

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 433**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/4535** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/5517** (2006.01)

**A61P 25/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2008 E 08797363 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2182902**

54 Título: **Composiciones que comprenden sufentanilo y triazolam para sedación y analgesia operatorias utilizando formas farmacéuticas transmucosas orales**

30 Prioridad:

**07.08.2007 US 954501 P**

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

**22.04.2015**

73 Titular/es:

**ACELRX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
351 Galveston Dr.  
REDWOOD CITY, CA 94063, US**

72 Inventor/es:

**PALMER, PAMELA;  
TZANNIS, STELIOS y  
SCHRECK, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 534 433 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden sufentanilo y triazolam para sedación y analgesia operatorias utilizando formas farmacéuticas transmucosas orales

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

#### 5 Referencia cruzada a otras solicitudes

Esta solicitud reclama el beneficio de prioridad sobre la solicitud provisional de los EE. UU. con N.º de serie 60/954.501, presentada el 7 de agosto de 2007.

#### Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a composiciones y sistemas eficaces para sedar y proporcionar analgesia a un sujeto durante una operación diagnóstica o terapéutica o antes de la inducción de la anestesia general (sedación y analgesia operatorias), que comprende combinar un fármaco analgésico, tal como sufentanilo, y el fármaco triazolam, utilizado normalmente para tratar la ansiedad, suministrados por vía oral transmucosa en una forma farmacéutica unitaria.

#### Antecedentes de la tecnología

15 En la actualidad, las pautas habituales para la sedación y analgesia operatorias tienen claras limitaciones en lo que se refiere a la facilidad de administración, inicio de la acción, eficacia y seguridad. Las vías de administración, formulaciones y dosificaciones, entre otros atributos, contribuyen a estas limitaciones.

20 Cada clase de fármacos tiene beneficios y riesgos. Por ejemplo, los pacientes ancianos y los niños requieren normalmente dosis más bajas en relación con los pacientes adultos y los niños pueden experimentar un miedo y una incomodidad significativos durante la administración de la medicación. Algunas medicaciones se administran oralmente, aunque muchas se administran por vía intravenosa (IV). Algunas medicaciones tienen un inicio lento, mientras que otras medicaciones exhiben interacciones farmacológicas y otras más tienen efectos secundarios.

25 La tecnología de suministro de fármacos reproducible y eficaz representa un área de investigación activa y los sistemas de suministro de fármacos por vía oral transmucosa ofrecen numerosas ventajas respecto a las formas farmacéuticas convencionales, que incluyen una administración más cómoda y conveniente, un inicio más rápido, una eficacia mejorada, efectos secundarios reducidos y una mejor aceptación por parte del paciente. Esto es particularmente relevante para la sedación y analgesia operatorias.

30 Los opioides son sedantes potentes así como también analgésicos que se utilizan para tratar tanto el dolor crónico como el agudo de una intensidad de moderada a grave. Los opioides también se utilizan para la sedación y analgesia operatorias ya que proporcionan tanto ansiólisis como analgesia. Sin embargo, los opioides pueden tener efectos depresivos respiratorios si no se utilizan de manera apropiada y presentan un abuso potencial elevado. Los opioides tienen un inicio de la acción relativamente rápido cuando se administran tanto por vía IV como por vía transmucosa.

35 Las benzodiazepinas son agentes amnésicos y ansiolíticos potentes, sin embargo, cuando se administran mediante la vía oral, pueden tener un inicio retardado y errático, así como también un retraso en la recuperación posoperatoria (Viitanen *et al.*, 1999). No hay un efecto analgésico directo de las benzodiazepinas ni de la mayoría de los sedantes. Como resultado, puede aparecer ansiedad y agitación debido al dolor que no ha sido tratado totalmente provocado por la inserción IV de la cánula o por otras operaciones. Los efectos secundarios comunes de la utilización de medicaciones contra la ansiedad incluyen sequedad bucal, fatiga, mareos y cefaleas. También pueden aparecer efectos secundarios más graves tales como pérdida de memoria, movimientos corporales no coordinados, confusión y un latido cardíaco irregular.

45 Greenblatt O.J, *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 13 de junio de 1991;324(24):1691-8 muestran, basándose en un estudio donde 26 sujetos jóvenes sanos (edad promedio de 30) y 21 sujetos ancianos sanos (edad promedio de 69) recibieron 125 mcg y 250 mcg de triazolam, que las benzodiazepinas tales como triazolam provocaron un mayor grado de sedación y una alteración mayor del funcionamiento psicomotor en personas ancianas sanas que en personas jóvenes que recibieron la misma dosis. Basándose en los resultados, los autores sugieren que la dosificación de triazolam para personas ancianas debería reducirse un promedio de un 50 por ciento.

50 La sedación operatoria se intenta en muchas situaciones clínicas utilizando varios escenarios de intervención que incluyen generalmente la utilización de benzodiazepinas y/u opioides mediante vía IV, comprimidos orales, líquidos orales o la administración transmucosa. Estos métodos alcanzan grados variables de éxito en lo que se refiere al inicio de la acción, duración de la acción, facilidad de uso, seguridad y efectos secundarios.

Cuando no se puede disponer del acceso IV, a menudo se utiliza una benzodiazepina oral o intranasal, tal como

midazolam, o un opiode intranasal, tal como sufentanilo, para la sedación operatoria (Karl *et al.*, *Anesthesiology*, 1992; 76:209-215). Existen desventajas de la utilización de un único agente para la sedación operatoria. No existe un efecto analgésico directo de las benzodiazepinas o la mayoría de los sedantes, y la utilización de opioides solos para proporcionar sedación y analgesia operatorias puede dar como resultado episodios de depresión respiratoria así como también náuseas y vómitos posoperatorios (Friesen y Lockhart, *Anesthesiology*, 1992; 76:46-51; Karl *et al.*, 1992).

Existe una necesidad no cubierta y continuada de composiciones, métodos, sistemas y kits para la sedación y analgesia operatorias. La presente invención aborda esta necesidad.

### **Compendio de la invención**

10 La invención proporciona una forma farmacéutica sólida unitaria de volumen pequeño para su uso en la sedación y analgesia operatorias:

15 que comprende la combinación de entre 5 microgramos ( $\mu\text{g}$ , mcg) y 50  $\mu\text{g}$  (mcg) de sufentanilo y entre 100  $\mu\text{g}$  (mcg) y 500  $\mu\text{g}$  (mcg) de triazolam, donde dicha forma farmacéutica sólida es bioadhesiva y está adaptada para adherirse a la mucosa oral hasta que se haya suministrado por administración oral transmucosa todo el fármaco, o su mayor parte, durante el periodo de suministro del fármaco, donde dicha forma farmacéutica sólida tiene un volumen inferior a 100  $\mu\text{L}$  (mL) y una masa inferior a 100 mg.

20 La forma farmacéutica sólida tiene una masa seleccionada a partir del grupo constituido por cantidades inferiores a 100 mg, 90 mg, 80 mg, 70 mg, 60 mg, 50 mg, 40 mg, 30 mg, 29 mg, 28 mg, 27 mg, 26 mg, 25 mg, 24 mg, 23 mg, 22 mg, 21 mg, 20 mg, 19 mg, 18 mg, 17 mg, 16 mg, 15 mg, 14 mg, 13 mg, 12 mg, 11 mg, 10 mg, 9 mg, 8 mg, 7 mg, 6 mg y 5 mg.

La dosificación sólida comprende entre aproximadamente 5 microgramos (mcg) y aproximadamente 50 mcg de sufentanilo y entre aproximadamente 100 mcg y aproximadamente 500 mcg de triazolam.

25 La administración oral transmucosa, p. ej., la administración sublingual, de la forma farmacéutica a un sujeto da como resultado una o más de las siguientes consecuencias: (1) una  $T_{\text{máx}}$  para sufentanilo con un coeficiente de variación promedio global inferior a un 40%; (2) un área total bajo la curva de sedación RASS ( $AUC_{\text{total}}$ ) que es superior cuando se administran al sujeto sufentanilo y triazolam combinados en comparación con la administración de una dosis equivalente de sufentanilo solo; (3) una  $T_{\text{máx}}$  media para sufentanilo que es sustancialmente idéntica cuando se administran al sujeto sufentanilo y triazolam combinados en comparación con la administración de una dosis equivalente de sufentanilo solo; (4) una  $C_{\text{máx}}$  media para sufentanilo que es sustancialmente idéntica cuando se administran al sujeto sufentanilo y triazolam combinados en comparación con la administración de una dosis equivalente de sufentanilo solo; (5) el inicio de la sedación es evidente menos de una hora después de la administración; (6) una duración de la sedación de 4 horas o inferior; (7) una  $AUC_{0-\text{última}}$  relativa para sufentanilo superior a un 60%, 70% u 80%; y (8) una  $AUC_{0-\text{última}}$  para sufentanilo con un coeficiente de variación inferior a un 40%.

35 La forma farmacéutica sólida comprende una cantidad de sufentanilo eficaz para inducir la sedación pero por debajo de la dosis que induce la depresión respiratoria.

La invención además proporciona aplicadores monodosis (SDA, por sus siglas en inglés) que comprenden una forma farmacéutica tal como la que se ha descrito en la presente anteriormente.

40 Al llevar a la práctica un método ilustrativo de la invención, la forma farmacéutica se administra al sujeto durante una operación clínica o una intervención menor o antes de la inducción de la anestesia general donde el sujeto o paciente se seda tras la administración.

### **Descripción breve de las Figuras**

Las Figuras 1A y 1B son representaciones esquemáticas de un aplicador monodosis ilustrativo.

45 Las Figuras 2A – C proporcionan una ilustración de un tipo de aplicador monodosis y su utilización para suministrar una forma farmacéutica a un sujeto.

Las Figuras 3A – F proporcionan una ilustración de seis aplicadores monodosis adicionales.

La Figura 4 proporciona una ilustración de un dispensador multidosis donde se almacenan antes de su utilización varios aplicadores monodosis.

50 Las Figuras 5A – C proporcionan una ilustración de realizaciones adicionales de un aplicador monodosis y un aplicador multidosis.

Las Figuras 6A – B proporcionan una ilustración de dos etapas de uso de una realización de un aplicador monodosis.

Las Figs. 7A – D son representaciones esquemáticas de ejemplos adicionales de aplicadores monodosis (SDA).

5 Las Figs. 8A – D proporcionan una representación esquemática de un dispensador multidosis que permite almacenar varios SDA antes de su utilización y la utilización de los SDA para la administración sublingual de una forma farmacéutica de un fármaco.

10 Las Figs. 9A – B son una representación esquemática de una realización alternativa de un SDA que tiene un elemento de bloqueo con pestaña **167** el cual se debe retirar antes de que se pueda inyectar un comprimido del SDA, así como también un recubrimiento **29** y una válvula **33**, que sirven para proteger el comprimido de la entrada de saliva cuando se inserta el SDA en la boca de un sujeto.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La invención se basa en composiciones y sistemas que dependen de fármacos combinados formulados para el suministro oral transmucoso para su uso en la sedación y analgesia operatorias.

15 La presente invención proporciona formulaciones novedosas donde la mayoría del sufentanilo se suministra a través de la mucosa oral. Las formas farmacéuticas comprenden fármacos combinados, para el suministro con o sin un dispositivo, que producen un efecto terapéutico y un perfil farmacocinético predecible y seguro.

20 Esto es importante en una situación operatoria, en particular, en una situación no hospitalaria donde no se puede administrar la anestesia habitual de manera segura y eficaz. Esto también es importante en situaciones con pacientes hospitalizados y ambulatorios cuando un acceso IV difícil (debido a venas frágiles, obesidad, pacientes pediátricos, etc.) requiere una vía no invasiva para mitigar la ansiedad/dolor del paciente antes de la inserción de la cánula IV o para sustituirla.

En una realización, la presente invención proporciona una formulación combinada que comprende tanto la benzodiazepina ansiolítica triazolam como sufentanilo, congénere de fentanilo.

25 La siguiente divulgación describe composiciones y sistemas que son útiles para llevar a la práctica la presente invención. La invención no se limita a las formulaciones y metodología o afecciones médicas específicas descritas en la presente ya que estas, obviamente, pueden variar. También se sobreentenderá que la terminología utilizada en la presente tiene únicamente el objetivo de describir realizaciones particulares y no se pretende que limite el alcance de la presente invención.

30 Debe señalarse que, tal como se emplean en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un” y “uno/a” y “el/la” incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a “una formulación farmacológica” incluye varias formulaciones de este tipo y la referencia a “un dispositivo para el suministro del fármaco” incluye sistemas que comprenden formulaciones farmacológicas y dispositivos para contener, almacenar y suministrar formulaciones de este tipo.

35 A menos que se defina de otra manera, todos los términos y expresiones científicos y técnicos utilizados en la presente deberán interpretarse con un significado que sea coherente con su significado en el contexto de la técnica relevante. Aunque al llevar a la práctica o evaluar la invención se pueden utilizar cualesquiera métodos, dispositivos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente, a continuación se describirán los métodos, dispositivos y materiales preferidos.

### 40 **Definiciones**

La expresión “agente activo” o “principio activo” se puede utilizar indistintamente con el término “fármaco” y se utiliza en la presente para referirse a cualquier agente terapéuticamente activo.

45 Tal como se emplea en la presente, cuando se dice que una formulación farmacológica se “adhiera” a una superficie tal como una membrana mucosa, se quiere dar a entender que la formulación está en contacto con dicha superficie y está retenida por la superficie sin la aplicación de una fuerza externa. No se quiere dar a entender que “adhesión” implique ningún grado particular de unión o cohesión ni se pretende dar a entender que implique ningún grado de permanencia.

Tal como se emplea en la presente, el término “analgésico”, se emplea para referirse a uno cualquiera de los diferentes fármacos utilizados para aliviar el dolor (lograr analgesia).

50 El término “AUC” tal como se emplea en la presente se refiere al “área bajo la curva” en un gráfico de la concentración de fármaco en el plasma frente al tiempo. El AUC se proporciona normalmente para el intervalo de

tiempo entre cero y el infinito, sin embargo, obviamente, las concentraciones plasmáticas de un fármaco no pueden medirse “hasta el infinito” para un paciente, de modo que se utilizan estrategias matemáticas para estimar la AUC a partir de un número limitado de medidas de la concentración.

5 El término “AUC<sub>0-inf</sub>” tal como se emplea en la presente se refiere a la AUC (de cero al infinito) y representa la cantidad total de fármaco absorbida por el cuerpo, sin importar la velocidad de absorción. La AUC de la forma farmacéutica transmucosa comparada con la de la misma dosificación administrada por vía intravenosa se utiliza como la base para medir la biodisponibilidad.

El término “AUC<sub>0-última</sub>” se emplea en la presente para hacer referencia a la AUC (entre cero y la última medida).

10 La expresión “AUC<sub>0-última</sub> relativa” se emplea en la presente para hacer referencia a la AUC<sub>0-última</sub> del último elemento de estudio tras el suministro mediante la vía prevista frente a la AUC<sub>0-última</sub> para el mismo fármaco después de la administración intravenosa (sufentanilo) u oral (triazolam).

15 El término “AUC<sub>total</sub>” tal como se emplea en la presente con respecto a la sedación se refiere al “área bajo la curva” en un gráfico de los resultados de la Escala de Agitación y Sedación de Richmond (RASS, por sus siglas en inglés) frente al tiempo para el periodo temporal desde la administración de una forma farmacéutica de un fármaco (tiempo 0) tras la administración hasta el último punto temporal del análisis de RASS a los 640 minutos.

El término “ansiolítico” tal como se emplea en la presente se refiere a un fármaco prescrito para el tratamiento de síntomas de la ansiedad.

El término “bioadhesión” tal como se emplea en la presente se refiere al proceso de adhesión de las formas farmacéuticas a una superficie biológica, p. ej., una membrana mucosa.

20 El término “biodisponibilidad” o “F” tal como se emplea en la presente se refiere a la “biodisponibilidad porcentual” y representa la fracción de fármaco absorbida a partir de un elemento de estudio en comparación con el mismo fármaco cuando se administra por vía intravenosa. Se calcula a partir de la AUC<sub>∞</sub> para el elemento de estudio tras el suministro mediante la vía prevista frente a la AUC<sub>∞</sub> del mismo fármaco tras la administración intravenosa. Se calcula a partir de la ecuación: Biodisponibilidad (%) = AUC<sub>∞</sub> (elemento de estudio) / AUC<sub>∞</sub> (elemento/vía intravenosa).

25 El término “congénere” tal como se emplea en la presente se refiere a una de las muchas variantes o configuraciones de una estructura química común.

30 “Suministro del fármaco controlado” se refiere a la liberación o administración de un fármaco desde una forma farmacéutica concreta de manera controlada con el fin de lograr el perfil farmacocinético *in vivo* deseado. Un aspecto del suministro del fármaco “controlado” es la capacidad de manipular la formulación y/o forma farmacéutica con el fin de establecer la farmacocinética deseada en la liberación del fármaco.

35 El término “desintegración” se emplea indistintamente en la presente con “erosión” y se refiere al proceso físico por el cual una forma farmacéutica se descompone y trata sobre la integridad física de la forma farmacéutica únicamente. Esto puede tener lugar de varias formas diferentes que incluyen la descomposición en piezas más pequeñas y, en última instancia, particulados finos y grandes o, como alternativa, la erosión desde el exterior hacia el interior hasta que la forma farmacéutica ha desaparecido.

40 El término “formulación” o la expresión “formulación farmacológica” o “forma farmacéutica” tal y como se emplean en la presente se refieren a una composición que contiene al menos un agente terapéutico o medicación para suministrar a un sujeto. La forma farmacéutica comprende una “formulación” o “formulación farmacológica” determinada y se puede administrar a un paciente en forma de una pastilla, píldora, comprimido, cápsula, membrana, tira, líquido, parche, película, gel, aerosol u otra forma.

45 Los términos y expresiones “fármaco”, “medicación”, “agente farmacológicamente activo”, “agente terapéutico” y similares se utilizan indistintamente en la presente y se refieren generalmente a cualquier sustancia que altera la fisiología de un animal. Una forma farmacéutica que comprende una formulación se puede utilizar para suministrar cualquier fármaco que se pueda administrar por vía oral transmucosa. “Fármaco” tal y como se emplea en la presente haciendo referencia a una formulación de la invención se refiere a cualquier “fármaco”, “agente activo”, “principio activo”, “medicamento” o “agente terapéuticamente activo” que se pueda administrar de manera eficaz por vía oral transmucosa. Se sobreentenderá que una formulación “farmacológica” de la invención puede incluir más de un agente terapéutico, donde las combinaciones ilustrativas de los agentes terapéuticos incluyen una combinación de un análogo de un opioide, tal como sufentanilo, fentanilo, alfentanilo, lofentanilo, cargentanilo, remifentanilo, trefentanilo o mirfentanilo, combinado con un fármaco utilizado normalmente para el tratamiento de la ansiedad.

50 El término “mucoadhesión” se utiliza en la presente para referirse a la adhesión a una membrana que está cubierta por moco, tal como las de la cavidad oral. El término “mucoadhesión” se puede utilizar indistintamente en la presente

con el término “bioadhesión”.

La expresión “membrana mucosa” se refiere generalmente a cualquiera de las membranas biológicas recubiertas por moco del cuerpo. Por lo tanto, se contemplan específicamente la absorción oral mucosa, es decir, la absorción bucal, sublingual, gingival y palatina.

- 5 La expresión “sedación y analgesia operatorias” se utiliza en la presente en referencia con la producción de un estado de relajación o somnolencia y un estado con menos dolor durante una operación terapéutica o diagnóstica o antes de la inducción de la anestesia general en un sujeto o paciente mediante la administración de uno o más fármacos. La sedación puede ser consciente o inconsciente dependiendo de la dosis suministrada del fármaco y la edad y peso del paciente o sujeto. La sedación consciente no altera las funciones respiratorias, cardíacas o reflejas hasta un nivel en el que estas funciones vitales requieran ayuda externa. La sedación inconsciente es un estado controlado de anestesia, caracterizado por la pérdida parcial o completa de los reflejos nerviosos protectores que incluyen la capacidad de respirar independientemente y de responder a las órdenes.

- 10 El término “sujeto” incluye cualquier sujeto, generalmente un mamífero (p. ej., un ser humano, cánido, férido, équido, bóvido, ungulado, etc.) adulto o una cría, en la cual se desea tratar un trastorno. Los términos “sujeto” y “paciente” se pueden emplear indistintamente en la presente.

- 15 La expresión “forma farmacéutica oral transmucosa” se emplea en referencia a una forma farmacéutica, la cual comprende una formulación farmacológica tal y como se describe en la presente. La forma farmacéutica oral se emplea para suministrar una sustancia farmacéuticamente activa a la circulación por medio de la mucosa oral y es, normalmente, una “forma farmacéutica sublingual” o una “forma farmacéutica bucal”, sin embargo, en algunos casos se pueden emplear otras vías orales transmucosas. La forma farmacéutica permite el suministro de las sustancias farmacéuticamente activas a través de la mucosa oral y controlando la formulación, se puede lograr la programación de la liberación de la sustancia farmacéuticamente activa. La forma farmacéutica comprende excipientes farmacéuticamente aceptables y las formulaciones farmacológicas que comprenden la forma farmacéutica no son efervescentes ni comprenden una mezcla ordenada, sustancialmente exenta de agua, de micropartículas del fármaco adherido a la superficie de las partículas portadoras, donde las partículas portadoras son sustancialmente más grandes que las micropartículas del fármaco.

- 20 La expresión “suministro del fármaco oral transmucoso” tal y como se emplea en la presente se refiere a una forma farmacéutica donde el suministro del fármaco ocurre sustancialmente mediante la vía oral transmucosa y no mediante la deglución seguida por la absorción GI. Las formulaciones y las formas farmacéuticas del fármaco están diseñadas para proporcionar una velocidad de disolución del fármaco y una velocidad de erosión de la forma farmacéutica que permitan el suministro máximo mediante la mucosa oral, normalmente mediante la colocación de la forma farmacéutica en la cavidad sublingual.

- 25 El término “sedación” tal y como se emplea en la presente en relación con la administración de fármacos sedantes, generalmente para facilitar una operación médica. La sedación se evalúa utilizando varias pruebas, un ejemplo de estas es la Escala de Agitación y Sedación de Richmond (RASS). Si la calificación RASS de un sujeto es inferior a 0 en un punto temporal dado, se considera que el sujeto está “sedado” en ese momento. La escala RASS se describe en la bibliografía, p. ej., en Sessler *et al.*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol 166, págs. 1338-1344, (2002).

- 30 La expresión “forma farmacéutica de un fármaco con un volumen pequeño” o “forma farmacéutica con un volumen pequeño” se emplea en la presente en referencia con una forma farmacéutica con un volumen pequeño que tiene un volumen inferior a 100 mL y una masa inferior a 100 mg. Más específicamente, la forma farmacéutica tiene una masa inferior a 100 mg, 90 mg, 80 mg, 70 mg, 60 mg, 50 mg, 40 mg, 30 mg, 29 mg, 28 mg, 27 mg, 26 mg, 25 mg, 24 mg, 23 mg, 22 mg, 21 mg, 20 mg, 19 mg, 18 mg, 17 mg, 16 mg, 15 mg, 14 mg, 13 mg, 12 mg, 11 mg, 10 mg, 9 mg, 8 mg, 7 mg, 6 mg o 5 mg o un volumen inferior a 100 mL, 90 mL, 80 mL, 70 mL, 60 mL, 50 mL, 40 mL, 30 mL, 29 mL, 28 mL, 27 mL, 26 mL, 25 mL, 24 mL, 23 mL, 22 mL, 21 mL, 20 mL, 19 mL, 18 mL, 17 mL, 16 mL, 15 mL, 14 mL, 13 mL, 12 mL, 11 mL, 10 mL, 9 mL, 8 mL, 7 mL, 6 mL o 5 mL. La “forma farmacéutica” puede tener o no características bioadhesivas y puede formar un hidrogel tras el contacto con una solución acuosa. La “forma farmacéutica de un fármaco con un volumen pequeño” o “forma farmacéutica con un volumen pequeño” se puede denominar “NanoTab™”.

- 35 Tal como se emplea en la presente “sublingual” significa, literalmente, “debajo de la lengua” y se refiere a un método para administrar sustancias a través de la boca de manera que las sustancias sean absorbidas rápidamente por parte de los vasos sanguíneos de debajo de la lengua en lugar de a través del tubo digestivo. La absorción ocurre mediante la mucosa sublingual sumamente vascularizada y permite a la sustancia un acceso más directo a la circulación sanguínea, lo que proporciona una administración sistémica directa independiente de las influencias gastrointestinales.

50 El término suministro “transmucoso” de un fármaco y similares se pretende que englobe todas las formas de suministro mediante o a través de una membrana mucosa. En particular, el suministro “oral transmucoso” de un

fármaco incluye el suministro a través de cualquier tejido de la boca, faringe, laringe, tráquea o tubo gastrointestinal superior, particularmente, los tejidos mucosos sublinguales, gingivales y palatinos.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente terapéutico o una velocidad de suministro de un agente terapéutico (p. ej., cantidad respecto al tiempo), eficaz para facilitar un efecto terapéutico deseado tal como el alivio del dolor. El efecto terapéutico deseado preciso (p. ej., el grado de alivio del dolor y el origen del dolor aliviado, etc.) variará de acuerdo con la afección que se va a tratar, la tolerancia del sujeto, el fármaco y/o la formulación farmacológica que se va a administrar (p. ej., la potencia del agente terapéutico (fármaco), la concentración del fármaco en la formulación y similares) y un conjunto de otros factores diferentes que apreciarán los expertos en la técnica.

10 El término " $T_{máx}$ " tal y como se emplea en la presente se refiere al punto temporal en el que se observa la concentración plasmática máxima.

El término " $C_{máx}$ " tal y como se emplea en la presente se refiere a la concentración plasmática máxima observada tras la administración de un fármaco.

15 La expresión "semivida terminal" o " $t_{1/2}$  [h]" tal y como se define en la presente se calcula como  $\ln(2)/\lambda_z$  (definido como la constante de velocidad terminal de primer orden estimada por regresión lineal de la curva del tiempo frente al log de la concentración) y también se determina tras la administración de la dosis final en estudios de la dosis repetidos.

El término " $T_{inicio}$ " con respecto a la sedación se utiliza en la presente respecto al "tiempo del inicio" observado y representa el tiempo requerido para que la calificación RASS alcance por primera vez un valor inferior a cero.

## 20 **DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS**

La presente invención se refiere a composiciones y sistemas para la sedación y analgesia operatorias.

25 La invención se basa en formas farmacéuticas orales transmucosas pequeñas que comprenden formulaciones eficaces para la inducción de la sedación y analgesia operatorias, por ejemplo, antes de una operación terapéutica o antes de la inducción de la anestesia general. Las formas farmacéuticas comprenden triazolam, utilizado normalmente para tratar la ansiedad, combinado con el fármaco analgésico sufentanilo, suministrados mediante la vía oral transmucosa en una forma farmacéutica única.

30 En una aplicación ilustrativa, la invención es útil en situaciones ambulatorias, hospitalarias y en los consultorios médicos para su uso en lugar de fármacos orales o IV con el fin de llevar a cabo la sedación y analgesia operatorias. Esto es particularmente importante para poblaciones tales como los pacientes pediátricos, pacientes obesos, pacientes ancianos con venas frágiles, pacientes con cáncer que están sometidos a quimioterapia y similares.

### **Benzodiazepinas**

35 Las benzodiazepinas son fármacos que alivian la ansiedad supuestamente actuando sobre el sistema límbico, un área profunda del cerebro, que parece que está implicada en las respuestas emocionales primitivas. Los fármacos ilustrativos de la clase de las benzodiazepinas incluyen, sin carácter limitante, el triazolam, midazolam, temazepam, estazolam, alprazolam, diazepam y lorazepam y, normalmente, se toman por vía oral.

Las benzodiazepinas orales actúan bastante rápidamente (en 1-2 horas), con un número limitado de efectos secundarios que pueden incluir nerviosismo, empeoramiento de la ansiedad, confusión, memoria alterada, falta de coordinación, dificultades para hablar y otros.

40 Algunos pacientes, en particular aquellos que han tenido problemas con la adicción al alcohol o de drogodependencia pueden desarrollar una dependencia del uso crónico de benzodiazepinas, sin embargo, el uso reducido con una duración muy breve de benzodiazepinas, por ejemplo, para la sedación operatoria, no ha mostrado que conduzca a la dependencia física y la adicción. La utilización de la vía sublingual para suministrar benzodiazepinas de manera preoperatoria ha dado como resultado una sedación eficaz como lo demuestran los estudios mencionados posteriormente.

### 45 **Triazolam**

El triazolam o la 8-cloro-6-(*o*-clorofenil)-1-metil-4*H*-s-triazolo-[4,3- $\alpha$ ][1,4]benzodiazepina tiene un peso molecular de 343 y se comercializa con los nombres comerciales Halcion®, Novodorm®, Songar®). El triazolam es un derivado benzodiazepínico que generalmente solo se utiliza como un sedante para tratar el insomnio.

50 Administrado por vía oral el triazolam tiene una semivida plasmática de 1.5 – 5.5 horas, la más corta de las benzodiazepinas utilizadas clínicamente. Los estudios que comparan la farmacocinética del triazolam han demostrado un aumento de un 50% en la  $C_{máx}$  pero ningún cambio en el  $T_{máx}$  (0.9 horas) para los ancianos frente a

los adultos jóvenes. El aclaramiento del triazolam en los ancianos fue aproximadamente un 40% inferior al de los adultos jóvenes. En la actualidad el triazolam está aprobado para el tratamiento de duración breve del insomnio (generalmente 7-10 días). El triazolam está disponible como un comprimido oral con dos presentaciones: 0.125 mcg y 0.250 mcg. Dumex Ltd., Dinamarca, comercializó Dumozolam®, un comprimido sublingual de triazolam de 0.2 mg, sin embargo, este ya no está en el mercado. Aunque el triazolam oral se utiliza normalmente para ayudar a conciliar el sueño a los pacientes con insomnio, también existen estudios que demuestran el uso con éxito de esta medicación para la ansiedad operatoria. La comparación de la farmacocinética del triazolam sublingual con la administración oral demuestra una biodisponibilidad un 28% superior y un nivel plasmático máximo un 20% superior para la ruta sublingual de administración. Los efectos del triazolam se contrarrestan con la administración de flumazenil. El paso inicial del metabolismo del triazolam es la hidroxilación catalizada por el citocromo **P450 3A (CYP 3A)**.

Se ha descrito que la administración sublingual de triazolam es eficaz para la sedación prequirúrgica en varias situaciones: (1) la administración sublingual de 250 mcg de triazolam para la sedación prequirúrgica 60 minutos antes de la cirugía oral en pacientes dentales ambulatorios dio como resultado una ansiedad y un dolor significativamente menores a los 15 minutos de manera intraquirúrgica que con el triazolam y el placebo orales. El descenso observado del dolor puede haber sido un efecto indirecto ya que se ha demostrado que las benzodiazepinas no poseen un efecto analgésico directo. La comparación de la farmacocinética del triazolam sublingual con la administración oral demostró una biodisponibilidad un 28% superior y un nivel plasmático máximo superior para la vía sublingual de administración. Los comprimidos tuvieron un tamaño de 325 mg de acetaminofeno y se disolvieron en 90 segundos como máximo. El  $T_{m\acute{a}x}$  para el sufentanilo oral y sublingual fue de aproximadamente 90 minutos (Berthold CW, *et al.*, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 1997; 84(2):119-24); (2) se evaluó la PK del triazolam en 9 niños sanos, con una edad de 6 a 9 años, que recibieron triazolam oral (0.025 mg/kg suspendidos en Kool-Aid) antes del tratamiento dental. La concentración plasmática máxima fue de 8.5 +/- 3.0 ng/mL (media +/- DE). El tiempo hasta la concentración plasmática máxima fue de 74 +/- 25 minutos. La recuperación de la sedación requirió de 180 a 240 minutos (Karl H. W, *et al.*, *Journal Clinical Psychopharmacology*; 1997; 17(3):169-172); (3) se compararon los efectos clínicos de un comprimido de triazolam sublingual de 200 mcg con los de un comprimido de diazepam de 10 mg en un estudio con enmascaramiento doble, en 100 pacientes con una edad de 61-70 años que tenían programada cirugía oftálmica con anestesia local. La cirugía comenzó al menos 45 minutos después de la administración de triazolam. Los autores concluyeron que la sedación se logró 60-90 minutos después de la administración de 200 mcg de triazolam sublingual y que 200 mcg de triazolam sublingual produjeron una sedación más profunda que 10 mg de diazepam oral (Kontinen V, *et al.*, *Canadian Journal of Anesthesia*, vol 40, 829-834, 1993); (4) se evaluó la biodisponibilidad relativa y absoluta del triazolam tras la administración por las vías oral y sublingual. La fracción absorbida respecto a la intravenosa fue un 20% superior en la sublingual que en el tratamiento oral ( $p = 0.0128$ ); la mayor diferencia entre los tratamientos tuvo lugar en las 2 primeras horas tal como lo indica el área bajo la curva de 0 a 2 horas ( $p < 0.05$ ), describe la biodisponibilidad relativa y absoluta del triazolam evaluado tras la administración del comprimido oral comercializado (250 mcg de Halcion) y una oblea prototipo sublingual con un comparador IV en 12 hombres. La fracción absorbida respecto a la intravenosa fue un 20% superior para el tratamiento sublingual que para el oral ( $p = 0.0128$ ); la mayor diferencia entre los tratamientos tuvo lugar en las 2 primeras horas tal como lo indica el área bajo la curva de 0 a 2 horas ( $p < 0.05$ ). El  $T_{m\acute{a}x}$  para el triazolam sublingual fue de aproximadamente 1.19 horas (71.4 minutos) (Kroboth PD *et al.*, *J Clin Psychopharmacol*; 1995; 15(4):259-62); (5) ocho voluntarios adultos sanos recibieron 500 mcg de triazolam en un comprimido comercializado por vía sublingual y oral en dos ocasiones con una secuencia aleatoria. Se demostró que la biodisponibilidad de triazolam tras la administración sublingual era un promedio de un 28% superior que para la administración oral de la misma dosis. El área bajo la curva total media para la administración sublingual fue significativamente mayor que la que siguió a la dosificación oral (28.9 vs. 22.6 ng-h/mL,  $p < 0.025$ ). La concentración plasmática máxima tras la dosificación sublingual también fue superior que tras la administración oral (4.7 vs. 3.9 ng/mL,  $p < 0.1$ ). No se observaron diferencias significativas entre la administración sublingual y la oral en la semivida de eliminación del triazolam (4.1 vs. 3.7 h) y el tiempo de la concentración máxima (1.22 vs. 1.25 h) tras la dosis (Scavone JM, *et al.*, *J Clin Pharmacol*; 1986; 26:208-10); (6) un estudio de la farmacocinética del triazolam sublingual en niños, donde nueve niños sanos (64-98 meses de edad) recibieron 250 mcg o 375 mcg de triazolam sublingual antes del tratamiento dental, indicó una  $C_{m\acute{a}x}$  de 4.9 +/- 2.0 ng/mL (media +/- DE) con un intervalo de 4.0-8.2 ng/mL, un  $T_{m\acute{a}x}$  de 75 +/- 32 minutos con un intervalo de 30-120 minutos y una semivida de eliminación de 91 +/- 32 minutos con un intervalo de 51-140 minutos. La disolución del comprimido sublingual promedio fue de 4 minutos (Tweedy *et al.*, *J Clin Psychopharmacol*. 2001, 21(3):268-72); (7) una revisión de la bibliografía dental sugiere que el intervalo de la dosis oral y sublingual que produce sedación es 250-500 mcg y que este es eficaz cuando se administra 30-45 minutos antes de una operación. En un estudio en el que 10 voluntarios adultos sanos (18-40) recibieron triazolam sublingual (250 mg de Halcion) seguido por dosis adicionales después de 60 (500 mcg) y 90 (250 mcg) minutos, la  $C_{m\acute{a}x}$  fue mayor que a los 90 minutos tras la última dosis y, por lo tanto, no se determinó. Los comprimidos se disolvieron en 2-3 minutos tras la administración de la dosis (Jackson D, *et al.*, *Journal Clinical Psychopharmacology*; 2006; 26(1):4-8).

### **Midazolam**

El midazolam oral se utiliza como sedante antes o durante la cirugía o una operación médica. El midazolam tiene

una acción muy rápida y, por lo tanto, es útil para la anestesia debido a que produce sedación, amnesia y alivio de la ansiedad. Se ha convertido en un agente utilizado comúnmente para la sedación consciente de niños antes de operaciones terapéuticas o diagnósticas y antes de la inducción de la anestesia.

5 El midazolam u 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina tiene un peso molecular de 326. El midazolam se comercializa con los nombres comerciales Dormicum, Flormidal, Verded, Hypnovel y Dormonid y es un derivado benzodiazepínico. Tiene propiedades ansiolíticas, amnésicas, hipnóticas, anticonvulsivas, relajantes del músculo esquelético y sedantes muy potentes. Se considera una benzodiazepina de acción rápida, con una semivida de eliminación corta. El midazolam tiene una biodisponibilidad oral de aproximadamente un 36% (con un intervalo amplio) y el midazolam administrado por vía oral tiene una semivida plasmática de 1.5-5 horas. En adultos de más de 60 años, la semivida plasmática del midazolam se puede prolongar hasta 3 veces. La farmacocinética del midazolam es lineal en el intervalo de la dosis oral de 7.5-15 mg. El midazolam se absorbe rápida y completamente tras la administración oral. Con una dosis de 15 mg, se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas de 70-120 ng/mL en una hora o menos. El alimento prolonga el tiempo hasta que se alcanza la concentración plasmática máxima.

15 Hasta hace poco, únicamente estaba disponible la forma intravenosa del fármaco y los facultativos médicos y dentales utilizaban normalmente la forma intravenosa para la administración oral con el fin de evitar el trauma adicional de iniciar un IV en niños. Sin embargo, el líquido era amargo incluso cuando se añadían saborizantes. En noviembre de 1998, la Administración de Medicamentos y Alimentos aprobó un líquido que contenía midazolam transparente, rojo-purpúreo, con sabor a cereza que contenía un modificador artificial del sabor amargo (Versed Syrup) y 2 mg de midazolam por 1 mL. Se informó de que la tasa de aceptación por parte de los niños fue de un 90%. La dosis recomendada para los niños es una única dosis de 0.25-0.5 mg/kg hasta una dosis máxima de 20 mg. El efecto secundario más serio del midazolam es la parada o depresión respiratoria, que se puede contrarrestar con flumazenil (Romazicon).

25 Se compararon los efectos sedantes del midazolam sublingual (Roche, Dormicum, 7.5 mg) con la vía oral como premedicación. En cada grupo hubo 50 pacientes, se evaluó el grado de sedación y el tiempo para una disolución completa del fármaco estudiado en el grupo sublingual mediante la inspección de un comprimido bajo la lengua cada 5 minutos durante 20 min. Las calificaciones de la sedación en el grupo sublingual fueron superiores a las del grupo oral a los 30 y 60 minutos tras la administración del fármaco. Un 72% del grupo sublingual observó una disolución completa del fármaco en 10 min o menos y un 64% de los pacientes del grupo sublingual opinaron que el comprimido era aceptable en lo que se refería al sabor (Lim *et al.*, *Can J Anaesth*; 1997; 44(7):723-6).

30 La administración transmucosa del midazolam se ha descrito como eficaz para la sedación prequirúrgica en varias situaciones: (1) se administró el midazolam por vía transmucosa a 47 niños asignados aleatoriamente a 3 grupos diferentes. El grupo N recibió 0.2 mg/kg por vía nasal, el grupo R 0.5 mg/kg por vía rectal y el grupo S 0.2 mg/kg por vía sublingual. 30 min después de la premedicación el nivel de midazolam en el grupo sublingual fue significativamente superior desde el punto de vista estadístico al del grupo nasal (Geldner G, *et al.*, *Paediatric Anaesthesia*; 1997 (7):103-109); (2) se mostró que el midazolam nasal fue eficaz para el tratamiento de convulsiones agudas (Jeannet P *et al.*, *Eur J of Paediatric Neurology*, 1999, 3:73-77); (3) en un estudio controlado con placebo con enmascaramiento doble prospectivo, los niños que tenían programada una cirugía ambulatoria recibieron midazolam inyectable mezclado con un jarabe de uva espesa y colocado debajo de la lengua en una de 3 dosis (0.25, 0.5 o 0.75 mg/kg) o placebo y los niños aceptaron la mezcla sin problemas. Ninguno de los niños que recibieron el placebo, un 28% de los que recibieron 0.25 mg/kg (P = 0.02), un 52% de los que recibieron 0.5 mg/kg (P < 0.001) y un 64% de los que recibieron 0.75 mg/kg (P < 0.001) de midazolam mostraron una sedación satisfactoria 15 minutos después de la administración (Khalil *et al.*, *Paediatric Anaesthesia*, 1998; (8):461-465); (4) 60 niños recibieron 0.5 mg/kg de midazolam oral o placebo aproximadamente 30 min antes de la inducción de la anestesia y los autores concluyeron que las benzodiazepinas, especialmente cuando se administran mediante la vía oral, pueden tener un inicio retardado y errático que da como resultado un retraso en la recuperación posoperatoria (Viitanen H, *et al.*, *Can J Anesth.*, 1999, 46(8):766-771); (5) cuando se comparó el midazolam intranasal con sufentanilo como un premedicamento en 60 pacientes pediátricos de ½ a 6 años de edad, que se iban a someter a cirugía ambulatoria de 2 horas o menos, los niños que no habían llorado previamente fueron más propensos al llanto cuando se administró midazolam en comparación con el sufentanilo (71% frente a un 20%, p= 0.0031) y de los 31 pacientes de midazolam, 20 experimentaron irritación nasal (Zedie N, *et al.*, *Clin Pharmacol Ther*; 1996; 59:341-8); y (6) un artículo de revisión de McCann y Kain (*Anesthesia & Analgesia*, 93:98-105, 2001) informa de que aunque las benzodiazepinas transmucosas, tales como midazolam, tienen un inicio de acción rápido, la vía intranasal es irritante y genera episodios de llanto y con la vía sublingual el fármaco es deglutido o escupido.

## 55 **Ansiedad**

La ansiedad es un sentimiento complejo de aprensión, miedo y preocupación acompañado a menudo de sensaciones cardíacas, pulmonares y físicas de otro tipo. Es una afección común que puede ser una respuesta psicológica a un factor estresante autolimitada o puede persistir y dar como resultado emociones debilitantes.

La ansiedad puede rodear a una afección o situación específicas, tales como un miedo intenso antes de una operación médica o dental. El miedo del sujeto puede ser tan grave que este puede experimentar síntomas físicos de ansiedad e incluso tener ataques de pánico cuando se enfrenta a la situación o incluso cuando piensa que tiene que enfrentarse a la situación.

- 5 El sujeto puede evitar someterse a la operación médica o dental que teme o soportar la situación con angustia. Esto es especialmente problemático en el contexto pediátrico ya que a menudo los niños no saben que su miedo a una situación es excesivo o irracional.

A menudo se espera que médicos y enfermeras lleven a cabo operaciones en niños y adultos que se perciben como dolorosas o que inspiran miedo. A menudo los niños perciben el pinchazo de la aguja como una fuente de dolor y miedo. En un esfuerzo para minimizar el dolor de los pinchazos de la aguja, en muchos hospitales infantiles se ha convertido en una práctica habitual la utilización de una mezcla de lidocaína y prilocaína (EMLA). Desafortunadamente, la EMLA requiere al menos 60 minutos para que sea totalmente eficaz y, según parece, puede causar vasoconstricción, lo que conlleva una inserción difícil de la cánula en la vena.

- 15 La ansiedad operatoria y la sedación exitosa se han correlacionado de manera inversa. Se ha mostrado que es 3.8 veces más probable que los niños con una ansiedad baja sean sedados con éxito (Schreiber KM *et al.*, *Am J Emerg Med.* Julio de 2006;24(4):397-401).

Los pacientes que tienen programadas diferentes operaciones clínicas o intervenciones menores a menudo están asustados y ansiosos. Los niveles elevados de ansiedad pueden dar como resultado procedimientos más difíciles y dolorosos. Algunas operaciones ilustrativas incluyen la biopsia de mama con aguja gruesa, operaciones dentales, operaciones cosméticas, operaciones dermatológicas, operaciones podológicas, reducciones de fracturas óseas o inyecciones medulares, entre otras.

Se utilizan varias clases de fármacos para tratar la ansiedad que incluyen, sin carácter limitante, benzodiazepinas, beta-bloqueantes, diversos ansiolíticos, inhibidores de la monoamina-oxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI, por sus siglas en inglés) y antidepresivos tricíclicos. Ciertas clases de fármacos tienen una eficacia mayor que otros para trastornos de la ansiedad específicos.

Para un ataque de ansiedad aguda, el tratamiento de duración breve con benzodiazepinas es el tratamiento habitual. Los episodios más crónicos de ansiedad se tratan normalmente mediante la administración de SSRI, SNRI o buspirona. En otras situaciones, se prescriben antidepresivos tricíclicos, betabloqueantes y, raramente, inhibidores de la monoamina-oxidasa solos o combinados con otros fármacos para controlar la ansiedad.

### **Sufentanilo y otros opioides**

Los opioides son analgésicos potentes y se utilizan para tratar tanto el dolor agudo como crónico con una intensidad de moderada a grave. La administración transmucosa de los opioides se ha utilizado para tratar la ansiedad operatoria, especialmente en niños, sin embargo, la dosis requerida para la sedación cuando se utiliza un opioide solo es superior que la que se requiere a efectos analgésicos y puede dar como resultado una mayor incidencia de la depresión respiratoria y náuseas y vómitos, lo que genera preocupaciones respecto a la seguridad y puede retrasar el alta de la sala de reanimación posquirúrgica (*Clin. Pharmacol and Therapeutics* 59:341, 1996).

El sufentanilo (*N*-[4-(metoximetil-1-(2-(2-tienil)etil)-4-piperidinil)]-*N*-fenilpropanamida) se utiliza como un anestésico principal para producir una anestesia general equilibrada en la cirugía cardíaca, para la administración epidural en el parto y se ha administrado experimentalmente tanto en formulaciones intranasales como orales líquidas. Una forma comercial de sufentanilo utilizada para el suministro IV es la formulación SUFENTA FORTE®. Esta formulación líquida contiene 0.075 mg/mL de citrato de sufentanilo (equivalente a 0.05 mg de sufentanilo en forma de base) y 9.0 mg/mL de cloruro de sodio en agua. Tiene una semivida de eliminación plasmática de 148 minutos y un 80% de la dosis administrada se excreta en 24 horas. El término sufentanilo, tal como se emplea en la presente, incluye el sufentanilo en forma de base, el citrato de sufentanilo o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de estos.

La utilización del sufentanilo clínicamente se ha limitado predominantemente a la administración IV en quirófanos o unidades de cuidados intensivos. El sufentanilo líquido intranasal se ha estudiado tanto en pacientes adultos como pediátricos para la sedación operatoria, con dosis de 5 – 20 mcg o superiores para proporcionar efectos sedantes (Vercauteren *et al.*, 1988; Karl *et al.*, 1992). Existen algunos problemas en relación con un inicio de la acción más lento y una biodisponibilidad menor cuando la medicación se deglute involuntariamente. Por ejemplo, Helmers *et al.* 1989, describen un estudio con doble enmascaramiento que comparó la eficacia de 15 mcg de sufentanilo (intranasal vs. IV) para la analgesia posquirúrgica, basándose en una escala de calificación numérica (NRS, por sus siglas en inglés) de 0 a 10 para el dolor en 16 pacientes. Para el sufentanilo líquido intranasal, el  $T_{m\acute{a}x}$  fue de 10 minutos con una biodisponibilidad de un 78% y una sedación máxima a los 40 minutos. Gardner-Nix J., *J Pain Symptom Management.* agosto de 2001; 22(2):627-30 describe la administración de sufentanilo líquido sublingual a adultos donde hubo un efecto analgésico tras la administración y el inicio analgésico ocurrió en 6 minutos o menos

con una duración del alivio del dolor de aproximadamente 30 minutos. Vercauteren M *et al.*, *Anaesthesia*; 1988; 43:270-273 describen los efectos del sufentanilo líquido intranasal tanto en pacientes adultos como pediátricos para la sedación operatoria, con dosis de 10 y 20 mcg o superiores que proporcionan efectos sedantes (5 mcg no fue suficiente). El inicio de la sedación se logró con una mediana de 10 minutos (intervalo de 5-30 minutos) y en 5/40 pacientes la sedación aún era evidente a los 60 minutos. La duración promedio fue de 40.8 minutos (intervalo de 10-55 minutos).

Antes del trabajo de los presentes inventores, no se habían publicado datos farmacocinéticos sobre el sufentanilo sublingual en ninguna forma. El Ejemplo 1 (posterior) y las publicaciones de patente de los Estados Unidos con N.<sup>os</sup> 20070207207; 20080166404 y 20080147044; y las solicitudes de patente de los Estados Unidos con N.<sup>os</sup> de serie 11/650.174 y 11/985.162; y la publicación PCT con número WO 2007/081949, describen resultados de estudios clínicos en seres humanos donde se administró sufentanilo mediante la vía oral transmucosa.

El fentanilo (*N*-(1-fenil-4-piperidil)-*N*-fenilpropanamida) se sintetizó por primera vez en Bélgica a finales de los años cincuenta y tiene una potencia analgésica que es aproximadamente 80 veces la de la morfina. El fentanilo y sus congéneres son agonistas opioideos  $\mu$  que se desarrollaron originalmente como agentes anestésicos y que se administran a menudo por vía intravenosa debido al rápido inicio de la analgesia. El fentanilo y otros agonistas opioideos presentan posibles efectos secundarios nocivos que incluyen la depresión respiratoria, la náusea, vómitos y estreñimiento.

El alfentanilo, remifentanilo, lofentanilo, carfentanilo, trefentanilo y mirfentanilo son también congéneres potentes del fentanilo que se metabolizan rápidamente y que pueden ser adecuados para su uso en una formulación transmucosa combinados con un ansiolítico, tal como el triazolam.

Tras la administración transbucal del fentanilo utilizando una pastilla (p. ej., Actiq®), la biodisponibilidad es de un 50%, aunque el  $T_{m\acute{a}x}$  para la dosificación de 200 mcg de Actiq® está comprendido en el intervalo de 20 – 120 minutos como consecuencia de la recaptación GI errática debido al hecho de que el 75% del fentanilo se deglute (prospecto del envase de Actiq®). Las publicaciones más recientes sobre el  $T_{m\acute{a}x}$  de Actiq indican que estos tiempos originales estuvieron inclinados hacia un inicio más rápido (el prospecto del envase de Fentora indica un intervalo de  $T_{m\acute{a}x}$  para Actiq que se alarga hasta los 240 minutos). Fentora (un comprimido bucal de fentanilo) exhibe una biodisponibilidad de un 65%, con una deglución señalada del fármaco de un 50%. A diferencia de las formas farmacéuticas reivindicadas, tanto Actiq® como Fentora presentan la desventaja de que el paciente ha de deglutir cantidades sustanciales de fentanilo administrado en pastillas. Debido a que el fentanilo tiene una biodisponibilidad de un 30% por vía GI, este fármaco deglutido puede contribuir a los niveles plasmáticos de la  $C_{m\acute{a}x}$  en un grado significativo y da como resultado la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $T_{m\acute{a}x}$  erráticos observados con estos productos.

Se estudió el fentanilo oral transmucoso en forma de pastilla con palo (Oralet®) para su uso como un sedante y analgésico operatorio en pacientes pediátricos que se iban a someter a la retirada de un catéter venoso central (Wheeler *et al.*, 2002). El inicio de la acción fue errático y retardado ( $T_{m\acute{a}x} = 53 \pm 40$  minutos) y se concluyó que esta pastilla de fentanilo no era adecuada para la sedación operatoria en niños.

Se siguen necesitando preparados orales transmucosos que sean agentes sedantes eficaces que también puedan proporcionar analgesia, que no provoquen una deglución involuntaria del fármaco debido a una generación excesiva de saliva o generación de fluido nasal.

### **Uso de opioides y otros analgésicos para la sedación y analgesia operatorias.**

Aunque los opioides son tanto analgésicos como sedantes potentes, se sabe que producen prurito, depresión respiratoria y/o náusea y vómitos durante la utilización de duración breve y dependencia física, posibles comportamientos adictivos y tolerancia con la utilización de duración prolongada. Las benzodiazepinas son ansiolíticos potentes, sin embargo, no tienen propiedades analgésicas.

Cuando no se puede disponer del acceso IV, a menudo se utiliza para la sedación operatoria una benzodiazepina, tal como el midazolam oral o intranasal, o un opioide, tal como el sufentanilo intranasal (Karl *et al.*, *Anesthesiology*, 76:209-15, 1992). Existen desventajas respecto a la utilización de un agente único para la sedación operatoria. Las benzodiazepinas, en particular cuando se administran mediante la vía oral, pueden tener un inicio retardado y errático que provoca un retraso en la recuperación posoperatoria (Viitanen *et al.*, *Anesthesia & Analgesia*, 89:75-9, 1999; Viitanen *et al.*, *Canadian Journal of Anaesthesia*, 46:766-71, 1999).

En muchas situaciones ambulatorias, tales como antes de una operación médica o dental potencialmente dolorosa, es necesaria la sedación junto con la necesidad de aliviar el dolor. Es evidente que se necesita una forma farmacéutica de actuación rápida que produzca una sedación eficaz y un alivio de la ansiedad y el dolor, y que se pueda utilizar de manera segura y conveniente en una situación operatoria.

El opioide sufentanilo combinado con la benzodiazepina triazolam en una forma farmacéutica única proporciona una oportunidad de desarrollar una dosificación oral transmucosa pequeña que proporcione una estrategia no invasiva

para la analgesia y sedación operatorias.

5 Como se describe adicionalmente en la presente, no existe un efecto analgésico directo de las benzodiazepinas ni de la mayoría de los sedantes, lo que puede provocar un aumento de la ansiedad y agitación debido al dolor que no se ha tratado totalmente. Además, múltiples estudios han demostrado retrasos en el alta posoperatoria cuando se utilizan grandes dosis de midazolam oral como premedicación. Por otra parte, el tratamiento con opioides solos para proporcionar sedación y analgesia operatorias puede provocar episodios de depresión respiratoria y náuseas y vómitos posoperatorios (Friesen y Lockhart, *Anesthesiology*, 76:46-51, 1992; Karl *et al.*, *Anesthesiology*, 76:209-15, 1992). Por lo tanto, la combinación en una forma farmacéutica del agente sedante triazolam con el agente analgésico sufentanilo proporciona ventajas significativas para la sedación y analgesia operatorias que se traducen en una biodisponibilidad elevada con un inicio y fin de la acción coherentes.

10 Las formulaciones novedosas descritas en la presente se proporcionan en una forma farmacéutica oral transmucosa única que es relativamente indetectable debido al tamaño pequeño de la forma farmacéutica. La administración oral transmucosa del combinado del sufentanilo, congénere del fentanilo, y la benzodiazepina, como el triazolam, permite reducir la dosis de cada fármaco a la vez que se seda de manera eficaz al sujeto.

15 Un uso ilustrativo de las formas farmacéuticas de un fármaco reivindicadas es para llevar a cabo la sedación y analgesia antes y durante una operación médica o dental. Cuando las formas farmacéuticas de un fármaco reivindicadas se utilizan para la sedación y analgesia operatorias, el agente opioide de la forma farmacéutica de un fármaco es sufentanilo que se proporciona combinado con el triazolam. Se puede proporcionar sufentanilo en las formas farmacéuticas reivindicadas en una de varias formulaciones y formas, p. ej., como citrato de sufentanilo o como sufentanilo en forma de base.

20 Otra realización preferida más se basa en combinar sufentanilo y al menos un agente adicional típico utilizado para el tratamiento de la analgesia, p. ej., sufentanilo combinado con alfentanilo. Diversos fármacos opioides tienen perfiles farmacocinéticos diferentes e interacciones diferentes con variantes de corte y empalme del receptor opioideo  $\mu$  y, por lo tanto, se pueden utilizar combinados para potenciar el efecto terapéutico.

25 Las formas farmacéuticas preferidas para su uso en la sedación y analgesia operatorias contienen entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 mcg de sufentanilo por forma farmacéutica para el suministro oral transmucoso, combinado con triazolam. La forma farmacéutica contiene entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 mcg de sufentanilo combinado con entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500 mcg de triazolam.

30 Como sobreentenderán los expertos en la técnica, la dosis estará en la parte inferior del intervalo para niños y adultos de más de 60 años y en la parte superior del intervalo para adultos de entre 18 y 60 años de edad, dependiendo de la masa corporal, en particular cuando se administre durante periodos prolongados a adultos tolerantes a opioides.

### **Formas farmacéuticas de un fármaco**

35 Las formas farmacéuticas orales transmucosas con un volumen pequeño descritas en la presente producen una menor generación de saliva en comparación con las formas farmacéuticas orales más grandes convencionales destinadas a ser deglutidas tras la administración en la cavidad oral. Este tipo de formas farmacéuticas orales más grandes convencionales a menudo dan como resultado una cantidad sustancial del fármaco suministrada por la vía gastrointestinal.

40 Las formas farmacéuticas reivindicadas contienen una mezcla de un opioide, tal como sufentanilo, y una benzodiazepina, tal como triazolam, y proporcionan velocidades de absorción rápidas de la sustancia farmacéuticamente activa a través de la mucosa oral y una recaptación menor mediante el tubo gastrointestinal, y ofrecen de esta manera una farmacocinética más reproducible y estable y el perfil farmacodinámico correspondiente.

45 Las formas farmacéuticas son normalmente "formas farmacéuticas sublinguales", pero en algunos casos se puede emplear otra vía oral transmucosa tal como la vía bucal. El sitio preferido para el suministro del fármaco oral transmucoso es el área sublingual, aunque en ciertas realizaciones puede ser conveniente para la forma farmacéutica que esta se coloque en el interior de los carrillos, o que se adhiera al paladar o a la encía.

50 Normalmente, las formas farmacéuticas se adaptan para adherirse a la mucosa oral (es decir, son bioadhesivas) durante el periodo del suministro del fármaco y hasta que todo el fármaco, o la mayor parte, se ha suministrado desde la forma farmacéutica a la mucosa oral.

Las formas farmacéuticas reivindicadas tienen una masa inferior a 100 mg o un volumen inferior a 100 mL. Más específicamente, las formas farmacéuticas tienen una masa inferior a 100 mg, 90 mg, 80 mg, 70 mg, 60 mg, 50 mg, 40 mg, 30 mg, 29 mg, 28 mg, 27 mg, 26 mg, 25 mg, 24 mg, 23 mg, 22 mg, 21 mg, 20 mg, 19 mg, 18 mg, 17 mg, 16 mg, 15 mg, 14 mg, 13 mg, 12 mg, 11 mg, 10 mg, 9 mg, 8 mg, 7 mg, 6 mg o 5 mg o un volumen inferior a 100 mL,

90 mcL, 80 mcL, 70 mcL, 60 mcL, 50 mcL, 40 mcL, 30 mcL, 29 mg, 28 mg, 27mcL, 26 mcL, 25 mcL, 24 mcL, 23 mcL, 22 mcL, 21 mcL, 20 mcL, 19 mcL, 18 mcL, 17 mcL, 16 mcL, 15 mcL, 14 mcL, 13 mcL, 12 mcL, 11 mcL, 10 mcL, 9 mcL, 8 mcL, 7 mcL, 6 mcL o 5mcL. Normalmente las formas farmacéuticas tienen características bioadhesivas y pueden formar un hidrogel cuando entran en contacto con una solución acuosa.

5 Las formas farmacéuticas tienen normalmente un tiempo de erosión desde 30 segundos hasta un tiempo seleccionado a partir del grupo constituido por 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 y 30 minutos. Las formas farmacéuticas preferidas tienen un tiempo de erosión inferior a 6 minutos y, más preferentemente, inferior a 2 minutos.

10 En general, al menos un 55%, al menos un 60%, al menos un 65%, al menos un 70%, al menos un 75%, al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de la cantidad total de sufentanilo en una forma farmacéutica administrada a la mucosa oral de un sujeto se absorbe mediante la vía oral transmucosa.

15 Las formas farmacéuticas pueden tener esencialmente cualquier forma, cuyos ejemplos incluyen un disco redondo con una cara plana, cóncava o convexa, una forma elipsoide, una forma esférica, un polígono con tres o más bordes y caras planas, cóncavas o convexas. Las formas farmacéuticas pueden ser simétricas o asimétricas y pueden tener características o geometrías que permitan un almacenamiento, manipulación, envasado o administración de la dosis controlados, convenientes y fáciles.

20 El suministro del fármaco oral transmucoso es simple, no invasivo y lo puede llevar a cabo el cuidador o el paciente con una incomodidad mínima. Una forma farmacéutica para el suministro oral transmucoso puede ser sólida o no sólida. En una realización preferida, la forma farmacéutica es un sólido que se transforma en un hidrogel tras el contacto con la saliva. En otra realización preferida, la forma farmacéutica es un sólido que se erosiona sin formar un hidrogel tras el contacto con la saliva.

25 En general, el suministro oral transmucoso de sustancias farmacéuticamente activas se logra utilizando formas farmacéuticas sólidas tales como pastillas o comprimidos, sin embargo, también se pueden utilizar líquidos, aerosoles, geles, gomas, polvos y películas y similares.

Las formas farmacéuticas de un fármaco reivindicadas están diseñadas y adaptadas para suministrar una cantidad sustancial del fármaco a un sujeto mediante la mucosa oral.

30 Las formulaciones para la preparación de las formas farmacéuticas reivindicadas y los métodos para elaborarlas se describen en las solicitudes de los Estados Unidos con N.<sup>os</sup> de serie 11/825.251 y 11/650.227. Una formulación ilustrativa es bioadhesiva y comprende de aproximadamente un 0.004% a aproximadamente un 0.04% de sufentanilo, p. ej., un 0.0005%, 0.001%, 0.002%, 0.003%, 0.004%, 0.006%, 0.008%, 0.01%, 0.012%, 0.014% o 0.016% de sufentanilo. En general, la formulación comprende (a) una mezcla no ordenada de una cantidad farmacéuticamente activa de un fármaco; (b) un material bioadhesivo que hace posible la adhesión a la mucosa oral del sujeto; y (c) ácido esteárico, donde la disolución de una forma farmacéutica que comprende la formulación es independiente del pH, p. ej., en un intervalo de pH de aproximadamente 4 a 8.

35 En Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.<sup>a</sup> edición, 1985 se pueden encontrar numerosos portadores farmacéuticamente aceptables atóxicos adecuados para su uso en formas farmacéuticas orales.

40 Se sobreentenderá que la formulación se convierte en una forma farmacéutica para la administración oral transmucosa a un sujeto utilizando procedimientos empleados de manera habitual por los expertos en la técnica tales como la compresión directa, la granulación húmeda, etc. El proceso para preparar la forma farmacéutica se optimiza para cada formulación con el fin de lograr una uniformidad elevada del contenido de la dosis.

En una estrategia relacionada, la combinación de un opioide, tal como un congénere de fentanilo, y una benzodiazepina se puede administrar por inhalación o sublimación para sedar y proporcionar analgesia a un sujeto durante una operación diagnóstica o terapéutica o antes de la inducción de la anestesia general.

#### 45 **Aplicadores monodosis**

La invención además proporciona dispositivos dispensadores que comprenden la forma farmacéutica sólida pequeña unitaria de la presente invención para el suministro oral transmucoso de una forma farmacéutica de un fármaco a un sujeto para una sedación y analgesia operatorias.

50 La aplicación de un dispositivo dispensador o un aplicador monodosis (SDA) para el suministro oral transmucoso de una forma farmacéutica sólida pequeña unitaria de la forma farmacéutica de la invención para la sedación y analgesia operatorias no se limita a ningún tipo particular de dispositivo o población de pacientes. Como tales, los SDA son útiles para el suministro de fármacos a sujetos pediátricos, adultos y mamíferos no humanos.

El SDA se utiliza para administrar la forma farmacéutica sólida pequeña unitaria de la invención.

5 El SDA se puede proporcionar como un par de fórceps, una jeringa, un palo o barra, una paja, una almohadilla, una cápsula, una taza, una cuchara, una tira, un tubo, un aplicador, un cuentagotas, un parche, una almohadilla adhesiva, una película adhesiva, un nebulizador, un atomizador o cualquier otra forma adecuada para la aplicación de una forma farmacéutica de un fármaco unitaria a la mucosa oral de un sujeto, p. ej., la mucosa oral del espacio sublingual. Como sobreentenderá el experto en la técnica, el diseño del SDA puede variar, siempre que sea eficaz para colocar el comprimido en la ubicación deseada de la membrana mucosa oral, p. ej., en el espacio sublingual, de una manera tal que se conserve la integridad de la forma farmacéutica de un fármaco en el proceso de dispensación. Después de su uso, se desecha el SDA, de modo que se elimina el riesgo de contaminar el dispositivo dispensador del fármaco con la saliva o con otros contaminantes.

10 El SDA puede contener la forma farmacéutica en su interior, puede tener la forma farmacéutica de un fármaco unida o fijada sobre él, puede tener la forma farmacéutica disuelta en él y puede proporcionar un cierre hermético contra la humedad y la luz. El SDA puede ser manejado manualmente por el paciente, profesional sanitario u otro usuario para colocar la forma farmacéutica en la ubicación apropiada para el suministro del fármaco.

15 El aplicador monodosis se utiliza para suministrar la forma farmacéutica sólida pequeña de la invención en la mano, boca, bajo la lengua o en otras ubicaciones apropiadas para necesidades de suministro del fármaco específicas.

En una realización, el aplicador monodosis o dispositivo dispensador del fármaco se utiliza para suministrar una forma farmacéutica a la mucosa oral, p. ej., el espacio sublingual.

20 Las formas farmacéuticas dentro del SDA se mantienen secas antes de ser dispensadas, momento en el cual se dispensa una forma farmacéutica unitaria desde el dispositivo al interior de la boca, p. ej., el espacio sublingual, donde la saliva del paciente humedecerá el comprimido y permitirá la desintegración/erosión del comprimido y la disolución del fármaco. Después del uso, se desecha el SDA.

25 En un aspecto de la invención, se coloca una forma farmacéutica con un volumen pequeño de acuerdo con la presente invención en la cavidad sublingual, preferentemente debajo de la lengua en cualquier lado del frenillo lingual, de modo que se adhiera tras el contacto.

30 En una estrategia, para la administración sublingual, se coloca la forma farmacéutica con un volumen pequeño que se va a administrar debajo de la lengua, al lado del frenillo utilizando fórceps. Como alternativa, se puede administrar una forma farmacéutica con un volumen pequeño colocándola bajo la lengua, al lado del frenillo utilizando una jeringa, un SDA de tipo jeringa, un palo o barra, una paja, un cuentagotas o cualquier otra forma adecuada para la aplicación de una forma farmacéutica de un fármaco unitaria, que incluye, sin carácter limitante, un SDA.

Se pueden proporcionar varios SDA como una serie de SDA individuales unidos mediante el revestimiento o alojados en un dispensador multidosis o unidad de almacenamiento multidosis.

35 En el caso de la sedación y analgesia operatorias, el dispositivo dispensador es normalmente un SDA. En algunos casos, los SDA se almacenan en una unidad de almacenamiento multidosis que se puede denominar aplicador multidosis (MDA, por sus siglas en inglés).

40 La forma farmacéutica se puede proporcionar en un envase constituido por plástico moldeado o un laminado que tiene hendiduras ("blísters") en el cual se coloca una forma farmacéutica, denominado en la presente un "envase alveolado". Una cubierta, normalmente un material laminado o papel de aluminio, se utiliza para cerrar herméticamente la parte moldeada. Un envase alveolado puede tener o no tener partes preformadas o moldeadas y se puede utilizar para envasar un SDA de cualquier tipo.

Las Figs. 1A-B, 2A-C, Figs. 3A-F, Figs. 5A-C, Figs. 6A-B, Figs. 7A-D, Fig. 8C y Figs. 9A-B son representaciones esquemáticas de SDA ilustrativos para su uso en la administración oral transmucosa de una forma farmacéutica de un fármaco.

45 Las Figs. 1A y 1B muestran una realización de un SDA **123** un dispositivo dispensador para suministrar formas farmacéuticas de un fármaco. El dispositivo dispensador que se muestra en la Fig. 1A representa el SDA **123** que está listo para dispensar una forma farmacéutica **67** de un fármaco. En un aspecto de esta realización, un usuario aprieta el SDA **123** que abre el aplicador y se dispensa una forma farmacéutica **67** de un fármaco tal como se muestra en la Fig. **1B**.

50 Las Figs. 2A-C muestran una realización de un SDA **123** que está constituido por un aplicador con forma de tubo **129**, el cual tiene un tapón de cierre **127**, un asa **131** (p. ej., un asa ergonómica) y una forma farmacéutica unitaria **67**. La Fig 2A muestra el SDA **123** en su configuración cerrada, antes del uso. La Fig. 2B muestra el SDA **123** al que se le ha retirado el tapón de cierre **127**, lo que forma una abertura **133**, y listo para utilizar. La Fig 2C muestra el SDA **123** inclinado preparado para dispensar la forma farmacéutica **67** en la mucosa oral, p. ej., en el espacio sublingual.

Las Figs. 3A-F muestran varias realizaciones alternativas del SDA **123**. En todas estas figuras, el cierre **127** del aplicador se ha roto y el aplicador está inclinado preparado para depositar la forma farmacéutica **67** de un fármaco al lado de la membrana mucosa oral en la boca de un sujeto, p. ej., debajo de la lengua en el caso de la colocación de la forma farmacéutica sublingual. La Fig. 3A muestra un aplicador con forma de tubo **129** con un asa **131** ubicada axialmente bajo el tubo **129**. La Fig. 3B muestra un aplicador formado como una pieza termoformada o un envase alveolado **151**, con una capa de cierre de aluminio **135** que se retira de manera que se abra el envase del aplicador **141** antes de colocar la forma farmacéutica **67**. La Fig. 3C muestra un aplicador que es un tubo **129** que se rompe para romper el cierre antes de la colocación de la forma farmacéutica **67**. La Fig. 3D muestra un envase **141** de una forma farmacéutica de tipo tubo de un envase alveolado **151** con un asa **131** de modo que después de que se retire la capa de cierre **135** el envase alveolado **151** se pueda sostener e inclinar para colocar la forma farmacéutica **67** de un fármaco, sobre una membrana mucosa oral. Las Figs. **3E** y **3F** muestran un envasado del tipo envase alveolado **151** con un asa **131** que tiene forma de flor o de animal, respectivamente, para que se utilice en un SDA **123** diseñado para el uso pediátrico. Otras formas para el SDA pueden incluir personajes de dibujos animados, animales, superhéroes u otras formas apropiadas para aplicaciones pediátricas.

La Figura 5A muestra un aplicador rígido plano **123** con una forma farmacéutica **67** adherida a un extremo, por ejemplo, por medio de un material adhesivo digerible que se disuelve rápidamente de modo que cuando el extremo del aplicador con la forma farmacéutica se coloque bajo la lengua, el adhesivo se disuelva, la forma farmacéutica **67** se coloque sobre una membrana mucosa oral, tal como en el espacio sublingual, y el aplicador se pueda retirar. La Fig. 5B muestra un aplicador **123** hecho de un material permeable al agua, impregnado con un fármaco que forma una matriz que es una forma farmacéutica y un material. Cuando el extremo impregnado de este aplicador **123** se coloca debajo en la boca sobre una membrana de una mucosa oral, la humedad de la saliva disuelve el fármaco y lo suministra por vía transmucosa. La Figura 5C muestra formas farmacéuticas peliculares **145** que se disuelven y un envase con formas farmacéuticas que contiene en su interior una pluralidad de formas farmacéuticas peliculares **143** que se disuelven. La forma farmacéutica pelicular que se disuelve **143** se retira del envase **141** y se coloca sobre una membrana de la mucosa oral, p. ej., en el espacio sublingual donde se disuelve y suministra el fármaco por vía transmucosa.

Las Figs. 6A – B proporcionan una ilustración de dos etapas de la utilización de una realización de un SDA **123**. La Figura 6A muestra el aplicador **123** en su configuración antes de su utilización, con dos lengüetas **147** del aplicador, dos perforaciones **149** y un envase alveolado **151** que contiene una forma farmacéutica **67**. Con el fin de administrar la forma farmacéutica **67**, las dos lengüetas **147** del aplicador se doblan hacia abajo por las perforaciones **149**, forman un asa **131** (Fig. 6B) y la capa de cierre **135** se retira para revelar el envase alveolado **151** y permitir que la forma farmacéutica **67** se deposite sobre una membrana de la mucosa oral, p. ej., en el espacio sublingual.

Las Figs. 7A – D son representaciones esquemáticas de ejemplos adicionales de SDA, que incluyen un SDA de tipo pinza o de tijera inversa (7A), donde una forma farmacéutica **67** de un fármaco se mantiene entre los dos laterales **153** del SDA **123** de modo que cuando se libera el elemento de enganche **19**, la forma farmacéutica **67** de un fármaco ya no está sujeta por el SDA y el usuario la puede colocar sobre una membrana de la mucosa oral; un SDA de tipo jeringa (7B) con un canal circular, donde una forma farmacéutica **67** de un fármaco se empuja fuera del extremo del canal cuando un usuario ejerce el empuje **155** sobre el elemento deslizante o brazo móvil **159**; un SDA de tipo de empuje (7C) con un canal rectangular donde una forma farmacéutica **67** se empuja fuera del extremo del canal cuando un usuario ejerce el empuje **155** sobre el elemento deslizante **159**; o un SDA de tipo deslizante (7D) donde una forma farmacéutica **67** de un fármaco se mantiene en una cavidad **161** y donde se puede acceder a la forma farmacéutica **67** de un fármaco cuando un usuario ejerce una tracción **157** sobre un elemento deslizante **159**.

En otra realización, un dispositivo que dispensa un fármaco de la invención puede contener varios SDA, en un cartucho o envasados individualmente, y puede dispensar un SDA unitario que contiene una forma farmacéutica unitaria de un fármaco para su utilización por parte del paciente, profesional sanitario o usuario. El dispositivo que dispensa el fármaco puede dispensar SDA unitarios de la misma manera y con las mismas características que serían convenientes para dispensar formas farmacéuticas unitarias de un fármaco descritas en la invención. Remítase, p. ej., a la Fig. 4 que es una representación esquemática de un aplicador multidosis **137** ilustrativo para suministrar formas farmacéuticas **67** de un fármaco para dispensar, cada una envasada individualmente en un SDA **123**.

Las Figs. 8A – D proporcionan una representación esquemática de un aplicador multidosis (MDA) **137** o un recipiente para almacenar varios SDA **123** antes de su utilización (8A); donde, en la realización ejemplificada, existe una ranura en la tapa superior del MDA **137** para retirar los SDA individuales **123** (8B); de modo que cada SDA individual **123** comprende una forma farmacéutica **67** de un fármaco (8C); y el SDA **123** facilita la colocación de la forma farmacéutica **67** de un fármaco bajo la lengua en el espacio sublingual (8D).

La Fig. 9A es una representación esquemática de una realización de un SDA para el suministro de una forma farmacéutica oral transmucosa a un sujeto. El SDA se proporciona en un envase a prueba de niños como un SDA individual o alojado en un envase dispensador múltiple (es decir, un MDA). El SDA tiene un elemento de bloqueo con pestaña **167** que actúa como elemento de cierre y que se debe retirar antes de que el comprimido se pueda

inyectar desde el SDA, así como también un botón de empuje **163**, que el usuario empuja para expulsar un comprimido en la boca del sujeto sobre una membrana de la mucosa, p. ej., adyacente al frenillo en el espacio sublingual. El SDA se puede desmontar y tiene una carcasa de tipo almeja inferior **169** y una carcasa de tipo almeja superior **171**. El SDA tiene también un recubrimiento **29** y una válvula **33**, que sirven para proteger el comprimido de la entrada de saliva cuando se inserta el SDA en la boca de un sujeto. La Fig. 9B es una vista despiezada de una representación esquemática del SDA que se muestra en la Fig. 9A, donde la carcasa de tipo almeja inferior **169** y la carcasa de tipo almeja superior **171** se separan y que ilustra el elemento de empuje **165** y una forma farmacéutica **67**, así como también la ubicación relativa de la forma farmacéutica **67**, la válvula **33** y el recubrimiento **29**.

### **Utilidad**

10 El suministro del fármaco oral transmucoso proporciona un medio simple y no invasivo para administrar una forma farmacéutica unitaria de un fármaco con el fin de lograr la sedación y la analgesia. Para ciertos fármacos, tales como aquellos con una biodisponibilidad deficiente en el tubo GI, y en situaciones en las que el paciente no puede ingerir medicación oral, tales como antes de la anestesia, el suministro oral transmucoso proporciona una ventaja significativa respecto a los métodos tradicionales de administración oral, donde se deglute el fármaco.

15 Las formas farmacéuticas orales transmucosas descritas en la presente son útiles para el suministro de sufentanilo combinado con triazolam para la sedación y analgesia operatorias. Las formas farmacéuticas orales transmucosas con un volumen pequeño descritas en la presente proporcionan una  $AUC_{0-última}$  relativa elevada, una variabilidad baja en el  $T_{máx}$ , una variabilidad baja en la  $C_{máx}$  y una variabilidad baja en la AUC. El efecto sedante de las combinaciones de fármacos descritas en la presente puede ser el resultado de un efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico y/o puede deberse a los diferentes momentos de inicio y de finalización de los componentes de tipo opioide y benzodiazepina de la combinación.

20 Aunque las benzodiazepinas tales como el triazolam y midazolam se han utilizado para la sedación operatoria, los estudios han mostrado que a menudo se produce una amnesia residual transitoria cuando se administran dosis orales de benzodiazepinas por encima de 250 mcg. Aunque el triazolam es una benzodiazepina de acción breve, aún así puede causar una alteración residual al día siguiente, con efectos de "resaca" tales como somnolencia y funciones cognitivas y psicomotoras alteradas, donde cualquiera de estas puede afectar negativamente la capacidad de los usuarios de conducir de manera segura, etc. (Vermeeren A., 2004, *CNS Drugs*. 18 (5): 297-328). También se ha mostrado que las benzodiazepinas tales como el triazolam provocan un grado mayor de sedación y una alteración mayor de la función psicomotora en personas ancianas sanas que en personas jóvenes que reciben la misma dosis (Greenblatt *et al.*, 1991). Por lo tanto, es importante minimizar la dosis de este agente, por ejemplo, añadiendo otro agente tal como sufentanilo, que pueda potenciar las propiedades sedantes del triazolam.

30 Los resultados descritos en la presente muestran que el suministro oral transmucoso del sufentanilo combinado con triazolam fue eficaz para sedar sujetos despiertos y en alerta en un ensayo clínico con seres humanos. La magnitud de la sedación medida mediante la AUC total de la calificación de la sedación RASS fue mayor para el sufentanilo combinado con triazolam que para la dosis equivalente de sufentanilo solo. Por lo tanto, el sufentanilo combinado con triazolam produjo un grado mayor de sedación que el sufentanilo solo, sin embargo no se prolongó la duración de la analgesia, que fue de aproximadamente 4 horas para ambos tratamientos.

35 Las combinaciones de fármacos reivindicadas son particularmente útiles en aplicaciones pediátricas ya que la naturaleza cómoda y segura de la forma farmacéutica permitirá que los niños pequeños acepten fácilmente este modo de terapia y se suministrará de manera fiable el fármaco por vía transmucosa. Los ejemplos específicos incluyen, sin carácter limitante, la sedación y analgesia asociadas con una operación médica o dental o en una situación de emergencia, en particular, cuando no se dispone de un acceso IV o este es inconveniente, cuando un niño es NPO (siglas en inglés de "no se permite la ingesta oral") o cuando se requiere un inicio rápido del efecto del fármaco.

40 Las formas farmacéuticas de la invención se pueden utilizar además en aplicaciones veterinarias.

45 Todas las publicaciones mencionadas en la presente se referencian con el objetivo de describir y divulgar las composiciones y metodologías que se describen en las publicaciones que se pueden utilizar en relación con la invención descrita en la presente. Las publicaciones discutidas en la presente se proporcionan únicamente por su divulgación anterior a la fecha de presentación de esta solicitud. Nada en la presente se debe interpretar como una admisión de que la invención no tiene derecho a preceder tal divulgación en virtud de su invención anterior.

50 Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar la invención y no se pretende que limiten ningún aspecto de la invención tal y como se ha expuesto anteriormente o, posteriormente, en las reivindicaciones.

### **EJEMPLOS**

#### **EJEMPLO 1. Estudio clínico de fase 1 del sufentanilo sublingual**

5 Se evaluaron previamente dos formulaciones de sufentanilo sublingual diferentes en un ensayo clínico de fase 1, que incluían una forma de erosión más lenta (tiempo de erosión de aproximadamente 15-25 minutos) y una forma de erosión más rápida (tiempo de erosión de aproximadamente 6-12 minutos). Los pacientes se bloquearon con un antagonista del receptor opioideo  $\mu$ , naltrexona (50 mg por vía oral dos veces al día). En un estudio detallado en la solicitud de los EE. UU. con N.º de serie 11/985.162, se analizaron y tabularon las concentraciones plasmáticas de sufentanilo respecto al tiempo. Se evaluó la concentración máxima de sufentanilo en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ), tiempo para alcanzar la  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ), área bajo la curva ( $AUC_{inf}$ ), F y  $t_{1/2}$  terminal que incluyen  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$  y  $t_{1/2}$  para cada grupo de dosis. Los resultados relevantes se resumen posteriormente en las Tablas 1A y 1B.

10 **EJEMPLO 1A:** Todos los sujetos recibieron una infusión IV de 5 mcg de sufentanilo durante 10 minutos. Después de un periodo de reposo farmacológico de 1 día, cada sujeto recibió a continuación una administración sublingual única de una forma farmacéutica (que comprendía un formulación de erosión lenta) que contenía 2.5 mcg de sufentanilo. En los dos días de estudio posteriores, se escaló la dosis y cada sujeto recibió una forma farmacéutica (que comprendía una formulación de erosión lenta) que contenía 5 y 10 mcg de sufentanilo.

15 **EJEMPLO 1B:** Todos los sujetos recibieron cuatro dosis sublinguales repetidas de una forma farmacéutica (que comprendía una formulación de erosión lenta) que contenía 5 mcg de sufentanilo administrado a intervalos de 10 minutos.

20 La Tabla 1A proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos que incluyen la  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{inf}$ , F y  $T_{1/2}$ . La  $C_{m\acute{a}x}$  tras múltiples administraciones sublinguales de la dosis fue de 46.36 pg/mL. La  $AUC_{inf}$  media se incrementó con múltiples administraciones sublinguales de la dosis de sufentanilo y, en general, fue proporcional a la dosis cuando se comparó con una administración sublingual única.

**Tabla 1A. Resumen de los parámetros farmacocinéticos de sufentanilo**

Parámetro		5 mcg IV	2.5 mcg	5 mcg	10 mcg	4x5 mcg
$C_{m\acute{a}x}$	(pg/mL)	81.3 ± 28.1	6.8 ± 2.1	10.9 ± 3.5	27.5 ± 7.7	46.4 ± 12.4
$T_{m\acute{a}x}$	(h)	0.16 ± 0.03	0.73 ± 0.13	0.77 ± 0.29	0.68 ± 0.22	1.16 ± 0.23
$AUC_{inf}$	(h*pg/mL)	38.4 ± 8.5	18.0 ± 4.5	27.4 ± 9.1	71.2 ± 20.7	146.5 ± 39.1
$t_{1/2}$	(h)	1.66 ± 0.72	1.71 ± 0.51	1.56 ± 0.57	1.97 ± 0.85	3.29 ± 1.10
F	(%)	-	95.3 ± 19.1*	74.5 ± 26.3*	95.5 ± 29.2*	97.2 ± 21.2*

\* % de F calculado utilizando la AUC de 5 mcg IV

25 **EJEMPLO 1C:** Se administró a los sujetos una infusión IV de 5 mcg de sufentanilo durante 10 minutos, una administración sublingual única de una forma farmacéutica que contenía 10 mcg de sufentanilo (formulación de erosión más rápida) y cuatro dosis sublinguales repetidas de una forma farmacéutica que contenía 10 mcg de sufentanilo (formulación de erosión más rápida) administradas a intervalos de 20 minutos.

**EJEMPLO 1D:** Se administró a los sujetos una infusión IV de 50 mcg de sufentanilo durante 20 minutos y una administración sublingual única de una forma farmacéutica que contenía 80 mcg de sufentanilo (formulación de erosión más rápida).

30 La Tabla 1B proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos que incluyen la  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{inf}$ , F y  $t_{1/2}$ .

**Tabla 1B. Resumen de los parámetros farmacocinéticos de sufentanilo**

Parámetro		5 mcg IV	10 mcg	4x10 mcg	80 mcg	50 mcg IV
$C_{m\acute{a}x}$	(pg/mL)	63.9 ± 28.2	16.5 ± 6.8	78.7 ± 20.1	127.2 ± 42.3	561.1 ± 277.7
$T_{m\acute{a}x}$	(h)	0.17 ± 0.0	0.84 ± 0.35	1.41 ± 0.25	0.89 ± 0.35	0.34 ± 0.11
$AUC_{inf}$	(h*pg/mL)	39.4 ± 9.6	44.9 ± 24.6	253.4 ± 70.1	382.1 ± 88.2	528.0 ± 134.4
$t_{1/2}$	(h)	1.72 ± 0.47	1.67 ± 0.67	3.54 ± 1.02	4.23 ± 0.90	3.69 ± 0.78
F	(%)	-	60.9 ± 27.7*	87.8 ± 22.2*	70.1 ± 20.1*	-

\* % de F calculado utilizando la AUC de 5 mcg IV

**EJEMPLO 2. Estudio clínico de fase 1 de sufentanilo y triazolam sublinguales para la sedación y analgesia**

**operatorias**

Se evaluó la farmacocinética y farmacodinámica de sufentanilo y/o triazolam administrados mediante la vía sublingual utilizando un comprimido de 3 concentraciones diferentes en un ensayo clínico de fase 1. El diseño experimental es un diseño aleatorio de 2 cohortes, con 5 grupos cruzados, abierto en los días 1 y 2, con enmascaramiento doble en los días 3-5, monodosis, en ayunas. En el estudio participaron 24 sujetos masculinos y femeninos no fumadores, sanos y normales, divididos en 2 cohortes tal y como se señala a continuación: Cohorte 1: 12 sujetos masculinos y femeninos en el intervalo de edad de 18 a 60 años y Cohorte 2: 12 sujetos masculinos y femeninos en el intervalo de edad de 61 a 80 años.

El estudio se basó en un periodo de estudio de 7 días para cada sujeto y cada cohorte recibió: Día 1: Halcion® (triazolam), comprimidos de 125 mcg por vía oral; Día 2: 5 mcg de sufentanilo IV (infusión lenta). La cohorte 1 también recibió un comprimido sublingual que contenía 10 mcg de sufentanilo y 200 mcg de triazolam, 15 mcg de sufentanilo y 200 mcg de triazolam o 10 mcg de sufentanilo solo en los días 3-5 en un diseño aleatorio, con enmascaramiento. La cohorte 2 también recibió un comprimido sublingual que contenía 10 mcg de sufentanilo y 200 mcg de triazolam, 10 mcg de sufentanilo y 100 mcg de triazolam o 10 mcg de sufentanilo solo en los días 3-5 en un diseño aleatorio, con enmascaramiento. En la Tabla 2 se muestran las composiciones fraccionarias (%) de la formulación para cada forma farmacéutica/comprimido de sufentanilo y triazolam.

**Tabla 2: Composición fraccionaria por comprimido de sufentanilo/triazolam**

<b>Ingrediente</b>	<b>10 mcg de sufentanilo/100 mcg de triazolam (% p/p)</b>	<b>10 mcg de sufentanilo/200 mcg de triazolam (% p/p)</b>	<b>15 mcg de sufentanilo/200 mcg de triazolam (% p/p)</b>
Citrato de sufentanilo, USP	0.256	0.256	0.385
Triazolam, (conforme a USP)	1.709	3.419	3.419
Manitol, EP/USP/JP	68.784	67.075	66.947
Fosfato dicálcico dihidratado, USP/FCC/EP	20.000	20.000	20.000
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel) K4M calidad superior CR, EP	3.000	3.000	3.000
Ácido esteárico, NF/EP/BP/JP	5.000	5.000	5.000
Estearato de magnesio, NF	1.000	1.000	1.000
Hidroxitolueno butilado, USP	0.250	0.250	0.250
<b>Total</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

En la Tabla 3 se muestra la composición másica (en mg) por comprimido para cada una de las concentraciones de los comprimidos de sufentanilo y triazolam.

**Tabla 3: Composición másica (en mg) por comprimido para cada una de las concentraciones de los comprimidos de sufentanilo/triazolam.**

<b>Ingrediente</b>	<b>10 mcg de sufentanilo/100 mcg de triazolam (mg/comprimido)</b>	<b>10 mcg de sufentanilo/200 mcg de triazolam (mg/comprimido)</b>	<b>15 mcg de sufentanilo/200 mcg de triazolam (mg/comprimido)</b>
Citrato de sufentanilo, USP	0.015	0.015	0.0225
Triazolam (conforme a USP)	0.1000	0.2000	0.200
Manitol, EP/USP/JP	4.024	3.924	3.916
Fosfato dicálcico dihidratado, USP/FCC/EP	1.170	1.170	1.170
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel) K4M calidad superior CR, EP	0.176	0.176	0.176
Ácido esteárico, NF/EP/BP/JP	0.293	0.293	0.293

<b>Ingrediente</b>	<b>10 mcg de sufentanilo/100 mcg de triazolam (mg/comprimido)</b>	<b>10 mcg de sufentanilo/200 mcg de triazolam (mg/comprimido)</b>	<b>15 mcg de sufentanilo/200 mcg de triazolam (mg/comprimido)</b>
Estearato de magnesio, NF	0.059	0.059	0.059
Hidroxitolueno butilado, USP	0.0146	0.0146	0.0146
<b>Total (mg)</b>	<b>5.85</b>	<b>5.85</b>	<b>5.85</b>

En la Tabla 4 se muestran las composiciones fraccionaria (%) y másica (mg) de los comprimidos de sufentanilo con una concentración de 10 mcg.

**Tabla 4. Composición fraccionaria y másica de los comprimidos de sufentanilo de 10 mcg.**

<b>Ingrediente</b>	<b>10 mcg de sufentanilo (% p/p)</b>	<b>10 mcg de sufentanilo (mg/comprimido)</b>
Citrato de sufentanilo, USP	0.256	0.015
Manitol, EP/USP/JP	74.9	4.122
Fosfato dicálcico dihidratado, USP/FCC/EP	20.000	1.170
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel) K4M calidad superior CR, EP	3.000	0.176
Ácido esteárico, NF/EP/BP/JP	5.000	0.293
Estearato de magnesio, NF	1.000	0.059
Hidroxitolueno butilado, USP	0.250	0.0146
<b>Total</b>	<b>100.00</b>	<b>5.85</b>

5

Se extrajeron una serie de muestras de sangre durante el estudio según ejemplifica la siguiente programación: en los días 1-5: se extrajo una muestra antes de la administración de la dosis y aproximadamente a los 5, 10, 15, 20, 40, 60, 90, 120, 160, 240, 320, 480 y 640 minutos tras la administración de la dosis.

10 Se calcularon los parámetros farmacocinéticos (PK), incluidos los siguientes, para el sufentanilo y triazolam:  $AUC_{0-última}$ ,  $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$ ,  $t_{1/2}$  y la  $AUC_{0-última}$  relativa.

15 El análisis del sufentanilo y triazolam se llevó a cabo según el siguiente método. El sufentanilo, triazolam y los patrones internos de fentanilo y triazolam-D4 se extrajeron de 0.2 mL de plasma humano en un medio orgánico mediante extracción en fase sólida y se reconstituyeron en 200 mL de solución de reconstitución. Se inyectó una alícuota en un sistema de cromatografía líquida de alta resolución, se detectó utilizando un espectrómetro de masas en tándem Quantum TSQ y se cuantificó utilizando un método de relación de picos. Los análisis de sufentanilo y triazolam los llevaron a cabo Biovail Contract Research.

20 Los parámetros farmacodinámicos (PD) se evaluaron utilizando calificaciones de la sedación de +4 a -5 para RASS, y de 0 a 10 para la Escala de Calificación Numérica (NRS). La calificación RASS y la calificación NRS se determinaron y registraron para cada paciente en varios puntos temporales tras cada dosis. La RASS se utiliza como una evaluación sustancialmente objetiva para la sedación e incluye una escala desde -5 (imposible de despertar) hasta +4 (combativo) e incluye un procedimiento para evaluar y asignar la calificación de sedación a un paciente. La Escala de Calificación Numérica (NRS) hace posible la evaluación por parte del propio sujeto de la sedación utilizando un NRS de 11 puntos, donde se preguntó a los pacientes su nivel de sedación en una escala de 0 a 10, donde 0 = sentirse despierto y alerta y 10 = dormido.

25 Durante este estudio no se produjeron eventos adversos relacionados con la náusea/vómitos ni sedación respiratoria para ningún sujeto con ninguna dosis de la medicación del estudio.

En la Tabla 5 se muestran los resultados de un análisis del inicio de la sedación RASS (horas) en sujetos que tenían menos de 61 años de edad.

**Tabla 5. Análisis del inicio de la sedación RASS (horas) en sujetos que tenían menos de 61 años de edad**

<b>N</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>9</b>
	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 15/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg
<b>Media</b>	0.841	0.584	0.964
<b>(DE)</b>	0.69	0.352	0.908

En la Tabla 6 se muestran los resultados de un análisis de la AUC total de la sedación RASS en sujetos que tenían menos de 61 años de edad.

**Tabla 6. Análisis de la AUC<sub>total</sub> de la sedación RASS: Sujetos que tenían menos de 61 años de edad**

<b>N</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>9</b>
	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 15/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg
<b>RASS Media</b>	7.537	8.116	4.259
<b>RASS (DE)</b>	3.939	4.435	3.252

5

En la Tabla 7 se muestran los resultados de un análisis de la duración total de la sedación RASS en sujetos que tenían menos de 61 años de edad.

**Tabla 7. Análisis de la AUC de la duración total de la sedación RASS: Sujetos que tenían menos de 61 años de edad**

<b>N</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>9</b>
	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 15/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg
<b>RASS Media</b>	4.048	3.972	2.843
<b>RASS (DE)</b>	1.486	1.839	2.388

10

En la Tabla 8 se muestran los resultados de un análisis del inicio de la sedación RASS (horas) en sujetos que tenían al menos 61 años de edad.

**Tabla 8. Análisis del inicio de la sedación RASS (horas): Sujetos que tenían al menos 61 años de edad**

<b>N</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg	Sufentanilo 10/ Triazolam 100 (mcg)
<b>Media</b>	0.446	0.436	0.343
<b>(DE)</b>	0.34	0.129	0.167

15 En la Tabla 9 se muestran los resultados de un análisis de la AUC total de la sedación RASS con al menos 61 años de edad.

**Tabla 9. Análisis de la AUC<sub>total</sub> de la evaluación de la sedación RASS: Sujetos que tenían al menos 61 años de edad**

<b>N</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>12</b>
	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg	Sufentanilo 10/ Triazolam 100 (mcg)
<b>RASS Media</b>	9.732	5.203	6.724
<b>RASS (DE)</b>	8.501	4.651	4.866

20 En la Tabla 10 se muestran los resultados de un análisis de la duración total de la sedación RASS en sujetos que tenían al menos 61 años de edad.

**Tabla 10. Análisis de la AUC de la duración total de la sedación RASS: Sujetos que tenían al menos 61 años de edad**

N	12	12	12
	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg	Sufentanilo 10/ Triazolam 100 (mcg)
<b>RASS Media</b>	4.388	4.618	5.548
<b>RASS (DE)</b>	3.533	3.601	3.293

En la Tabla 11 se muestran los resultados del análisis farmacocinético para el sufentanilo en sujetos que tenían menos de 61 años de edad.

5 **Tabla 11. Resumen de los parámetros farmacocinéticos del sufentanilo en sujetos que tenían menos de 61 años de edad**

Parámetro		Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 15/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg
C <sub>máx</sub>	(pg/mL)	21.64 +/- 6.59	33.00 +/- 15.17	20.0 +/- 5.87
T <sub>máx</sub>	(h)	0.94 +/- 0.39	0.82 +/- 0.17	0.74 +/- 0.28
AUC <sub>0-última</sub>	(h*pg/mL)	43.30 +/- 19.36	75.88 +/- 41.35	35.68 +/- 10.60
t <sub>1/2</sub>	(h)	4.65 +/- 3.40	2.64 +/- 0.78	3.37 +/- 1.60
AUC <sub>0-última</sub> relativa	(%)	95%	101%	84%

Datos presentados como media +/- DE.  
Los valores de la AUC<sub>0-última</sub> relativa se obtuvieron normalizando las dosis respecto al comparador de sufentanilo IV de 5 mcg.

En la Tabla 12 se muestran los resultados del análisis farmacocinético del triazolam en sujetos que tenían menos de 61 años de edad.

10 **Tabla 12. Resumen de los parámetros farmacocinéticos del triazolam en sujetos que tenían menos de 61 años de edad**

Parámetro		Triazolam 125 mcg	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 15/ Triazolam 200 (mcg)
C <sub>máx</sub>	(pg/mL)	1224.8 +/- 385.0	1528.9 +/- 520.6	1553.5 +/- 448.0
T <sub>máx</sub>	(h)	0.94 +/- 0.46	2.54 +/- 1.43	1.86 +/- 0.99
AUC <sub>0-última</sub>	(h*pg/mL)	5151.9 +/- 2364.7	9451.1 +/- 3721.4	9501.8 +/- 3639.3
t <sub>1/2</sub>	(h)	3.10 +/- 1.27	3.46 +/- 1.03	4.08 +/- 2.45
AUC <sub>0-última</sub> relativa	(%)	NA	120%	121%

Data presentados como media +/- DE  
Los valores de la AUC<sub>0-última</sub> relativa se obtuvieron normalizando las dosis respecto al comparador de triazolam oral de 125 mcg.

En la Tabla 13 se muestran los resultados del análisis farmacocinético del sufentanilo en sujetos que tenían al menos 61 años de edad.

15 **Tabla 13. Resumen de los parámetros farmacocinéticos del sufentanilo en sujetos que tenían al menos 61 años de edad**

Parámetro		Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg	Sufentanilo 10/ Triazolam 100 (mcg)
C <sub>máx</sub>	(pg/mL)	21.83 +/- 11.50	24.83 +/- 16.33	25.33 +/- 6.49
T <sub>máx</sub>	(h)	1.00 +/- 0.29	0.88 +/- 0.48	0.75 +/- 0.21
AUC <sub>0-última</sub>	(h*pg/mL)	53.65 +/- 49.04	47.65 +/- 26.84	52.26 +/- 17.69

Parámetro		Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg	Sufentanilo 10/ Triazolam 100 (mcg)
t <sub>1/2</sub>	(h)	5.32 +/- 5.20	5.02 +/- 6.32	3.65 +/- 2.44
AUC <sub>0-última</sub> relativa	(%)	107%	87%	108%

Datos presentados como media +/- DE  
 Los valores de la AUC<sub>0-última</sub> relativa se obtuvieron normalizando las dosis respecto al comparador de sufentanilo IV de 5 mcg.

En la Tabla 14 se muestran los resultados del análisis farmacocinético del triazolam en sujetos que tenían al menos 61 años de edad.

**Tabla 14. Resumen de los parámetros farmacocinéticos del triazolam en sujetos que tenían al menos 61 años de edad**

5

Parámetro		Triazolam 125 mcg	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10/ Triazolam 100 (mcg)
C <sub>máx</sub>	(pg/mL)	1139.8 +/- 490.3	1599.7 +/- 554.3	947.2 +/- 351.6
T <sub>máx</sub>	(h)	0.97 +/- 0.45	2.53 +/- 1.19	2.22 +/- 1.45
AUC <sub>0-última</sub>	(h*pg/mL)	5437.2 +/- 3441.5	10867.1 +/- 5566.5	6007.2 +/- 3372.3
t <sub>1/2</sub>	(h)	3.46 +/- 1.23	4.66 +/- 2.21	4.45 +/- 1.79
AUC <sub>0-última</sub> relativa	(%)	NA	132%	140%

Datos presentados como media +/- DE  
 Los valores de la AUC<sub>0-última</sub> relativa se obtuvieron normalizando las dosis respecto al comparador de triazolam oral de 125 mcg.

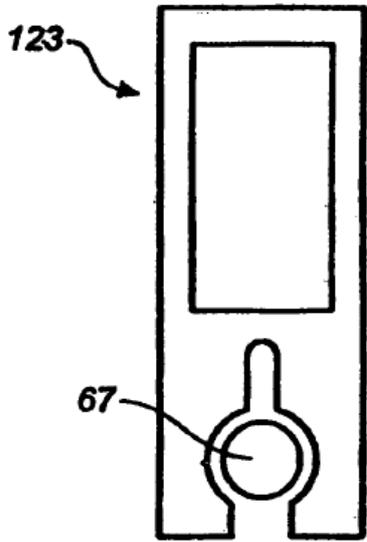
10

Aunque la parte precedente se ha descrito con cierto detalle a modo de ejemplo e ilustración a efectos de claridad y comprensión, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden practicar ciertos cambios y modificaciones. Se han logrado varios aspectos de la invención mediante una serie de experimentos, algunos de los cuales se describen mediante los ejemplos posteriores no limitantes. Por lo tanto, la descripción y ejemplos no deben considerarse limitantes del alcance de la invención, que está delimitada por la descripción adjunta de las realizaciones ilustrativas.

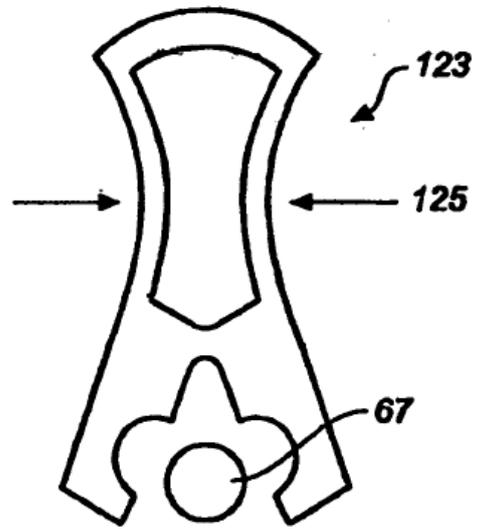
15

**REIVINDICACIONES**

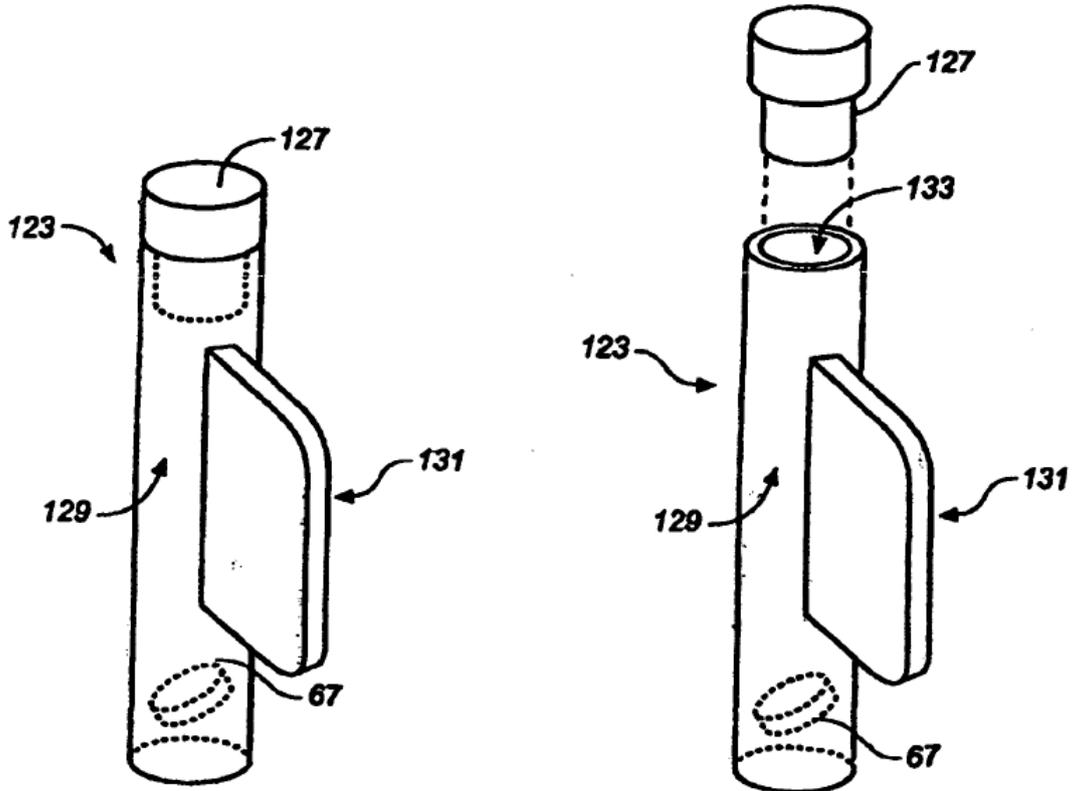
1. Una forma farmacéutica sólida unitaria de volumen pequeño para su uso en la sedación y analgesia operatorias:
- 5                   que comprende la combinación de entre 5 microgramos ( $\mu\text{g}$ , mcg) y 50  $\mu\text{g}$  (mcg) de sufentanilo y entre 100  $\mu\text{g}$  (mcg) y 500  $\mu\text{g}$  (mcg) de triazolam, donde dicha forma farmacéutica sólida es bioadhesiva y está adaptada para adherirse a la mucosa oral hasta que se haya suministrado por administración oral transmucosa todo el fármaco, o su mayor parte, durante el periodo de suministro del fármaco, donde dicha forma farmacéutica sólida tiene un volumen inferior a 100  $\mu\text{L}$  (mL) y una masa inferior a 100 mg.
- 10
2. La forma farmacéutica sólida para su uso en la sedación y analgesia operatorias de acuerdo con la Reivindicación 1, donde dicha forma farmacéutica tiene una masa seleccionada a partir del grupo constituido por cantidades inferiores a 90 mg, 80 mg, 70 mg, 60 mg, 50 mg, 40 mg, 30 mg, 29 mg, 28 mg, 27 mg, 26 mg, 25 mg, 24 mg, 23 mg, 22 mg, 21 mg, 20 mg, 19 mg, 18 mg, 17 mg, 16 mg, 15 mg, 14 mg, 13 mg, 12 mg, 11 mg, 10 mg, 9 mg, 8 mg, 7 mg, 6 mg y 5 mg.
- 15
3. La forma farmacéutica de un fármaco para su uso en la sedación y analgesia operatorias de acuerdo con la Reivindicación 1, donde dicha administración oral transmucosa es una administración sublingual.
4. La forma farmacéutica sólida para su uso en la sedación y analgesia operatorias de acuerdo con la Reivindicación 1, donde tras la administración a dicho sujeto, el inicio de la sedación ocurre en menos de una hora.
- 20
5. La forma farmacéutica sólida para su uso en la sedación y analgesia operatorias de acuerdo con la Reivindicación 1, donde tras la administración la duración de la sedación es de 4 horas o menos.
6. Un aplicador monodosis (SDA) para su uso en la sedación y analgesia operatorias, que comprende una forma farmacéutica de acuerdo con cualquiera de la Reivindicación 1.



**FIG. 1A**

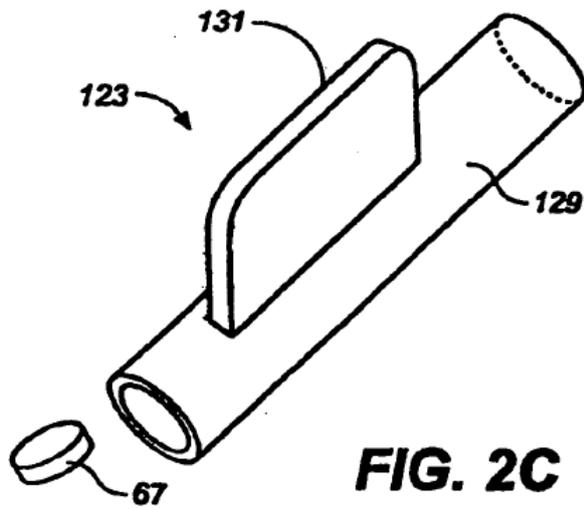


**FIG. 1B**

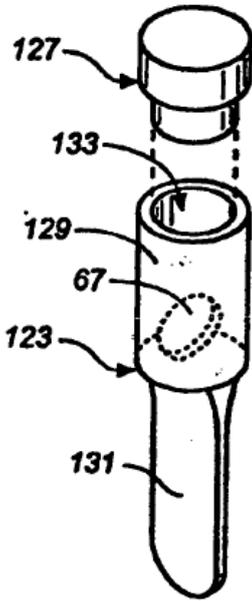


**FIG. 2A**

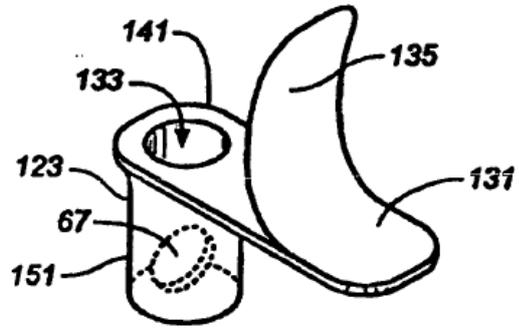
**FIG. 2B**



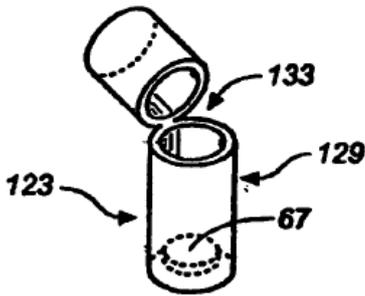
**FIG. 2C**



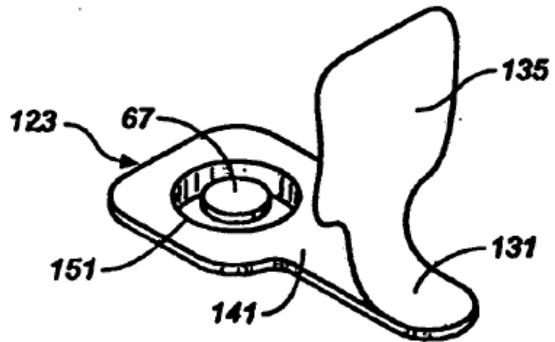
**FIG. 3A**



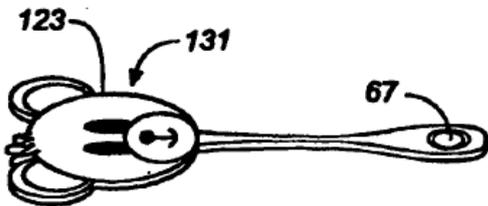
**FIG. 3B**



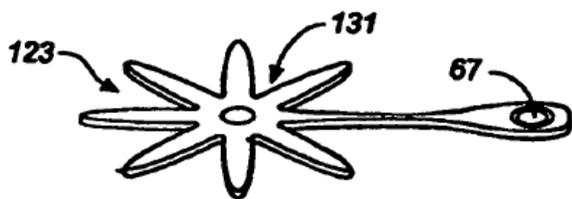
**FIG. 3C**



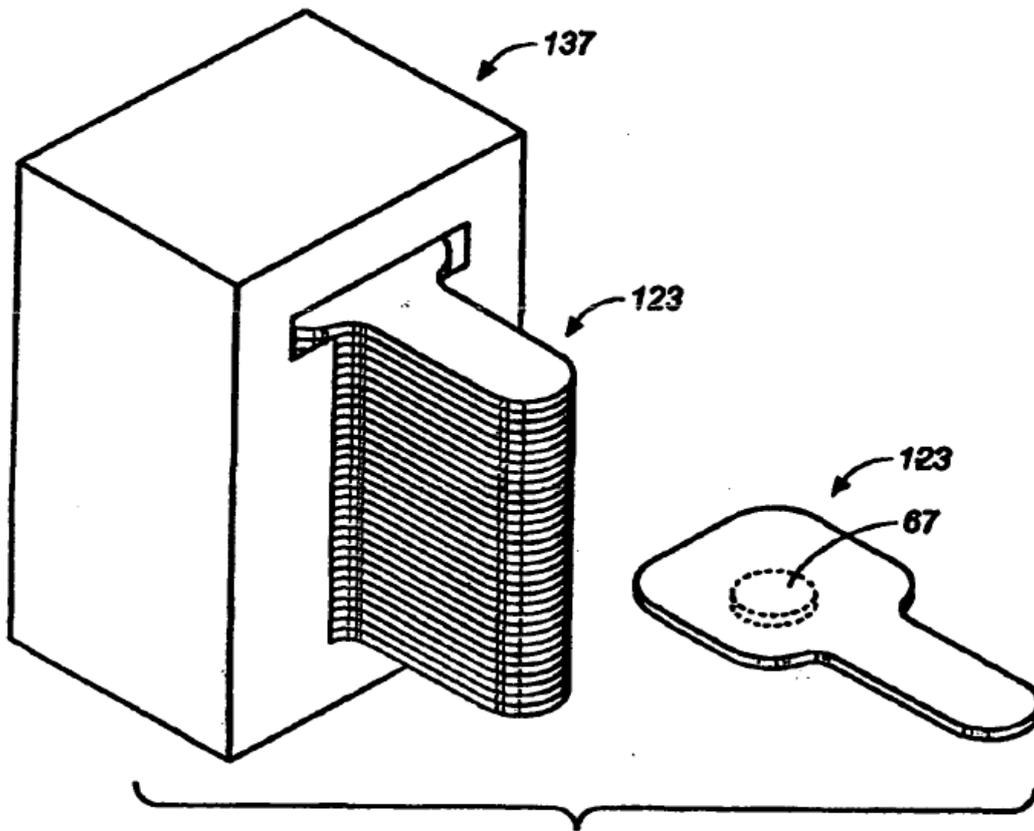
**FIG. 3D**



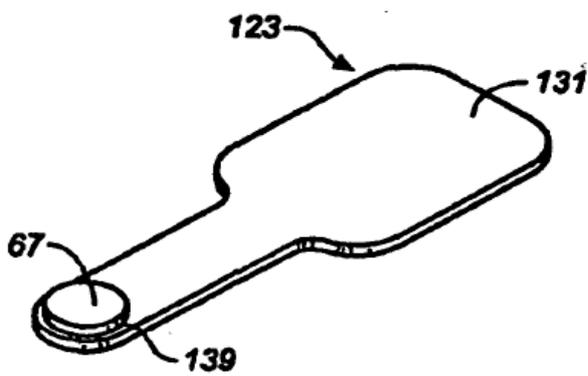
**FIG. 3E**



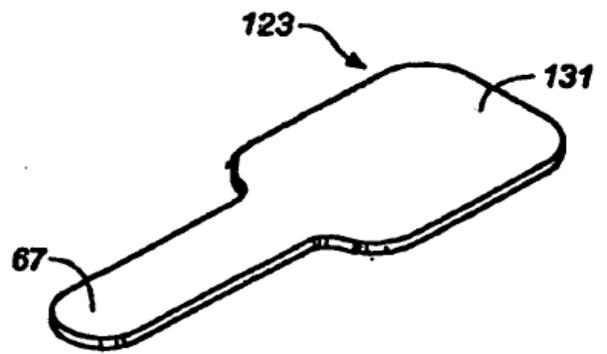
**FIG. 3F**



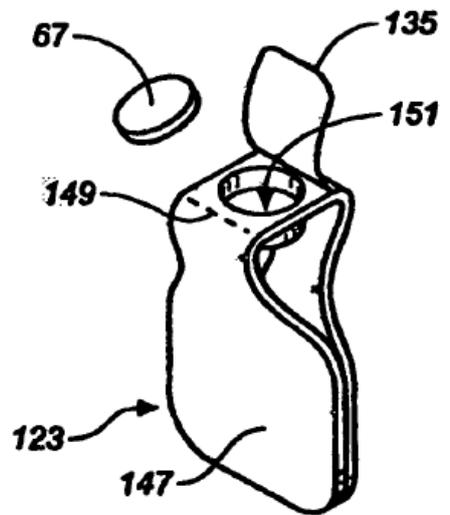
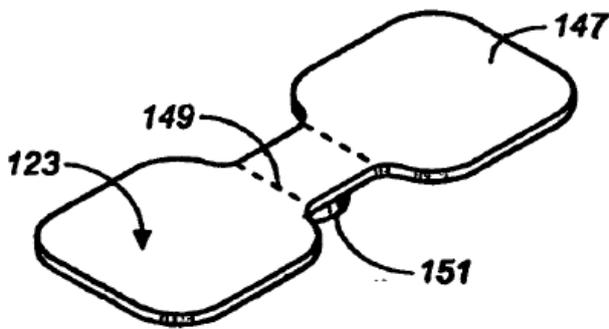
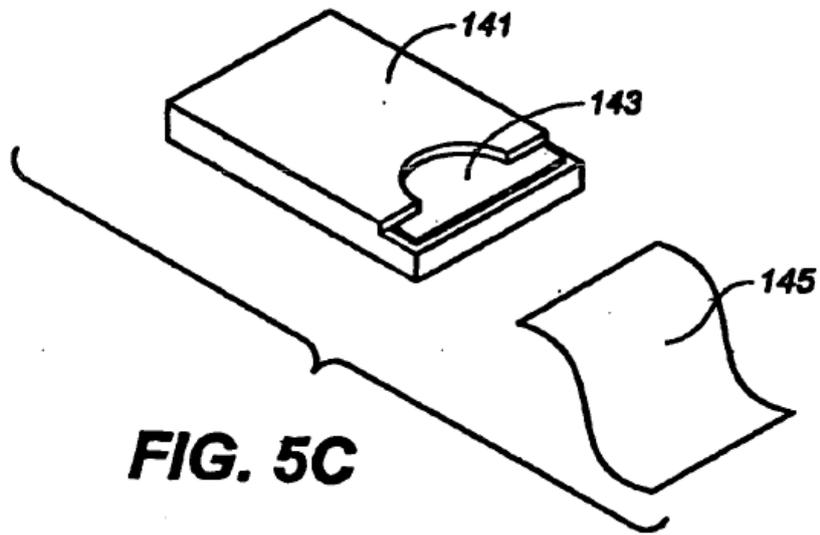
**FIG. 4**



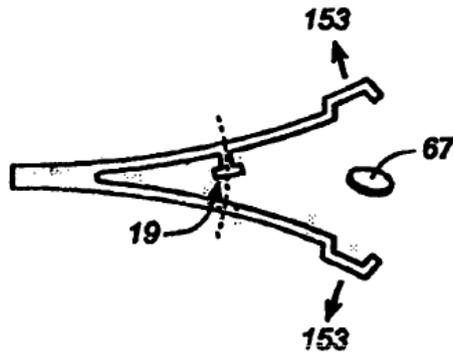
**FIG. 5A**



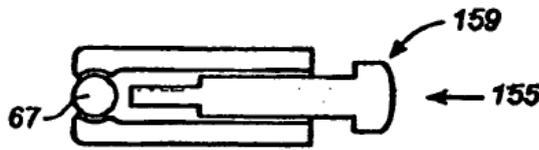
**FIG. 5B**



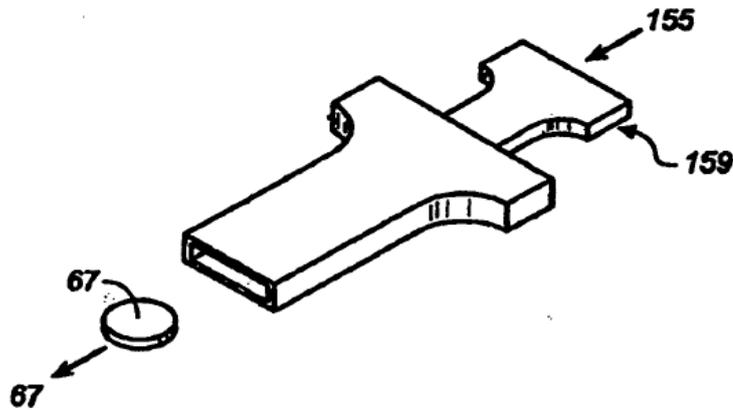
**FIG. 7A**



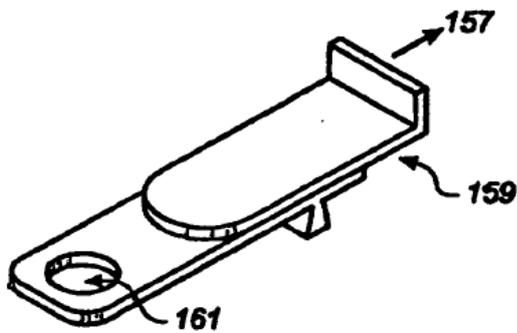
**FIG. 7B**

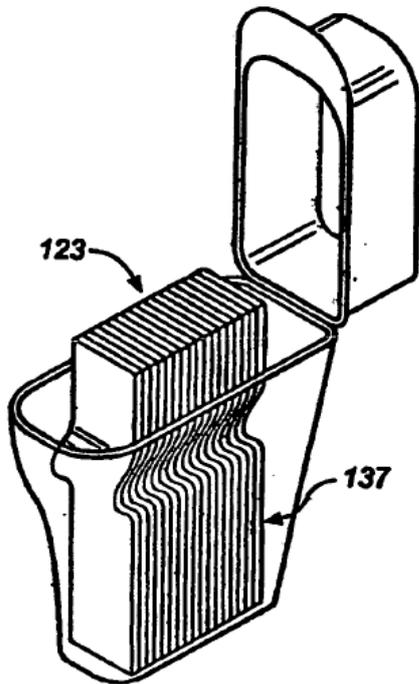


**FIG. 7C**

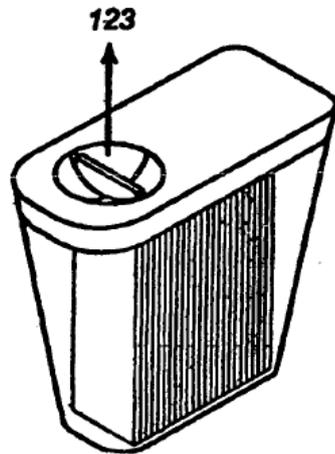


**FIG. 7D**

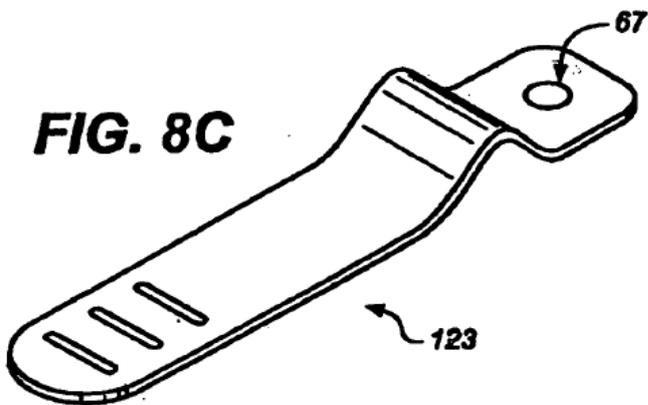




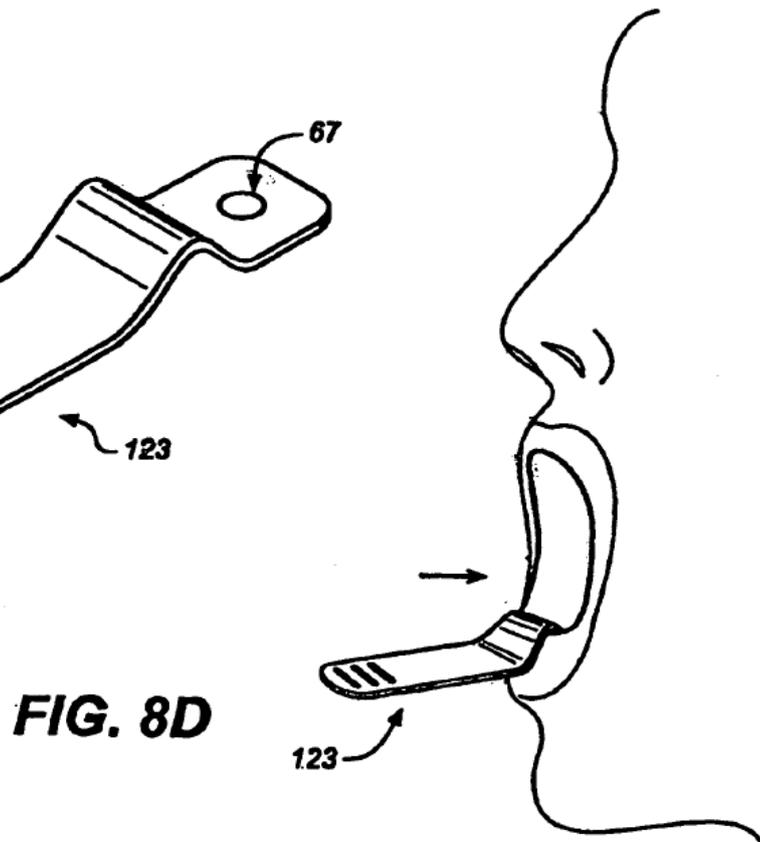
**FIG. 8A**



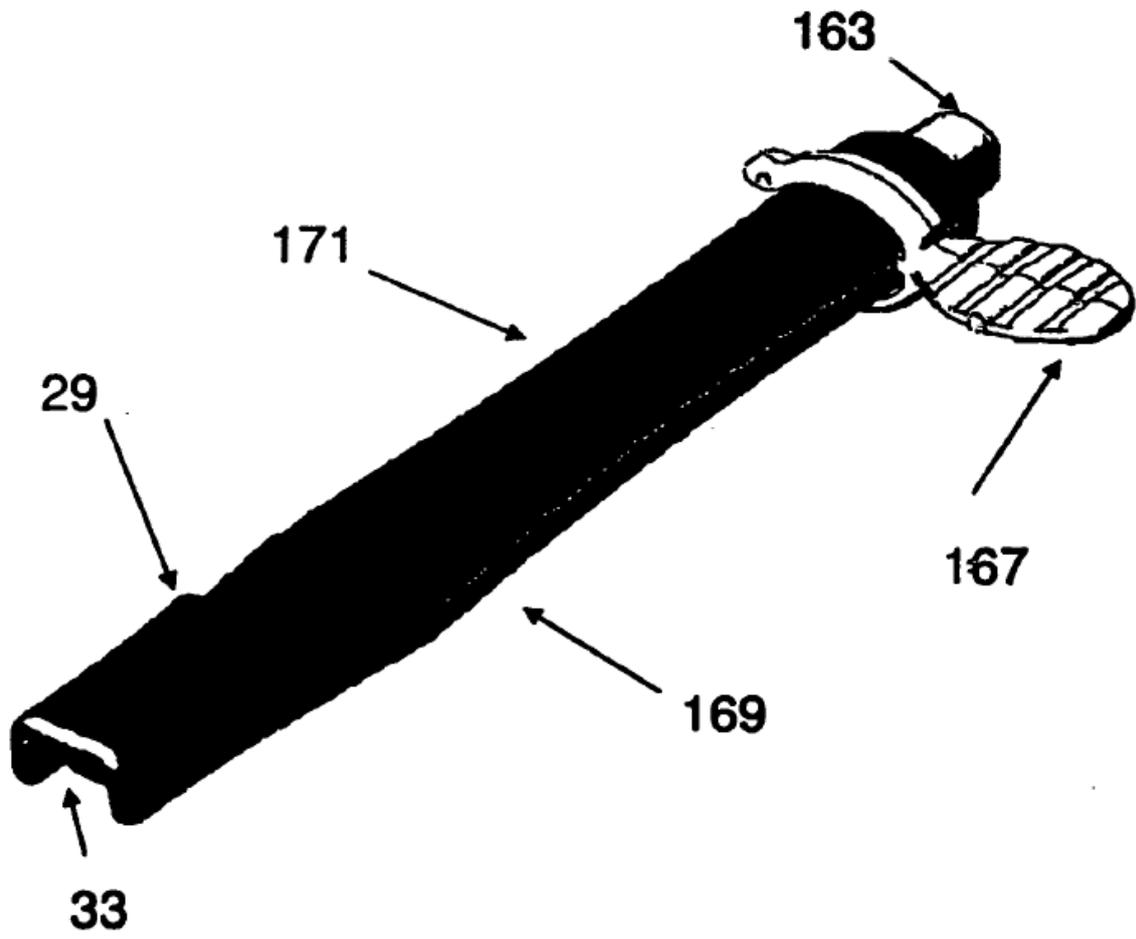
**FIG. 8B**



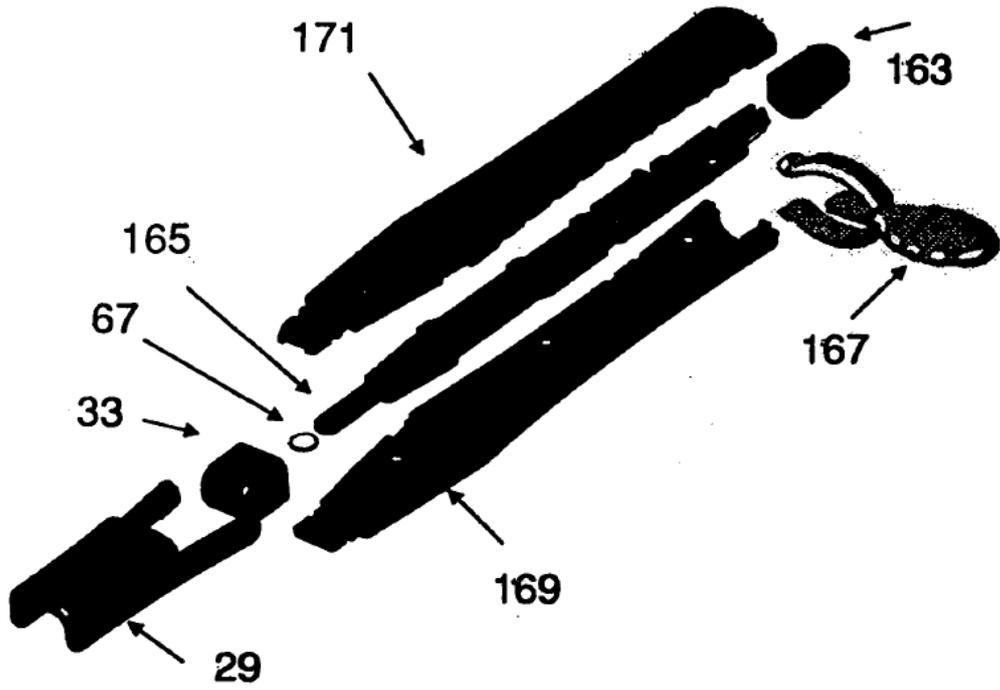
**FIG. 8C**



**FIG. 8D**



**Fig. 9A**



**Fig. 9B**