un lubricante a dicha mezcla antes de comprimirla en forma de al menos un comprimido.
- 50 16. El método de la reivindicación 15 que comprende además el paso de mezclar dicho lubricante con dicho fentanilo, aditivo efervescente, sustancia reguladora del pH, glicolato de almidón y dicho relleno antes de comprimir la mezcla resultante en forma de al menos un comprimido.

17. El método de la reivindicación 16 donde dicho comprimido se comprime hasta obtener una dureza de entre 5 y 100 Newtons.

18. El método de la reivindicación 13 donde dicho comprimido se comprime hasta obtener una dureza de entre 15 y 100 Newtons.

5 19. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 ó 9, donde la forma farmacéutica comprende como máximo aproximadamente el 10% en peso de monohidrato de lactosa o celulosa microcristalina y como máximo aproximadamente el 4% de PVP entrecruzado.

10 20. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 ó 9, donde la forma farmacéutica está exenta de cualquier cantidad de monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina o PVP entrecruzado, excepto de cantidades incidentales de estos.