



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 214**

51 Int. Cl.:
A61M 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03788608 .2**

96 Fecha de presentación : **15.08.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1551478**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.07.2005**

54 Título: **Jeringa roscada con tope rápido.**

30 Prioridad: **16.08.2002 US 222478**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2011

73 Titular/es: **MICRO THERAPEUTICS, Inc.**
2 Goodyear
Irvine, California 92618, US

72 Inventor/es: **Strauss, Brian, M.;**
Smith, Brock, H.;
Canfield, Brian;
Conner, Amanda, M.;
Hayman, Douglas, R. y
Olsen, Ed

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 360 214 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

Formas farmacéuticas opiáceas orales efervescentes y métodos de administración de oxycodona.

CAMPO TÉCNICO

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.

10 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).

15 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.

20 El fentanilo es un miembro de la familia de fármacos conocidos como opiáceos. Los opiáceos legales son fármacos con receta e incluyen alfentanilo, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bencitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, fosfato de codeína, desomorfina, dextromorfina, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, acetato enólico de dihidrocodeinona, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, lofentanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopona, morfina, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papveretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, propirm, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo y tilidina. El tipo de compuestos generalmente conocidos como opiáceos también incluye drogas ilícitas como la heroína y la cocaína. El opiáceo de acuerdo con la presente invención es la oxycodona. Los opiáceos se suministran a los pacientes por varios motivos, el más frecuente de los cuales es la mitigación de cualquier tipo de dolor. Aunque el perfil de los efectos secundarios no siempre es el mismo que el del fentanilo, este tipo de compuestos se caracteriza por que son fármacos muy fuertes, los cuales son adictivos y pueden tener efectos secundarios letales, dependiendo de la dosis.

35 Hasta ahora, el fentanilo es único entre los opiáceos en el hecho de que se ha formulado como una forma farmacéutica oralmente desintegrable.

40 La patente de EE. UU. N.º 6.200.604 (“la patente '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 citrato 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.

45 Como sucede a menudo en medicina, siempre se puede mejorar. Los opiáceos son fármacos caros. El fentanilo, por ejemplo, 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 opiáceo podría reducir el coste global del cuidado de un paciente.

50 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, por ejemplo, en pacientes con cáncer o en pacientes con dolor de espalda crónico, 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. Dichos efectos secundarios, incluso aquellos que no ponen en peligro la vida del paciente, pueden ser significativos.

Además, los agonistas opiáceos de mu pueden producir dependencia y tolerancia al fármaco. La dependencia al fármaco de por sí no es necesariamente un problema en ciertos tipos de pacientes con cáncer. Pero los opiáceos también se pueden 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.

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

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a formas farmacéuticas efervescentes oralmente desintegrables/solubles que contienen opiáceos, métodos para utilizar tales formas farmacéuticas para tratar el dolor y sus usos para la fabricación de un fármaco. En una realización preferida, el opiáceo o una o más de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran oralmente en dosis que contienen menos cantidad de opiáceo de la que sería necesaria en otras formas de suministro, incluidos los ejemplos en la patente de EE. UU. N.º 6.200.604, para proporcionar una $C_{m\acute{a}x}$ comparable. La forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende de 20 a 200000 microgramos de un opiáceo, del 0,5 al 25% p/p de una sustancia reguladora del pH adecuada para dicho opiáceo, del 5 al 85% p/p de un material efervescente, manitol y un glicolato de almidón, donde dicha forma farmacéutica está diseñada para administrar dicho opiáceo a través de la mucosa oral mediante una vía de administración bucal, gingival o sublingual, y donde dicho opiáceo es oxycodona.

En el contexto de la invención, forma farmacéutica "oral" incluye comprimidos oralmente desintegrables y/o solubles, cápsulas, pastillas, geles, cremas, películas y similares. Generalmente, estas formas farmacéuticas se aplican o se sitúan en un lugar específico de la cavidad oral y permanecen inalteradas en él hasta que se desintegran y/o disuelven. Las formas farmacéuticas de la presente invención están diseñadas preferentemente para administración bucal, gingival y/o sublingual. La disolución/desintegración, también denominada en la presente como tiempo de residencia, es de media de entre 5 y 30 minutos, más preferentemente 10-30 minutos, aún más preferentemente 12-30 minutos. Cabe destacar que aunque desintegración y disolución son conceptos distintos, se utilizan generalmente de forma intercambiable en la presente como el tiempo que tarda el comprimido en dejar de existir como una unidad identificable que actúa como vehículo de suministro.

En otro aspecto preferido de la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica efervescente oralmente desintegrable/soluble, que comprende un aditivo efervescente, una sustancia reguladora del pH y desintegrantes específicos, diseñada para la administración de un opiáceo 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. Sin querer vincularse a ninguna teoría en particular de operación, se cree que la efervescencia actúa como un potenciador de la penetración. Preferentemente, la sustancia reguladora del pH es diferente de una de las moléculas utilizadas para generar efervescencia y preferentemente proporciona una diferencia o un cambio en el pH del microentorno en el área de contacto superficial de la mucosa oral y de la forma farmacéutica o cualquier parte de esta de al menos aproximadamente 0,5 unidades de pH cuando se compara con una forma farmacéutica comparable sin sustancias reguladoras del pH. Una realización tal de la invención comprende entre 20 y 200.000 microgramos de un opiáceo, entre el 0,5 y el 25% en peso de la forma farmacéutica ("p/p") de una sustancia reguladora del pH adecuada para dicho opiáceo, entre el 5 y el 85% p/p de un material aditivo efervescente, un glicolato de almidón y el relleno manitol; dicha forma farmacéutica está diseñada para la administración del opiáceo a través de la mucosa oral mediante una vía de administración bucal, gingival o sublingual.

En otra realización particularmente preferida de la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica que consiste esencialmente en una cantidad eficaz de un opiáceo, calculada como el opiáceo en forma de base libre, o una cantidad proporcional de una sal de este, un glicolato de almidón, al menos una sustancia reguladora del pH y al menos un aditivo efervescente. Todos ellos se proporcionan en cantidades eficaces para formar una forma farmacéutica oralmente desintegrable o soluble bien formada y, en una realización aún más preferida, que permita la administración de una cantidad menor del opiáceo para alcanzar una $C_{m\acute{a}x}$ "comparable". Preferentemente, el tiempo de desintegración o tiempo de residencia medio será de entre 10 y 30 minutos. Estos tiempos de residencia medios se basan en múltiples dosis de 10 pacientes o más. Estas formas farmacéuticas tienen un tamaño, forma y diseño adecuados para una administración bucal, sublingual o gingival.

También se contemplan como otro aspecto de la invención métodos de administración de un opiáceo 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 una forma farmacéutica oralmente desintegrable descrita en la presente para la administración bucal, gingival o sublingual, la cual incluye una cantidad eficaz de un opiáceo, 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 de esta, por ejemplo, suficiente para reducir el dolor de un paciente) de la cavidad oral al flujo sanguíneo a

través de la mucosa oral. 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 opiáceo 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 en una media de aproximadamente 30 minutos o menos, preferentemente en aproximadamente 20 minutos o menos y generalmente en 10 minutos o más. En otra realización preferida más, la forma farmacéutica administrada contiene una cantidad menor del mismo opiáceo de la que normalmente se suministraría para alcanzar la respuesta terapéutica que se pretende (el nivel de alivio del dolor que se pretende) con relación a una forma farmacéutica que no incluya el aditivo efervescente, la sustancia reguladora del pH ni el glicolato de almidón de la invención. En una realización, la forma farmacéutica alcanza un valor de $C_{m\acute{a}x}$ comparable (80-120%) en comparación con una formulación idéntica pero que no contenga dicha sustancia reguladora del pH ni el aditivo efervescente con una dosis de opiáceo que sea al menos aproximadamente un 20% menor en p/p.

MEJOR MÉTODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

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 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. El término “entre” incluye los valores de los extremos del intervalo, a menos que se especifique lo contrario. En la presente invención, el término “comparable” significa que la $C_{m\acute{a}x}$ de una forma farmacéutica de acuerdo con la invención será el 80-120% de la de una forma farmacéutica idéntica sin un aditivo efervescente, una sustancia reguladora del pH ni un glicolato de almidón.

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.

Un aspecto de la invención es un método de administración de un opiáceo 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 forma farmacéutica oralmente desintegrable. La forma farmacéutica incluye una dosis única de una cantidad eficaz de un opiáceo, generalmente entre 20 y 200.000 microgramos (medidos como la base libre), y en otra realización, entre 50 y 160.000 microgramos y, más preferentemente, entre 50 y 100.000 microgramos o una cantidad proporcional de una sal de este. Aunque preferentemente la dosis se suministra en una forma farmacéutica única, se puede repartir o dividir entre dos o más formas farmacéuticas administradas más o menos al mismo tiempo (por ejemplo, en un intervalo de una hora entre ellas). Se pueden repetir estas dosis hasta varias veces al día, según indique el médico que prescribe el tratamiento.

En una realización, la forma farmacéutica se mantiene en contacto con la mucosa oral del paciente durante el tiempo necesario para permitir el transporte de una porción del opiáceo terapéuticamente significativa, preferentemente más del 50%, más preferentemente más del 60% y aún más preferentemente el 75% o más de la dosis, desde la cavidad oral al flujo sanguíneo a través de la mucosa oral. En otra realización, las formas farmacéuticas de la invención tendrán un tiempo de residencia en la boca de entre 5 y 30, preferentemente entre 10 y 30, más preferentemente entre 12 y 30 minutos. Esto se basa en ensayos repetitivos con al menos 10 pacientes.

Se ha descubierto ahora que, en ciertas realizaciones, el uso de efervescencia y de una sustancia reguladora del pH, junto con desintegrantes específicos, puede proporcionar, en ciertas realizaciones, ventajas significativas, particularmente en cuanto a la cantidad de opiáceo que se requiere para la dosis cuando se compara con formulaciones similares que utilizan sustituyentes diferentes. También se ha descubierto que ciertos excipientes en combinación con aditivos efervescentes y sustancias reguladoras del pH pueden proporcionar resultados muy inesperados. Se prefieren particularmente las formulaciones efervescentes que incluyen una sustancia reguladora del pH, manitol como relleno y, además, glicolato de almidón.

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. El estudio clínico adecuado utilizaría cualquiera de los modelos tradicionales. A continuación se muestran ejemplos de estudios adecuados:

55 Diseño y realización del estudio clínico comparativo

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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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).

30 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

35 Número de lote: 5C269A

Fecha de caducidad: abril de 2004

Número de lote: TB1798

Fecha de caducidad: marzo de 2005

40 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:

45 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[®]" indica una formulación y forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

B: Actiq[®] (citrato de fentanilo oral transmucosal) equivalente a 1600 µg

Fabricado por Cephalon, Inc. o Anesta

5

Número de lote: 02 689 W3

Los sujetos aleatorizados al tratamiento B recibieron una dosis oral única de una unidad de 1600 µg de Actiq[®], 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[®], comprimidos de citrato de fentanilo 1300 µg (como fentanilo en forma de base)

10

Fabricado por CIMA LABS INC

Número de lote: 930503

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.

15

D: OraVescent[®], comprimidos de citrato 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[®], comprimidos de citrato de fentanilo 270 µg (como fentanilo en forma de base)

Fabricado por CIMA LABS INC

Número de lote: 930500

25

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 citrato de fentanilo se describe en los ejemplos comparativos 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 urinálisis) 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.

35

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.

Métodos de análisis

45

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 _{máx})	El área parcial desde el tiempo 0 hasta el T _{máx} 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 _{máx}	Concentración máxima de fentanilo observada.
25	T _{máx}	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_{máx} de los tratamientos A y B.⁵⁻⁷ 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_{máx}, 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_{máx} 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® de 1300 µg, 810 µg y 270 µg, respectivamente). Para evaluar la proporcionalidad de la dosis de la formulación de citrato de fentanilo OraVescent®, se aplicó un modelo lineal mixto a la C_{máx} normalizada por la dosis y a los parámetros AUC de los tratamientos A, C, D y E.⁵⁻⁷ 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_{máx} 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; 49,4-89,4 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

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

3.5 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

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

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.

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 aritmética	SD	N	Media aritmética	SD		
C _{máx} (pg/ml)	0	2704,3	877,6	0	2191,6	693,5
AUC(0-t _{máx}) (pg*h/ml)	0	3840,1	1266,2	0	2566,2	911,82
AUC(0-t) (pg*h/ml)	0	16537	5464,6	0	16701	6530,1
AUC(0-inf) (pg*h/ml)	5	17736	5424,3	9	18319	7118,5
T1/2 (h)	5	11,7	5,04	9	11,2	4,37
Kel (1/h)	5	0,0701	0,0310	9	0,0695	0,0227
AUCR	5	0,918	0,0458	9	0,917	0,0335
ln(C _{máx})	0	7,854	0,3132	0	7,640	0,3349	111,82-136,20	23,4
ln[AUC(0-1)]	0	9,662	0,3226	0	9,649	0,3945	94,42-108,86	01,4
ln[AUC(0-inf)]	5	9,739	0,3027	9	9,742	0,3941	93,60-109,23	01,1

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

Los resultados de la prueba de Wilcoxon de rangos señalados mostraron que el T_{máx} 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

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

Parámetros farmacocinéticos	Tratamiento C		Tratamiento D		Tratamiento E	
	N	Media		N	Media	
		aritmética	SD		aritmética	SD
C _{máx} (pg/ml)	12	2791,4	874,3	13	2646,9	778,7
AUC(0-t _{máx}) (pg*h/ml)	12	4008,3	1259,1	13	3694,8	971,89
AUC(0-t) (pg*h/ml)	12	18921	6470,2	13	15339	4260,4
AUC(0-inf) (pg*h/ml)	12	21033	7346,3	13	16831	4449,8
T1/2 (h)	12	13,2	7,67	13	11,7	4,66
Kel (1/h)	12	0,0687	0,0354	13	0,0703	0,0352
AUCR	12	0,907	0,0683	13	0,909	0,0376

5 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

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

AUCR es la relación AUC_{0-t} / AUC_{0-∞}

10 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

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

Parámetros farmacocinéticos	Valor p	Tratamiento A		Tratamiento C		Tratamiento D		Tratamiento E	
		Media aritmética	SD	Media aritmética	SD	Media aritmética	SD	Media aritmética	SD
C _{máx} /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 _{máx} /dosis)	0,0127	,8788	,3115	,7190	,3151	,137	,3356	,011	,3974
ln[AUC(0-t)/dosis]	0,1727	,690	,3170	,625	,3409	,901	,3032	,706	,4002
ln[AUC(0-inf)/dosis]	0,0783	,765	,3003	,725	,3633	,998	,2894	,691	,3892

15 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

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} .

5 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 periodos 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).

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

15 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.

20 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 aproximadamente 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.

30 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 también un $T_{máx}$ rápido. Esto permitió una reducción adicional en las dosis contempladas con las ventajas descritas anteriormente 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 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®.

55 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 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 LS de $C_{máx}$ fue un 23% mayor para el citrato de fentanilo OraVescent® de 1080 µg, 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 $T_{máx}$ fue significativamente menor (1 hora antes) para el comprimido de citrato de fentanilo OraVescent®.

La AUC de fentanilo aumentó proporcionalmente a la dosis en el intervalo de 270 a 1300 µg para la formulación de citrato de fentanilo OraVescent®.

5 El tiempo de residencia medio del comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 1080 µg (21 minutos) fue 13 minutos más corto que el tiempo de residencia medio de Actiq® (34 minutos).

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

REFERENCIAS

Physician's Desk Reference. 56.^a ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc.; 2002. Actiq[®]; págs. 405-409.

5 Fentanilo. Micromedex [en línea] Vol. 107: Health Series Integrated Index; 2002 [Fecha de acceso: 371 de junio del 2003]. <http://www.tomescps.com>

Streisand YB, *et al.* Dose Proportionality and Pharmacokinetics of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate. *Anesthesiology* 88:305-309, 1998.

Naltrexona. Micromedex [en línea] Vol. 107: Health Series Integrated Index; 2002 [Fecha de acceso: 16 de junio del 2003]. <http://www.tomescps.com>

10 SAS[®] Institute, Inc., SAS[®]/STAT User's guide, Ver. 6. 4.^a ed. Vol. 1 Cary, NC: SAS Institute; 1989.

SAS[®] Institute, Inc., SAS[®]/STAT User's guide, Ver. 6. 4.^a ed. Vol. 2 Cary, NC: SAS Institute; 1989.

SAS[®] Institute, Inc., SAS[®] Procedures guide, Ver. 6. 3.^a ed. Cary, NC: SAS Institute; 1990.

También se realizó un segundo estudio.

15 Este estudio comparativo se llevó a cabo para evaluar hasta qué punto existía la proporcionalidad de la dosis (AUC y C_{máx}) para el citrato de fentanilo formulado en comprimidos de acuerdo con la invención (a los que se hace referencia en la presente como comprimidos OraVescent[®]) en un rango que pueda utilizarse terapéuticamente, y para confirmar las observaciones de C_{máx} del estudio que se acaba de discutir.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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).

40 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.

45 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

50 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.

5 A: Comprimidos de citrato de fentanilo OraVescent[®] de 200 µg

Fabricado por CIMA LABS INC

Número de lote: 930859

10

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

15

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

Fabricado por CIMA LABS INC

Número de lote: 930501

20

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.

D: Comprimidos de citrato de fentanilo OraVescent[®] de 1080 µg

Fabricado por CIMA LABS INC

25

Número de lote: 930502

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.

30

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 urinálisis) 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.

35

40

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.

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

45

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).

	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).
5	AUC(0-inf)	Área bajo la curva de concentración de fentanilo frente al tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito, $AUC(0-inf) = AUC(0-t) \pm Ct/kel$, 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.	
10	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 _{máx}	Concentración máxima de fentanilo observada.
15	T _{máx}	Tiempo en el que se consigue la concentración máxima de fentanilo (obtenido sin interpolación).

20 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).⁹⁻¹¹ 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.

25 La proporcionalidad de la dosis desde 200 µg hasta 1080 µg se evaluó utilizando la metodología descrita por Smith *et al.*⁸ 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^{® 9-11}.

Se calculó un intervalo de confianza (CI, por sus siglas en inglés, confidence interval) del 90% sobre el efecto fijo para la pendiente (β_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:

30 Si el CI del 90% para β_1 se contuvo completamente en el rango (0,8677, 1,1323), debe concluirse proporcionalidad de la dosis.

Si el CI del 90% para β_1 se encontró completamente fuera de este rango, debe concluirse falta de proporcionalidad de la dosis.

35 Si el CI del 90% para β_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 β_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.⁸

40 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 β_1 se encontrara totalmente en el rango crítico y la relación de dosis de forma que el CI del 90% para β_1 se encontrara totalmente fuera del rango crítico. Estas relaciones de dosis se denominan ρ_1 y ρ_2 , respectivamente, según Smith *et al.*

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

L = límite inferior del CI del 90%,

U = límite superior del CI del 90%.

45 $\rho_2 = \theta_H^{1/\max(L-1, 1-U)}$, con θ_H , L y U como se definió anteriormente.

50 Se llevó a cabo un análisis secundario para examinar la diferencia en la C_{máx} normalizada por la dosis entre los 3 niveles más bajos de dosis (200 µg, 500 µg y 810 µg). Se aplicó un GLM paramétrico (teoría normal) a los valores de la C_{máx} 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.

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.

5 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).

10 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.

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

20 Tratamiento A = 200 µg

Tratamiento B = 500 µg

Tratamiento C = 810 µg

Tratamiento D = 1080 µg

25 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.

30 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.

35 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.

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 -----

5

Tratamiento A Tratamiento B

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

Tratamiento C Tratamiento D

Parámetros farmacocinéticos		Media			Media	
		aritmética	SD		aritmética	SD
C _{máx} (pg/ml)	7	2280,1	968,9	7	2682,3	1106,0
*T _{máx} (h)	7	0,99	0,33- 4,0	7	0,75	0,33- 4,0
AUC(0-t) (pg*h/ml)	7	13301	4069,1	7	16813	5232,2
AUC(0-inf) (pg*h/ml)	7	14962	4709,1	7	18664	6266,0
T1/2 (h)	7	12,8	4,08	7	11,4	4,34
Kel (1/h)	7	0,0592	0,0167	7	0,0679	0,0216
AUCR	7	0,893	0,0589	7	0,909	0,0602
C _{máx} /dosis (pg/ml/mcg)	7	2,81	1,20	7	2,48	1,02
AUC(0-t) (pg*h/ml/mcg)	7	16,4	5,02	7	15,6	4,84
AUC(0-inf) (pg*h/ml/mcg)	7	18,5	5,81	7	17,3	5,80

$\ln(C_{\text{máx}}/\text{dosis})$	7	0,945	0,439	7	0,836	0,386
$\ln[\text{AUC}(0\text{-}t)/\text{dosis}]$	7	2,75	0,324	7	2,69	0,356
$\ln[\text{AUC}(0\text{-}\infty)/\text{dosis}]$	7	2,87	0,329	7	2,79	0,372

* Se muestra la mediana y min-máx para $T_{\text{máx}}$.

Tratamiento A = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 200 mcg

Tratamiento B = 1 x comprimido de citrato de fentanilo OraVescent® de 500 mcg

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

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

10 Las pendientes de $\ln[\text{AUC}(0\text{-}t)]$ frente a $\ln(\text{dosis})$ y $\ln[\text{AUC}(0\text{-}\infty)]$ frente a $\ln(\text{dosis})$, 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 $\ln(C_{\text{máx}})$ frente a $\ln(\text{dosis})$, 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_1 estuviera totalmente contenido en el rango crítico fue de 3,33. La relación de dosis máxima tal que el CI del 90% para β_1 estuviera totalmente fuera del rango crítico fue de 30,48. Los resultados de ANOVA de la $C_{\text{máx}}$ normalizada por la dosis para los tratamientos A, B y C indican que no había una diferencia estadísticamente significativa en la $C_{\text{máx}}$ 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 comparativo era evaluar hasta qué punto existe la proporcionalidad de la dosis para AUC de fentanilo y $C_{\text{máx}}$, 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®. Además, este estudio se llevó a cabo para confirmar observaciones previas en relación a la $C_{\text{máx}}$ tras la administración de dosis de 810 µg y 1080 µg de comprimidos de citrato de fentanilo OraVescent®. Este estudio fue un diseño de dosis única, aleatorizado, de etiqueta abierta, cruzado de 4 períodos.

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.

25 Las pendientes de $\ln[\text{AUC}(0\text{-}t)]$ frente a $\ln(\text{dosis})$ y $\ln[\text{AUC}(0\text{-}\infty)]$ 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.

30 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, en la segunda dosis más alta (810 µg). La $C_{\text{máx}}$ aumentó proporcionalmente desde 200 µg hasta 500 µg. El aumento de la $C_{\text{máx}}$ con la dosis fue "lineal" hasta aproximadamente 800 µg de fentanilo, inclusive. El valor de p_1 (relación de dosis máxima tal que el CI del 90% para β_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 casi cumple los criterios de proporcionalidad en el intervalo que oscila entre 200 µg y 810 µg de acuerdo con este método. 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 mínimos cuadrados ("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 (10%) en la dosis de 810 µg en comparación con las dosis más bajas. La falta de resultados significativos 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 (linealidad) en la $C_{\text{máx}}$ desde 200 µg hasta 810 µg.

45 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®.

50 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. 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 . Esto es lineal según se define en la presente. 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. Ambas formulaciones fueron bien toleradas por la mucosa oral.

REFERENCIAS

10 Smith BP, *et al.* Confidence Interval Criteria for Assessment of Dose Proportionality. *Pharmaceutical Research* 17:1278-1283, 2000.

SAS[®] Institute, Inc., SAS[®]/STAT User's guide, Ver. 6. 4.^a ed. Vol. 1. Cary, NC: SAS Institute; 1989.

SAS[®] Institute, Inc., SAS[®]/STAT User's guide, Ver. 6. 4.^a ed. Vol. 2. Cary, NC: SAS Institute; 1989.

SAS[®] Institute, Inc., SAS[®] Procedures guide, Ver. 6. 3.^a ed. Cary, NC: SAS Institute; 1990.

15 Summary Basis of Approval NDA 20-747 (Actiq[®]). Fecha de autorización: 4 de noviembre de 1998, *Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review* pág. 6.

20 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 de fentanilo que tengan las propiedades deseadas de la invención, a pesar de la presencia de una sustancia reguladora del pH y un aditivo efervescente. Es decir, sería necesaria una dosis mayor del opiáceo para proporcionar una $C_{\text{máx}}$ comparable. Es más, se puede lograr una reducción de la dosis del 20% o mayor utilizando la presente invención. Por ejemplo, cuando el fentanilo se formula en las formas farmacéuticas de la presente invención tendrá una $C_{\text{máx}}$ mayor a una dosis determinada en comparación con aquellas que se describen en la patente '604. Por consiguiente, para alcanzar una $C_{\text{máx}}$ comparable, será necesaria una cantidad menor de opiáceo. Otros opiáceos se deben comportar de manera similar. Una forma farmacéutica que consista esencialmente en ciertos rellenos en ciertas cantidades excluirá lo anterior, ya que no será capaz de alcanzar la $C_{\text{máx}}$ comparable deseada a la reducción de dosis adecuada.

30 Las formas farmacéuticas de acuerdo con la presente invención proporcionarán cantidades eficaces de oxycodona que variarán según el opiáceo y según las indicaciones. Para la oxycodona, la dosis diaria normal puede oscilar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 160 miligramos. Para el fentanilo, en comparación, una cantidad eficaz es una cantidad entre 100 y 2000 μg por dosis, en función de la forma del fentanilo de base libre. Para el demerol, el intervalo puede ascender hasta 150 mg por dosis. También se pueden utilizar cantidades proporcionales de una sal, tal como un citrato. Las dosis diarias de hidromorfona pueden oscilar entre 5 y 45 mg y, para la morfina, oscilan entre 10 y 120 mg.

35 Generalmente, la dosis de principio activo que se suministra en una o más formas farmacéuticas de acuerdo con la invención (por dosis, no necesariamente por día) oscilará entre 20 y 200.000 microgramos, preferentemente entre 50 y 160.000 microgramos, más preferentemente entre 50 y 100.000 microgramos.

40 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 aditivos están constituidos por una fuente de ácido y una fuente de una base reactiva, generalmente un carbonato o bicarbonato. Ambos pueden ser cualesquiera que sean seguros para el consumo humano.

45 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 y base. Sin embargo, es posible utilizar algún exceso de ácido o base. No obstante, debe tenerse cuidado cuando se formule una formulación. Un exceso podría afectar la absorción.

La cantidad de material o aditivo 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 opiáceo a través de las membranas de la mucosa por medio de administración bucal, gingival o sublingual en la cavidad oral. Esto se puede evaluar comparando los niveles en sangre del opiáceo de una formulación de la invención con una formulación idéntica pero sin el aditivo efervescente. 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 ("p/p"). 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 pueden aceptar excesos.

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención incluyen una sustancia reguladora del pH. Sin querer vincularse a ninguna teoría en particular de operación, esto garantiza que un fármaco que sea susceptible a cambios en el estado de ionización pueda ser administrado, mientras se aseguren las condiciones adecuadas para su disolución así como su transmisión a una o más de las membranas o tejidos dentro de la cavidad oral. Si las condiciones ideales para la transmisión 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 adecuada. 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, resulta adecuada y se prefiere.

De acuerdo con la presente invención, las sustancias reguladoras del pH pueden utilizarse para proporcionar un aumento adicional en la permeación. La selección del promotor de la permeación adecuado dependerá del fármaco que se administre y, en particular, del pH al que se ionice o desionice. Una sustancia básica es "adecuada" para la liberación del fentanilo. Los ácidos pueden ser adecuados para otros opiáceos. 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 3 y 9 en el microentorno en el área de contacto superficial de la mucosa oral y de la forma farmacéutica o cualquier porción de esta (también denominado en la presente como "pH local"). 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. Dependiendo de la molécula en cuestión, la combinación de la efervescencia y la sustancia reguladora del pH puede proporcionar un pH local que oscila entre 3-10 y, más preferentemente, se selecciona y se proporciona en una cantidad capaz de proporcionar un cambio en el pH de al menos 0,5 unidades de pH.

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 oxicondona.

Una cantidad eficaz de una sustancia reguladora del pH es una cantidad que sea suficiente para cambiar el pH en el microentorno local (pH local) (aumentar el pH en el caso del fentanilo), cuando se disuelve en la boca, hasta un pH en el cual la efervescencia pueda potenciar la penetración a través de la membrana de la mucosa en la cavidad oral. La cantidad eficaz será capaz de proporcionar un pH entre 3 y 10. Se contempla cualquier sustancia reguladora del pH capaz de proporcionar estas condiciones. Preferentemente, la sustancia reguladora del pH proporciona un pH local de 3-10 y, más preferentemente, 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. Más preferentemente, una sustancia reguladora del pH adecuada cambiará el pH local del microentorno en 1 o más unidades de pH y, más preferentemente, en 2 o más unidades de pH.

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 y análogos.

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 ningún tipo de 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 silicón. Habitualmente, estos materiales también se podrían granular o pulverizar por vía seca para mejorar sus propiedades.

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 aspersión 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 no directa relativamente grandes. También se contemplan mezclas de rellenos de compresión directa y no directa.

De acuerdo con la presente invención, lo más preferido es utilizar manitol secado por aspersión. Generalmente, la cantidad de relleno puede oscilar entre el 10 y el 80% p/p y más preferentemente entre el 25 y el 80%. Aún más preferentemente, la cantidad de relleno oscilará entre el 35 y aproximadamente el 60% en peso de la forma o formulación farmacéutica.

De acuerdo con la presente invención, también se pueden utilizar desintegrantes siempre que puedan proporcionar los resultados descritos en la presente. Estos también pueden incluir aglutinantes que tengan propiedades desintegrantes. El más preferido para utilizar como desintegrante es el glicolato sódico de almidón. Un glicolato sódico de almidón útil de acuerdo con la presente invención es el GLYCOLYS® (calidad estándar) de Roquette de Lestrem, Francia.

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, el grado de reducción de dosis deseado, 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%, 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 (forma farmacéutica).

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 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 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 principio activo opiáceo 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 15 Newtons y una friabilidad del 2% o menor, 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 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 en la boca (tiempo de residencia medio) alcanzado por las formulaciones es preferentemente menos de 30 minutos. Generalmente, estos comprimidos presentarán un tiempo de residencia medio de entre 5 y 30 minutos, más preferentemente entre 10 y 30 minutos, aún más preferentemente entre 12 y 30 minutos.

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 un opiáceo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende o consiste esencialmente en un opiáceo (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. La formulación incluirá además uno o más excipientes. En una realización preferida, los excipientes incluyen manitol y glicolato sódico de almidón. En una realización particularmente preferida, estas formulaciones no incluyen cantidades de monohidrato de lactosa o MCC y PVP XL en cantidades que reduzcan significativamente las ventajas de la invención.

5 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 mencionadas. Estos pueden incluir aglutinantes, edulcorantes, componentes colorantes, aromatizantes, agentes de deslizamiento, lubricantes, conservantes y desintegrantes.

EJEMPLOS

10 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 según se describe en cada ejemplo.

15

EJEMPLO COMPARATIVO 1 – Formulación A del primer estudio

OraVescent[®], 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

20 * secado por aspersion (Mannogem EZ de SPI Pharma)

EJEMPLO COMPARATIVO 2 – Formulación C del primer estudio

OraVescent[®], 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

ES 2 360 114 T3

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

EJEMPLO COMPARATIVO 3 – Formulación D del primer estudio

OraVescent[®], 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

5

* secado por aspersión

EJEMPLO COMPARATIVO 4 – Formulación E del primer estudio

OraVescent[®], 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

ES 2 360 114 T3

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
TOTAL	200,000

* secado por aspersión

EJEMPLO COMPARATIVO 5

OraVescent[®], 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

* secado por aspersión

5 EJEMPLO COMPARATIVO 6

OraVescent[®], 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

ES 2 360 114 T3

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
TOTAL	200,000

* secado por aspersión

EJEMPLO COMPARATIVO 7

OraVescent[®], 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 COMPARATIVO 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.

10 OraVescent[®], fentanilo, 300 mcg, comprimido de 5/16" (7,94 mm), amarillo pálido

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Citrato de fentanilo, USP	0,472
Manitol, USP*	97,328

ES 2 360 114 T3

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 COMPARATIVO 9

OraVescent[®], 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

5 EJEMPLO COMPARATIVO 10

OraVescent[®], 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

ES 2 360 114 T3

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 COMPARATIVO 11

OraVescent[®], 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 COMPARATIVO 12

5 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.

OraVescent® Oxycodona, 5 mg, comprimido de 5/16" (7,94 mm), blanco

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Clorhidrato de oxycodona, USP	5,000
Manitol, USP*	93,000
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
TOTAL	200,000

* Secado por aspersion

EJEMPLO COMPARATIVO 13

5 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.

OraVescent® Hidromorfona, 2 mg, comprimido de 5/16" (7,94 mm), ligeramente amarillo

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)
Clorhidrato de hidromorfona, USP	2,000
Manitol, USP*	95,80
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	0,200
TOTAL	200,000

* Secado por aspersion

EJEMPLO COMPARATIVO 14

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" (6,35 mm), 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 20 a 200.000 microgramos de un opiáceo, del 0,5 al 25% p/p de una sustancia reguladora del pH adecuada para dicho opiáceo, del 5 al 85% p/p de un material efervescente, manitol y un glicolato de almidón; donde dicha forma farmacéutica está diseñada para la administración de dicho opiáceo a través de la mucosa oral mediante una vía de administración bucal, gingival o sublingual; donde dicho opiáceo es la oxicodeona.
2. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicha sustancia reguladora del pH proporciona un pH local de 3 a 10.
- 10 3. La forma farmacéutica de la reivindicación 2, donde dicha sustancia reguladora del pH puede cambiar el pH local en al menos 0,5 unidades de pH.
4. La forma farmacéutica de la reivindicación 3, donde dicha sustancia reguladora del pH puede cambiar el pH local en al menos 1,0 unidad de pH.
5. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicha sustancia reguladora del pH es un carbonato o bicarbonato.
- 15 6. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicho glicolato de almidón se proporciona en una cantidad del 0,25 al 20% p/p.
7. La forma farmacéutica de la reivindicación 6, donde dicho glicolato de almidón se proporciona en una cantidad del 0,5 al 15% p/p.
- 20 8. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicho manitol se proporciona en una cantidad del 10 al 80% p/p.
9. La forma farmacéutica de la reivindicación 8, donde dicho manitol se proporciona en una cantidad del 25 al 80% p/p.
- 25 10. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, que tiene un tiempo de residencia en la boca del paciente de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30 minutos cuando se administra por vía bucal, gingival o sublingual, con una manipulación mínima en la boca.
11. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende además un aglutinante, un edulcorante, un componente colorante, un saborizante, un agente deslizante, un lubricante, un conservante, un relleno y/o un desintegrante.
12. La forma farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como un medicamento.
- 30 13. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del dolor.
14. La forma farmacéutica de la reivindicación 13, donde dicho dolor es dolor irruptivo provocado por el cáncer.
15. La forma farmacéutica de la reivindicación 13, donde dicho dolor es dolor de espalda.
16. La forma farmacéutica de la reivindicación 13, donde dicho dolor es dolor quirúrgico o posoperatorio.
- 35 17. La forma farmacéutica de la reivindicación 13, donde dicho dolor es dolor neuropático.