

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 233**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 9/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2007 E 07762549 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 1976521**

54 Título: **Pulverización de fentanilo sublingual**

30 Prioridad:

25.01.2006 US 762057 P

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

06.05.2015

73 Titular/es:

**INSYS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
1333 South Spectrum Blvd, Suite 100
Chandler, AZ 85286, US**

72 Inventor/es:

**KOTTAYIL, S. GEORGE;
GOSKONDA, VENKAT R.;
ZHU, ZHONGYUAN;
KATTOOKARAN, LINET y
PARIKH, NEHA N.**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 535 233 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

Pulverización de fentanilo sublingual.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a formulaciones sublinguales que contienen fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, adecuadas para la administración en el ser humano, y a métodos para el tratamiento con las formulaciones sublinguales.

10

Antecedentes de la invención

El fentanilo es un agonista del opioide μ con una potencia analgésica aproximadamente 80 a 100 veces la de la morfina. En el contexto clínico, el fentanilo ejerce sus efectos farmacológicos principales sobre el sistema nervioso central. Sus acciones primarias son analgésica y sedante.

15

Los efectos analgésicos del fentanilo se relacionan con el nivel sanguíneo del fármaco. En general, la concentración eficaz mínima y la concentración a la que se produce toxicidad se incrementan a mayor tolerancia a todos y cada uno de los opioides. La velocidad de desarrollo de la tolerancia varía ampliamente entre individuos. Todos los agonistas de receptor de opioide μ , incluyendo el fentanilo, producen depresión respiratoria dependiente de la dosis. El riesgo de depresión respiratoria típicamente es menor en los pacientes que reciben terapia crónica de opioides quienes desarrollan tolerancia a la depresión respiratoria y a otros efectos de los opioides. Puede producirse depresión respiratoria grave o fatal, incluso a dosis recomendadas, en individuos vulnerables.

20

El fentanilo administrado por vía oral está sometido a efecto de metabolismo de primer paso, ya que 50% o más del fentanilo administrado por vía oral no resulta absorbido. Se han utilizado otras formas de administración, tales como la parenteral, la bucal y la transdérmica, para reducir o evitar este efecto de primer paso para el fentanilo.

25

El fentanilo se encuentra disponible actualmente en forma inyectable, de pastilla (por ejemplo Actiq[®]) y como sistema transdérmico (por ejemplo Duragesic[®] 25, 50, 75 y 100 μg de fentanilo por cada hora). Duragesic[®] proporciona una administración sistémica continua del fentanilo durante aproximadamente 72 horas. Duragesic[®] está indicado en el control del dolor crónico en pacientes que requieren analgesia de opioide continua para el dolor que no se controla óptimamente con medios inferiores, tales como combinaciones de acetaminofeno-opioide, analgésicos no esteroideos, o la administración *prn* (según se requiera) de opioides de acción corta. Duragesic[®] típicamente no resulta adecuado para pacientes que experimentan dolor agudo debido al retraso en la absorción del fentanilo a través del parche o para el dolor posoperatorio debido a que podría resultar hipoventilación grave o potencialmente letal.

30

35

Actiq[®] es una formulación sólida de citrato de fentanilo destinada para la administración transmucosal oral. Actiq[®] es una pastilla unida a un soporte similar en forma a una paleta. El soporte supuestamente está destinado a que resulte posible retirar la unidad Actiq[®] de la boca en el caso de que aparezcan signos de un efecto excesivo del opioide durante la administración. Actiq[®] está indicado para el control del dolor intercurrente del cáncer en pacientes con neoplasias malignas que ya están recibiendo y toleran la terapia de opioides para dolor de fondo persistente del cáncer. Actiq[®] está contraindicado en el control del dolor agudo o postoperatorio.

40

45

Los comprimidos y las pastillas sublinguales (por ejemplo Actiq[®]) que pueden utilizarse para el dolor agudo o el dolor intercurrente adolecen de determinadas desventajas. Una desventaja, entre otras, es que tras la ingesta, el agente activo en estos agentes farmacéuticos en primer lugar debe liberarse y dispersarse antes de que se encuentre disponible para la absorción en forma disuelta. Además, la farmacocinética de absorción del fentanilo de Actiq[®] puede variar según la fracción de la dosis que resulte absorbida a través de la mucosa oral y la fracción que se haya deglutido. Además, determinadas pastillas pueden encontrarse en forma de un caramelo, que requiere supervisión médica y podría resultar socialmente cuestionable.

50

Existe una necesidad en la técnica de una formulación sublingual, incluyendo el fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, que resulte adecuada para el control eficaz del dolor.

55

Sumario y objetivos de la invención

Es un objetivo de la invención proporcionar una formulación de fentanilo adecuada para la administración sublingual para el control eficaz del dolor.

60

Es un objetivo de determinadas formas de realización de la invención proporcionar métodos y composiciones capaces de inducir rápidamente un estado de sedación, analgesia y/o anestesia.

Es un objetivo adicional de determinadas formas de realización de la invención proporcionar métodos y composiciones para la administración de fentanilo que minimizan la infradosificación y/o la sobredosificación de un paciente que requiere de la terapia de fentanilo.

5 Es un objetivo adicional de determinadas formas de realización de la invención proporcionar métodos y composiciones adecuados para el tratamiento del dolor intercurrente en pacientes que están recibiendo tratamiento para el dolor crónico.

10 Es un objetivo adicional de determinadas formas de realización de la presente invención proporcionar un método para la administración sublingual de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, en una cantidad controlada para el tratamiento del dolor.

15 Es un objetivo adicional de determinadas formas de realización de la presente invención proporcionar una forma de administración de un analgésico opioide que pueda administrarse por vía sublingual de manera que provoca una absorción sublingual sustancial sin riesgo sustancial de que la dosis pase al interior de los pulmones del receptor.

20 Los objetivos anteriormente indicados y otros se consiguen a partir de la presente invención, que se refiere en parte a un método para administrar por vía sublingual fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, con el fin de proporcionar un alivio de acción rápida en una formulación en la que una parte sustancial del fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, no pase al interior de los pulmones del paciente.

25 En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a una formulación sublingual de fentanilo que comprende gotitas de líquido discretas que comprenden una cantidad eficaz de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, presentando dichas gotas un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente de por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 micrómetros.

30 En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a una formulación sublingual de fentanilo que comprende gotitas de líquido discretas de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, presentando dichas gotas una distribución de tamaños de entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de entre aproximadamente 30 micrómetros y aproximadamente 70 micrómetros.

35 40 En determinadas formas de realización preferidas, ninguna de las partículas presenta un diámetro que permita que el fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, se libere en el pulmón con la administración sublingual.

45 En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a una dosis unitaria de una formulación sublingual de fentanilo, comprendiendo dicha dosis unitaria gotas de líquido discretas de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado del mismo, y un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, presentando dichas gotas un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente de por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 micrómetros.

50 55 En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a una dosis unitaria de una formulación sublingual de fentanilo, comprendiendo dicha dosis unitaria gotitas de líquido discretas de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, y un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, presentando dichas gotitas una distribución de tamaños de entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de entre aproximadamente 30 micrómetros y aproximadamente 70 micrómetros.

60 65 En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor que comprende administrar por vía sublingual una formulación de pulverización líquida en forma de gotas de líquido discretas que presentan un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente de por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 micrómetros, en un paciente humano que está experimentando dolor, comprendiendo dicha formulación de pulverización líquida una cantidad eficaz de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, dispersada en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable.

En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor que comprende administrar por vía sublingual una formulación de pulverización líquida en forma de gotas de líquido discretas que presentan una distribución de tamaño de entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de entre aproximadamente 30 micrómetros y aproximadamente 70 micrómetros, en un paciente humano que está experimentando dolor, comprendiendo dicha formulación de pulverización líquida una cantidad eficaz de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, dispersado en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable.

En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a un dispositivo que incluye un depósito que contiene una dosis unitaria de una formulación líquida que comprende una cantidad eficaz de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, presentando el dispositivo un accionador que al ser accionado administra la dosis unitaria de la formulación líquida en forma de gotas de líquido que presentan un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente de por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente de un diámetro medio de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 micrómetros. Preferentemente, el dispositivo administra una dosis terapéuticamente eficaz de la formulación líquida en forma de gotas de líquido que presentan una distribución de tamaño de entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de entre aproximadamente 30 micrómetros y aproximadamente 70 micrómetros.

En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a un dispositivo multidosis que incluye un depósito que contiene una formulación líquida que comprende fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable; presentando el dispositivo un accionador que cuando es accionado suministra una dosis terapéuticamente eficaz de la formulación líquida en forma de gotitas líquidas que presentan un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente por lo menos un diámetro medio desde aproximadamente 20 a aproximadamente 200 micrómetros. Preferentemente, el dispositivo suministra una dosis terapéuticamente eficaz de la formulación líquida en forma de gotitas de líquido que presentan una distribución de tamaños desde aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente desde aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente desde aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente desde aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 70 micrómetros.

En determinadas formas, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor que comprende utilizar un dispositivo de pulverización que incluye un depósito que incluye una formulación líquida que comprende fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, y un accionador que al ser accionado administra una cantidad terapéuticamente eficaz de gotas de líquido que deben pulverizarse a partir del dispositivo, que presentan un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente de por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente con un diámetro medio de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 micrómetros.

En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor que comprende utilizar un dispositivo de pulverización que incluye un depósito que incluye una formulación líquida que comprende fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, y un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, y un accionador que al ser accionado administra una cantidad terapéuticamente eficaz de gotas de líquido que presentan una distribución de tamaño de entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de entre aproximadamente 30 micrómetros y aproximadamente 70 micrómetros.

En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor intercurrente, que comprende administrar por vía sublingual una formulación de pulverización líquida que comprende una cantidad eficaz de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, dispersada en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable en un paciente humano para tratar el dolor intercurrente experimentado por dicho paciente humano.

En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor intercurrente, que comprende administrar por vía sublingual una formulación de pulverización líquida que comprende una cantidad eficaz de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, dispersada en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable en un paciente humano que está recibiendo tratamiento para el dolor crónico y que está experimentando dolor intercurrente.

- 5 En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a un método de reducción de la variabilidad de paciente a paciente para el tratamiento del dolor intercurrente, que comprende administrar por vía sublingual en un paciente humano que está experimentando dolor intercurrente, una dosis de fentanilo en una formulación de pulverización líquida que comprende fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, y un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, administrando dicha formulación de pulverización líquida en forma de gotas líquidas discretas que presentan un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente de por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente con un diámetro medio de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 micrómetros.
- 10 En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a un método para reducir la variabilidad de paciente a paciente para el tratamiento del dolor intercurrente, que comprende administrar por vía sublingual en un paciente humano que está experimentando dolor intercurrente una dosis de fentanilo en una formulación de pulverización líquida que comprende fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, y un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, administrando dicha formulación de pulverización líquida en forma de gotas de líquido discretas que presentan una distribución de tamaño de entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros.
- 15 La formulación de pulverización líquida incluye además un solvente farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el solvente farmacéuticamente aceptable es un solvente orgánico que se incluye en una cantidad adecuada para disolver el fentanilo, una sal farmacéuticamente del mismo o un derivado del mismo.
- 20 En determinadas formas de realización preferidas, las formulaciones de la presente invención proporcionan un tiempo medio hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) de fentanilo de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 120 minutos, tras la administración sublingual en el ser humano.
- 25 En determinadas formas de realización preferidas, las formulaciones de la presente invención proporcionan una concentración plasmática máxima (C_{max}) de fentanilo de entre aproximadamente 127 pg/ml y aproximadamente 213 pg/ml por cada 100 µg de fentanilo tras la administración sublingual en el ser humano.
- 30 En las formas de realización de la presente invención, las formulaciones de la presente invención no incluyen un propelente.
- 35 En determinadas formas de realización, las formulaciones de la presente invención resultan adecuadas para la administración transmucosal, incluyendo, por ejemplo, la administración bucal.
- 40 En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere además a un método de administración por vía transmucosal del fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, en un ser humano con el fin de proporcionar alivio de acción rápida en una formulación en la que una parte sustancial del fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo no pasará al interior de los pulmones del paciente. En determinadas formas de realización preferidas, el área transmucosal es el área bucal de un ser humano.
- 45 En determinadas formas de realización, la presente invención se refiere además a la utilización de una formulación tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento para la utilización como analgésico, destinado al tratamiento del dolor agudo y/o del dolor intercurrente, como premedicación anestésica, para la inducción de anestesia, como sedante y/o para el tratamiento de la ansiedad.
- 50 La invención se refiere además a una formulación sublingual de fentanilo que comprende gotas de líquido discretas con una cantidad eficaz de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, presentando dichas gotas un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, y tras la administración en un paciente humano, por lo menos aproximadamente 90% de las gotas de líquido discretas presentan un diámetro medio igual o superior a aproximadamente 9 µm. En otras formas de realización, no más de aproximadamente 5% de las gotas de líquido discretas presentan un diámetro medio inferior a 9 µm. En todavía otras formas de realización, la formulación proporciona una dosis respirable no superior a aproximadamente 5% de la dosis total de fentanilo contenida.
- 55 La invención se refiere además a un método de tratamiento del dolor, que comprende administrar por vía sublingual una formulación de pulverización líquida en forma de gotas de líquido discretas que presentan un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros en un paciente humano que está experimentando dolor y por lo menos aproximadamente 90% de las gotas de líquido discretas presenta un diámetro medio igual o superior a aproximadamente 9 µm tras la administración en un paciente humano, comprendiendo dicha formulación de pulverización líquida una cantidad eficaz de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, dispersado en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable. En otras formas de realización determinadas, no más de aproximadamente 5% de las gotas de líquido discretas presentan un diámetro medio
- 60
- 65

inferior a 9 µm. En otras formas de realización, la formulación proporciona una dosis respirable no superior a aproximadamente 5% de la dosis total de fentanilo contenida.

La invención se refiere además a un dispositivo de dosis unitaria o bidosis para la administración sublingual de un fármaco, que comprende:

un depósito que contiene una dosis unitaria o una bidosis de una formulación líquida que comprende una cantidad eficaz de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, y

presentando el dispositivo un accionador que al ser accionado administra la dosis unitaria de la formulación líquida en forma de gotas de líquido que presentan un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, y en el que tras la administración en un paciente humano, por lo menos aproximadamente 90% de las gotas de líquido discretas presentan un diámetro medio igual o superior a aproximadamente 9 µm.

En otras formas de realización, no más de aproximadamente 5% de las gotas de líquido discretas presentan un diámetro medio inferior a 9 µm. En todavía otras formas de realización, la formulación proporciona una dosis respirable no superior a aproximadamente 5% de la dosis total de fentanilo contenida.

Muchos pacientes con, por ejemplo, cáncer, típicamente continúan experimentando dolor moderado a grave a pesar de la terapia analgésica crónica y ello puede producirse en forma de dolor intercurrente intermitente, con frecuencia debido a un incremento del nivel de actividad del paciente. Los intentos por contrarrestar este tipo de dolor mediante el incremento de la dosis de las formulaciones de acción prolongada de analgésicos con frecuencia producen una aparición lenta de analgesia y efectos secundarios no deseados de sedación, estreñimiento o náuseas y vómitos. Sin embargo, en determinadas formas de realización, la presente invención se refiere a una formulación que preferentemente proporciona un analgésico potente de acción rápida que reduce el dolor, tal como el dolor intercurrente, durante el tiempo requerido y después preferentemente se desaparece con bastante rapidez, minimizando de esta manera los efectos secundarios del fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado del mismo.

En el contexto de la presente invención, entre los derivados del fentanilo se incluyen sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo, alfentanilo o similares.

En el contexto de la presente invención, la expresión "dolor intercurrente" se refiere a un dolor que excede un umbral en un paciente que provoca incomodidad perceptible, en la que el dolor experimentado por el paciente típicamente se controla mediante, por ejemplo, terapia analgésica crónica, y resulta tolerado. Por ejemplo, el dolor relacionado con enfermedades médicas, tales como el cáncer, típicamente fluctúa, y los pacientes con frecuencia informan de ello como una incomodidad perceptible (por ejemplo dolor intercurrente). Típicamente el dolor intercurrente se trata actualmente con formas de administración oral de liberación inmediata que tardan hasta aproximadamente 45 minutos o más en que el fármaco se absorba, y pueden resultar en un retraso del alivio del dolor intercurrente, al contrario que una formulación de pulverización líquida de la presente invención, que empieza a proporcionar alivio del dolor intercurrente de manera prácticamente inmediata tras la administración.

En el contexto de la presente invención, la expresión "tratamiento del dolor crónico" se refiere a un tratamiento del dolor diario o durante las 24 horas del día. El tratamiento del dolor crónico puede ser oral, parenteral, transdérmico u otros medios adecuados de administración.

En el contexto de la presente invención, el término "sublingual" se define en la presente memoria como bajo o que se refiere al área bajo la lengua.

En el contexto de la presente invención, la expresión "administración sublingual" se define en la presente memoria como la administración terapéutica de una composición farmacéutica bajo la lengua.

En el contexto de la presente invención, una "cantidad eficaz" de un fármaco es una cantidad que resulta eficaz en la demostración de una actividad deseada del fármaco. Según la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado del mismo, es una cantidad eficaz para tratar, por ejemplo para reducir notablemente, el dolor en un paciente.

En el contexto de la presente invención, los términos gotas y partículas pueden utilizarse intercambiabilmente.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra los perfiles de concentración plasmática media (±S.E.)-tiempo tras la administración intravenosa de fentanilo del Ejemplo 1 (n=3) en el estudio del Ejemplo 6.

La figura 2 ilustra los perfiles de concentración plasmática media (\pm S.E.)-tiempo tras la administración sublingual de fentanilo del Ejemplo 1 (n=3) en el estudio del Ejemplo 6.

5 La figura 3 ilustra los perfiles de concentración plasmática media (\pm S.E.)-tiempo tras la administración intravenosa de fentanilo del Ejemplo 2 (n=3) en el estudio del Ejemplo 6.

La figura 4 ilustra los perfiles de concentración plasmática media (\pm S.E.)-tiempo tras la administración sublingual de fentanilo del Ejemplo 2 (n=3) en el estudio del Ejemplo 6.

10 La figura 5 ilustra los perfiles de concentración plasmática media (\pm S.E.)-tiempo tras la administración intravenosa de fentanilo del Ejemplo 3 (n=3) en el estudio del Ejemplo 6.

La figura 6 ilustra los perfiles de concentración plasmática media (\pm S.E.)-tiempo tras la administración sublingual de fentanilo del Ejemplo 3 (n=3) en el estudio del Ejemplo 6.

15 La figura 7 ilustra los perfiles de concentración plasmática media (\pm S.E.)-tiempo tras la administración intravenosa de fentanilo del Ejemplo 4 (n=3) en el estudio del Ejemplo 6.

20 La figura 8 ilustra los perfiles de concentración plasmática media (\pm S.E.)-tiempo tras la administración sublingual de fentanilo del Ejemplo 4 (n=3) en el estudio del Ejemplo 6.

La figura 9 ilustra los perfiles de concentración plasmática media (\pm S.E.)-tiempo tras la administración intravenosa de fentanilo del Ejemplo 5 (n=3) en el estudio del Ejemplo 6.

25 La figura 10 los perfiles de concentración plasmática media (\pm S.E.)-tiempo tras la administración sublingual de fentanilo del Ejemplo 5 (n=3) en el estudio del Ejemplo 6.

La figura 11 ilustra un resumen gráfico de los valores de los registros Dv10, Dv50, Dv90 y de pluma frente a la distancia de colocación para los resultados de viñeteado.

30 La figura 12 ilustra un resumen gráfico de los valores Dv10, Dv50 y Dv90 frente a la colocación con una distancia de 4 cm entre el dispositivo y el haz láser para los resultados de escape.

35 La figura 13 ilustra un resumen gráfico de los valores Dv10, Dv50 y Dv90 frente a la colocación con una distancia de 7 cm entre el dispositivo y el haz láser para los resultados de escape.

La figura 14 ilustra un resumen gráfico de los resultados de colocación dispositivo a haz láser para los valores de Dv10, Dv50 y Dv90 frente a la distancia entre dispositivo y haz láser.

40 **Descripción detallada de la invención**

45 La vía de administración más simple y más prevalente para los agentes farmacológicos es por la boca. Para utilizar este método, típicamente se incorpora un agente farmacológico en una tableta, en una cápsula o en una base líquida. La administración oral de un fármaco resulta extremadamente conveniente, y para muchos fármacos, continuará siendo el método de elección.

50 La absorción de un fármaco en el torrente sanguíneo tras la ingestión de un comprimido puede variar de paciente a paciente. La absorción del fármaco típicamente depende del movimiento entre el estómago y el intestino delgado y grueso y los efectos de las secreciones de estos órganos. Además, con la administración oral de un fármaco tal como el fentanilo en un paciente, a medida que el fentanilo entra en el torrente sanguíneo del paciente a través de los intestinos y pasa por el hígado del paciente antes de la distribución por todo el cuerpo, más del cincuenta por ciento del fentanilo puede resultar eliminado del torrente sanguíneo del paciente. Este "efecto de primer paso" resulta en que la vía oral de administración resulte poco práctica para el fentanilo.

55 La absorción del fentanilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el torrente sanguíneo tras la administración oral se reduce significativamente con el efecto de primer paso. Por lo tanto, la vía de administración oral no resulta práctica para el fentanilo. Se han utilizado otras formas de administración, tales como la administración parenteral, bucal y transdérmica para reducir o evitar este efecto de primer paso para el fentanilo. Sin embargo, estas otras formas de administración adolecen de determinadas desventajas asociadas a las mismas. Por ejemplo, la administración parenteral requiere la inyección utilizando una jeringa y aguja, y puede conducir a la necrosis que puede acompañar a la administración i.m. de los fármacos; Actiq[®], una formulación transmucosal de pastilla de citrato de fentanilo requiere que el paciente chupe constantemente la pastilla, que se encuentra unida a un soporte (similar a una paleta) con el fin de obtener un alivio eficaz del dolor, y Duragesic[®], un dispositivo transdérmico de administración del fentanilo, resulta adecuado para el control del dolor crónico, pero no está indicado para el dolor agudo o intercurrente.

La cavidad oral ofrece un método indoloro simple de administración de analgésicos opioides. Dentro de la cavidad oral existen tres vías generalmente reconocidas para la administración de un agente activo: local, bucal y sublingual.

5 La administración local se encuentra limitada principalmente a aplicaciones referentes a alteraciones producidas dentro de la cavidad oral misma, tal como un afta.

10 El área de la mucosa bucal comprende las membranas mucosales del revestimiento interno de las mejillas. Sin embargo, la mucosa bucal es menos permeable que el área sublingual. Una de las desventajas principales asociadas a la administración por la mucosa bucal de un agente activo ha sido el paso relativamente reducido de agentes activos a través del epitelio mucosal, resultando de esta manera en una baja biodisponibilidad de agente, lo que se traduce en una pérdida sustancial de agente activo utilizable en cada dosis.

15 La administración sublingual se lleva a cabo a través de las membranas mucosales que revisten el suelo de la boca. Debido a la elevada permeabilidad y el abundante suministro de sangre, el transporte por la vía sublingual resulta en un rápido inicio de la acción, proporcionando una vía de administración apropiada para fármacos altamente permeables que requieren un periodo de administración corto y un régimen de administración poco frecuente.

20 Las formulaciones sublinguales de la presente invención resultan útiles en el tratamiento del dolor moderado a grave. Preferentemente, las formulaciones sublinguales de la presente invención resultan útiles para el tratamiento del dolor intercurrente. Por ejemplo, las formulaciones de la presente invención preferentemente resultan adecuadas para un paciente que recibe terapia para dolor crónico que experimenta dolor intercurrente y que requiera alivio de dolor agudo.

25 Las formulaciones sublinguales de la presente invención pueden utilizarse para aliviar el dolor producido por muchas causas, entre ellas, aunque sin limitación, choque, la amputación de extremidades, las lesiones por quemadura química o térmica grave, los esguinces, los desgarros de ligamentos, las fracturas, las heridas y otras lesiones de tejidos, la cirugía, los procedimientos y enfermedades odontológicas, el trabajo del parto y el alumbramiento, durante la terapia física, el dolor posoperatorio, el envenenamiento por radiación, el cáncer, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la fibrosis epidural (o peridural), la cirugía de la espalda y la laminectomía, el dolor ciático, crisis de dolor de la anemia drepanocítica, la artritis, las enfermedades autoinmunitarias, el dolor de vejiga intratable, y similares. La administración sublingual de las formulaciones de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, de la presente invención también puede utilizarse preferentemente para el uso paliativo, particularmente los cuidados paliativos especializados para pacientes de

35 En determinadas formas de realización preferidas, la administración sublingual de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, puede mitigar o aliviar los episodios de dolor intercurrente agudo que pueden producirse en una condición de dolor crónico. En una forma de realización adicional, la administración sublingual de fentanilo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, puede utilizarse como terapia complementaria a un régimen de tratamiento convencional para un condición de dolor crónico para el alivio del dolor intercurrente. En determinadas formas de realización, la invención proporciona además una formulación para la utilización como premedicación anestésica, para la inducción de anestesia, para la utilización como sedante y/o para el tratamiento de la ansiedad.

45 La administración sublingual del fentanilo, de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de un derivado del mismo, según la presente invención puede resultar particularmente beneficiosa en el paciente con cáncer que no puede tolerar la administración oral debido a la náusea y los vómitos, disfgia como resultado de la enfermedad, o la administración parenteral debido a un menos acceso venoso, demacración o defectos de la coagulación. La administración sublingual del fentanilo según la presente invención preferentemente presenta ventajas potenciales de facilidad de uso todavía mayor y rápido inicio de la acción de alivio del dolor. Además, debido a que el drenaje venoso sublingual es sistémico y no portal, puede evitarse la eliminación hepática de primer paso. La presente invención preferentemente proporciona formulaciones y métodos terapéuticos para soluciones de fentanilo, de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de un derivado del mismo que debe administrarse mediante pulverizadores de bomba sublingual no propelentes según la reivindicación 1.

55 En determinadas formas de realización preferidas, la administración sublingual de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, resulta ventajoso respecto a otras formas de administración en el aspecto de que no requiere la inyección utilizando una jeringa y aguja, evita la necrosis que puede acompañar a la administración i.m. de los fármacos y evita la necesidad de desleír constantemente la pastilla o paleta. Preferentemente la administración sublingual de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, según la presente invención resulta adecuada para la autoadministración.

65 Las formulaciones de la presente invención resultan ventajosas en que los propelentes tales como los propelentes hidrofluorocarbonados, tales como los clorofluorocarbonos volátiles (por ejemplo propelente-12), hidrofluoroalcanos volátiles (por ejemplo 1,1,1,2-tetrafluoroetano y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano) y alcanos volátiles (por ejemplo

propano, butano) no resultan necesarios para administrar el fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado del mismo, por vía sublingual en el paciente.

5 Preferentemente las formulaciones de la presente invención se administran como gotas de líquido con un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente de por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 micrómetros. Más preferentemente, las formulaciones se administran en forma de gotas de líquido que presentan una distribución de tamaño de entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de entre aproximadamente 30 micrómetros y aproximadamente 70 micrómetros.

15 Preferentemente, la administración de la formulación de la presente invención en la mucosa sublingual mediante pulverización resulta en un inicio rápido del efecto terapéutico del fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, las formulaciones de la presente invención proporcionan un tiempo medio hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) del fentanilo de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 120 minutos, preferentemente de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 60 minutos, y más preferentemente de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 35 minutos tras la administración sublingual en el ser humano.

20 En determinadas formas de realización adicionales, las formulaciones de la presente invención proporcionan una concentración plasmática máxima (C_{max}) media de fentanilo de entre aproximadamente 127 pg/ml y aproximadamente 213 pg/ml por cada 100 μ g de fentanilo, preferentemente entre aproximadamente 142 pg/ml y aproximadamente 195 pg/ml por cada 100 μ g de fentanilo, más preferentemente entre aproximadamente 158 pg/ml y aproximadamente 177 pg/ml por cada 100 μ g de fentanilo tras la administración sublingual en el ser humano.

30 En determinadas formas de realización adicionales, las formulaciones de la presente invención proporcionan una concentración plasmática máxima (C_{max}) media de fentanilo de entre aproximadamente 137 pg/ml y aproximadamente 207 pg/ml basado en una dosis de 100 μ g de fentanilo, preferentemente de entre aproximadamente 154 pg/ml y aproximadamente 190 pg/ml basado en una dosis de 100 μ g de fentanilo, más preferentemente de entre aproximadamente 163 pg/ml y aproximadamente 181 pg/ml basado en una dosis de 100 μ g de fentanilo tras la administración sublingual en el ser humano.

35 En determinadas formas de realización adicionales, las formulaciones de la presente invención proporcionan una concentración plasmática máxima (C_{max}) media de fentanilo de entre aproximadamente 566 pg/ml y aproximadamente 850 pg/ml basado en una dosis de 400 μ g de fentanilo, preferentemente de entre aproximadamente 637 pg/ml y aproximadamente 779 pg/ml basado en una dosis de 400 μ g de fentanilo, más preferentemente de entre aproximadamente 672 pg/ml y aproximadamente 744 pg/ml basado en una dosis de 400 μ g de fentanilo tras la administración sublingual en el ser humano.

40 En determinadas formas de realización adicionales, las formulaciones de la presente invención proporcionan una concentración plasmática máxima (C_{max}) media de fentanilo de entre aproximadamente 1.016 pg/ml y aproximadamente 1.525 pg/ml basado en una dosis de 800 μ g de fentanilo, preferentemente de entre aproximadamente 1.143 pg/ml y aproximadamente 1.398 pg/ml basado en una dosis de 800 μ g de fentanilo, más preferentemente de entre aproximadamente 1.206 pg/ml y aproximadamente 1.334 pg/ml basado en una dosis de 800 μ g de fentanilo tras la administración sublingual en el ser humano.

50 En determinadas formas de realización adicionales, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de tiempo cero a infinito (ABC_{∞}) del fentanilo de entre aproximadamente 572 pg·h/ml y aproximadamente 1.273 pg·h/ml por cada 100 μ g de fentanilo, preferentemente de entre aproximadamente 644 pg·h/ml y aproximadamente 1.167 pg·h/ml por cada 100 μ g de fentanilo, más preferentemente de entre aproximadamente 715 pg·h/ml y aproximadamente 1.061 pg·h/ml por cada 100 μ g de fentanilo tras la administración sublingual en el ser humano.

55 En determinadas formas de realización adicionales, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de tiempo cero a infinito (ABC_{∞}) de fentanilo de entre aproximadamente 654 pg·h/ml y aproximadamente 982 pg·h/ml basado en una dosis de 100 μ g de fentanilo, preferentemente de entre aproximadamente 736 pg·h/ml y aproximadamente 900 pg·h/ml basado en una dosis de 100 μ g de fentanilo, más preferentemente de entre aproximadamente 777 pg·h/ml y aproximadamente 859 pg·h/ml basado en una dosis de 100 μ g de fentanilo tras la administración sublingual en el ser humano.

60 En determinadas formas de realización adicionales, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de tiempo cero a infinito (ABC_{∞}) de fentanilo de entre aproximadamente 3.394 pg·h/ml y aproximadamente 5.092 pg·h/ml basado en una dosis de 400 μ g de fentanilo, preferentemente de entre aproximadamente 3.818 pg·h/ml y aproximadamente 4.667 pg·h/ml basado en una dosis

de 400 µg de fentanilo, más preferentemente de entre aproximadamente 4.030 pg·h/ml y aproximadamente 4.455 pg·h/ml basado en una dosis de 400 µg de fentanilo tras la administración sublingual en el ser humano.

5 En determinadas formas de realización adicionales, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de tiempo cero a infinito (ABC_{∞}) de fentanilo de entre aproximadamente 4.581 pg·h/ml y aproximadamente 6.873 pg·h/ml basado en una dosis de 800 µg de fentanilo, preferentemente de entre aproximadamente 5.514 pg·h/ml y aproximadamente 6.300 pg·h/ml basado en una dosis de 800 µg de fentanilo, más preferentemente de entre aproximadamente 5.440 pg·h/ml y aproximadamente 6.014 pg·h/ml basado en una dosis de 800 µg de fentanilo tras la administración sublingual en el ser humano.

10 En determinadas formas de realización adicionales, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración plasmática cuantificable (ABC_T) de fentanilo de entre aproximadamente 378 pg·h/ml y aproximadamente 1.067 pg·h/ml por cada 100 µg de fentanilo, preferentemente de entre aproximadamente 425 pg·h/ml y aproximadamente 978 pg·h/ml por cada 100 µg de fentanilo, más preferentemente de entre aproximadamente 472 pg·h/ml y aproximadamente 889 pg·h/ml por cada 100 µg de fentanilo tras la administración sublingual en el ser humano.

15 En determinadas formas de realización adicionales, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración plasmática cuantificable (ABC_T) de fentanilo de entre aproximadamente 378 pg·h/ml y aproximadamente 568 pg·h/ml basado en una dosis de 100 µg de fentanilo, preferentemente de entre aproximadamente 425 pg·h/ml y aproximadamente 520 pg·h/ml basado en una dosis de 100 µg de fentanilo, más preferentemente de entre aproximadamente 448 pg·h/ml y aproximadamente 497 pg·h/ml basado en una dosis de 100 µg de fentanilo tras la administración sublingual en el ser humano.

20 En determinadas formas de realización adicionales, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración plasmática cuantificable (ABC_T) de fentanilo de entre aproximadamente 2.844 pg·h/ml y aproximadamente 4.268 pg·h/ml basado en una dosis de 400 µg de fentanilo, preferentemente de entre aproximadamente 3.200 pg·h/ml y aproximadamente 3.912 pg·h/ml basado en una dosis de 400 µg de fentanilo, más preferentemente de entre aproximadamente 3.378 pg·h/ml y aproximadamente 3.734 pg·h/ml basado en una dosis de 400 µg de fentanilo tras la administración sublingual en el ser humano.

25 En determinadas formas de realización adicionales, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración plasmática cuantificable (ABC_T) de fentanilo de entre aproximadamente 4.333 pg·h/ml y aproximadamente 6.501 pg·h/ml basado en una dosis de 800 µg de fentanilo, preferentemente de entre aproximadamente 4.875 pg·h/ml y aproximadamente 5.960 pg·h/ml basado en una dosis de 800 µg de fentanilo, más preferentemente de entre aproximadamente 5.146 pg·h/ml y aproximadamente 5.689 pg·h/ml basado en una dosis de 800 µg de fentanilo tras la administración sublingual en el ser humano.

30 El fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, se disuelve en un solvente orgánico. Entre los ejemplos de solventes orgánicos que pueden utilizarse para incrementar la solubilidad del fentanilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, se incluyen, por ejemplo y sin limitación: alcoholes inferiores (por ejemplo alcoholes C_{1-4}), tales como metanol, etanol, alcohol propílico o alcohol butílico; alcoholes C_{2-8} con dos o tres grupos hidroxilo, preferentemente glicerol, propilenglicol o butilenglicol, y polietilenglicoles tales como PEG₂₀₀ y PEG₄₀₀, y similares. Pueden utilizarse mezclas de cualquiera de los solventes anteriormente indicados. En determinadas formas de realización, el solvente es un hidrocarburo no polar, preferentemente un hidrocarburo C_{7-18} de configuración lineal o ramificada, sus alcoholes, ésteres de ácidos grasos y triglicéridos, tales como migliol. En determinadas formas de realización preferidas, el solvente orgánico es etanol, propilenglicol, polietilenglicol o una combinación de los mismos.

35 Según la invención, se utiliza entre aproximadamente 20% y aproximadamente 60% en peso de etanol y entre aproximadamente 4% y aproximadamente 60% en peso de propilenglicol.

40 Preferentemente, la cantidad de solvente orgánico para la inclusión en la formulación es por lo menos una cantidad de solvente orgánico necesaria para solubilizar adecuadamente el fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, de manera que el fentanilo permanezca en solución y no precipite.

45 El solvente orgánico se encuentra incluido en la formulación en una cantidad de entre aproximadamente 20% y aproximadamente 60% en peso de la formulación, tal como se ha mencionado anteriormente.

50 Las composiciones comprenden un alcohol C_{2-8} , propilenglicol o un polietilenglicol y polipropilenglicol de un peso molar medio de entre 200 y 4.000, o una mezcla de los mismos, además del solvente orgánico indicado anteriormente. El alcohol C_{2-8} puede actuar como cosolvente en combinación con el solvente orgánico. Pueden

utilizarse los polietilenglicoles disponibles comercialmente como Carbowax[®] (por ejemplo Carbowax 300 de un peso molar de 300).

5 En determinadas formas de realización, el solvente es un cosolvente que incluye cualquiera de los solventes indicados en la presente memoria. En determinadas formas de realización el cosolvente incluye etanol, propilenglicol, polietilenglicol, labrosol, labrafil, transcutol o una combinación de los mismos.

10 La composición según la invención comprende entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 0,8% en peso de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, entre aproximadamente 20% y aproximadamente 60% en peso de etanol, y entre aproximadamente 4% y aproximadamente 6% en peso de propilenglicol.

15 En determinadas formas de realización preferidas, la composición según la invención comprende en un volumen de 1 ml entre aproximadamente 100 µg/ml y aproximadamente 800 µg/ml de base fentanilo, aproximadamente 50% de etanol, aproximadamente 5,2% de propilenglicol y c.s. de agua hasta 1 ml.

20 En determinadas formas de realización, se utiliza el fentanilo en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos de formas salinas adecuadas de fentanilo para la utilización según la presente invención se incluyen, por ejemplo y de manera no limitativa, las formas salinas hidrocloreto, cloruro, sulfato, tartrato o citrato. En determinadas formas de realización preferidas, se utiliza el fentanilo como base libre en las formulaciones de la presente invención.

25 En determinadas formas de realización preferidas, el fentanilo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, se utiliza en la formulación a una concentración de entre aproximadamente 0,05 mg/ml y aproximadamente 15 mg/ml, preferentemente entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 10 mg/ml, más preferentemente entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 8 mg/ml (en donde el peso se expresa como peso de base libre de fentanilo).

30 En determinadas formas de realización preferidas, la cantidad de fentanilo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, administrada por cada dosis unitaria es de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 10 mg, preferentemente de entre aproximadamente 25 µg y aproximadamente 5 mg, más preferentemente de entre aproximadamente 50 µg y aproximadamente 1.600 µg.

35 En formas de realización preferidas de la presente invención, la formulación es una solución. En determinadas formas de realización alternativas, la formulación es una suspensión. En el caso de que la formulación de la presente invención sea una suspensión, puede resultar necesario agitar la composición antes de la pulverización.

40 En determinadas formas de realización preferidas, tras disolver el fentanilo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, en el solvente orgánico, la formulación preferentemente se incluye en un vehículo líquido para la administración del fentanilo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o derivado del mismo, mediante un dispositivo de pulverización.

45 Entre los vehículos farmacéuticamente aceptables se incluyen de manera no limitativa agua, tampón, solución salina, solución salina tamponada, solución de dextrosa, propilenglicol, polietilenglicoles, migliol, y similares. En una forma de realización específica, un vehículo que puede utilizarse en la formulación farmacéutica de la presente invención es solución salina tamponada con fosfato, o una solución salina tamponada. En determinadas formas de realización preferidas el vehículo es el agua. En determinadas formas de realización, el agua en la formulación se encuentra presente en forma de un tampón acuoso. El tampón preferentemente se encuentra adaptado para estabilizar el pH de la formulación en un valor de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 12, preferentemente a un pH de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 10, más preferentemente de entre aproximadamente 8 y aproximadamente 9,5. Entre los sistemas de tampón para la utilización según la presente invención se incluyen, por ejemplo de manera no limitativa, acetato sódico/ácido acético, acetato amónico/edentato disódico, ácido bórico/hidróxido sódico, ácido ortofosfórico/hidróxido sódico, hidrogenocarbonato sódico/carbonato sódico, hidrogeno-ortofosfato disódico/ácido cítrico, y similares.

55 También pueden incorporarse en la composición otros componentes, tales como conservantes, antioxidantes, surfactantes, intensificadores de la absorción, intensificadores de la viscosidad o polímeros formadores de película, agentes volumétricos, diluyentes, agentes colorantes, agentes saborizantes, modificadores del pH, edulcorantes o agentes enmascaradores del sabor. Entre los agentes colorantes adecuados se incluyen óxidos de hierro rojo, negro y amarillo y pigmentos FD&C, tales como FD&C azul nº 2, FD&C rojo nº 40 y similares. Entre los agentes saborizantes adecuados se incluyen los saborizantes de menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza y uva, combinaciones de los mismos, y similares. Entre los modificadores del pH adecuados se incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido maleico, hidróxido sódico, y similares. Entre los agentes enmascaradores del sabor adecuados se incluyen bicarbonato sódico, resinas de intercambio iónico, compuestos de inclusión de ciclodextrina, adsorbatos, y similares.

65

Entre los intensificadores de la absorción para la utilización según la presente invención se incluyen, por ejemplo, polisorbatos, ésteres de sorbitán, copolímeros en bloque de poloxámero, aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino hidrogenado PEG-40, glicéridos de caprilcaproil-macrogol-8, glicéridos caprílicos/cápricos PEG-8, laurilsulfato sódico, sulfosuccinato de dioctilo, éter polietilén-laurílico, etoxidiglicol, monodicaprilato de propilenglicol, monocaprilato de glicerol, ácidos gliceril-grasos (C₈-C₁₈) etoxilados, ácido oleico, ácido linoleico, caprilato/caprato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, triglicéridos caprílicos/cápricos, nonifenoles etoxilados, estearatos de PEG-(8-50), ésteres de aceite de oliva y PEG-6, ésteres de trioleín PEG-6, lecitina, succinato de d-alfa-tocoferil-polietilenglicol 1000, policarbonato, glicocolato sódico, taurocolato sódico, ciclodextrinas, ácido cítrico, citrato sódico, triacetina, combinaciones de los mismos, y similares. En determinadas formas de realización preferidas, el intensificador de la absorción es la triacetina. En determinadas formas de realización preferidas, en las que se incluye un intensificador de absorción en la formulación, el intensificador de la absorción se incluye en una cantidad de entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 10% en peso de la formulación, preferentemente en una cantidad de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 5% en peso de la formulación.

Entre los agentes volumétricos para la utilización según la presente invención se incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina, manitol, xilitol, almidones y similares. En determinadas formas de realización preferentes, el agente volumétrico es el manitol. En determinadas formas de realización preferidas, en las que se incluye el agente volumétrico en la formulación, el agente volumétrico se incluye en una cantidad de entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 10% en peso de la formulación, preferentemente en una cantidad de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 5% en peso de la formulación.

Los polímeros formadores de película para la utilización según la presente invención pueden servir para reducir el tamaño de partícula de la pulverización, el ángulo de pulverización y preferentemente la extensión mediante el incremento de la viscosidad de la composición. Como polímero formador de película puede utilizarse goma gelano, goma xantano, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, Gelucire, poloxámeros, ácido algínico, éster de propilenglicol, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de PVP/PVA, lubrajel, polímero carboxivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, combinaciones de los mismos y similares. En determinadas formas de realización, un incremento de la viscosidad de la solución utilizando polímeros formadores de película o similares proporciona un incremento del tamaño de gota al administrarla a partir del dispositivo de pulverización. La química y el peso molecular del polímero también pueden influir sobre el diámetro de las gotas.

En determinadas formas de realización, las formulaciones según la invención preferentemente se envasan en forma de una solución en masa que contiene múltiples dosis en un sistema de bomba de pulverización que comprende un envase sellado dotado de una bomba dosificadora.

En determinadas formas de realización alternativas, las formulaciones según la invención preferentemente se envasan en forma de una única dosis unitaria de solución en un sistema de bomba de pulverización de una única dosis unitaria que comprende un envase sellado dotado de una bomba.

Típicamente se trata un paciente mediante la administración por vía sublingual de 1 a 2 accionamientos de la bomba de pulverización. Otra ventaja de la administración mediante pulverización sublingual es la capacidad de realizar fácilmente una titulación en los pacientes con 1 o 2 dosis, según se requiera, con un único accionamiento. Lo anterior no es el caso típico con otras formas de administración de fármaco (parches, pastillas, comprimidos, supositorios).

Los pulverizadores de acción de bombeo se caracterizan por que requieren la aplicación de presión externa para el accionamiento, por ejemplo, una presión manual externa, mecánica o activada eléctricamente. Por el contrario, en los sistemas presurizados, por ejemplo los pulverizadores de aerosol impulsado por propelente, el accionamiento típicamente se lleva a cabo mediante la liberación controlada de presión, por ejemplo mediante la apertura controlada de una válvula.

En determinadas formas de realización, los pulverizadores de bomba resultan preferentes ya que la utilización de un pulverizador de bomba con la formulación de la presente invención permite la administración de gotas o partículas que presentan un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 micrómetros, y/o que preferentemente presentan una distribución de tamaño de entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente entre aproximadamente 30 micrómetros y aproximadamente 70 micrómetros. Por el contrario en un sistema presurizado resultan partículas de tamaño inferior a 5 micrómetros. Las gotas o partículas líquidas con un diámetro inferior a aproximadamente 5 micrómetros presentan el potencial de entrar en los pulmones de un ser humano con la administración. Esta entrada en los pulmones podría conducir a un incremento de la variabilidad de paciente a paciente en la absorción del fentanilo.

Además, la absorción del fentanilo en los pulmones podría conducir a una absorción incrementada y a efectos secundarios incrementados, incluyendo depresión respiratoria, que podría resultar fatal.

5 En determinadas formas de realización preferentes, el tamaño de gota de las formulaciones administradas proporciona además un incremento del área superficial al pulverizarse por vía sublingual y no depositarse bajo la lengua con, por ejemplo, un cuentagotas.

10 En determinadas formas de realización preferentes, el dispositivo de administración es un dispositivo tal como los descritos en las patentes US nº 6.866.566, nº 6.877.672, nº 6.772.915, nº 6.725.857, nº 6.705.493, nº 6.679.248, nº 6.578.741, nº 6.527.144, nº 6.484.715, nº 6.478.196, nº 6.461.322, nº 6.446.839, nº 6.427.878, nº 6.367.473, nº 6.364.166, nº 6.321.942, nº 6.234.366, nº 6.227.413, nº 6.059.151, nº 6.059.150, nº 6.055.979, nº 5.944.222, nº 5.901.883, nº 5.813.570, nº 4.565.302, nº 4.532.967, nº 6.964.381, nº 6.860.411, nº 6.824.020, nº 6.817.490, nº 6.585.172, nº 6.443.370, nº 6.427.680, nº 6.425.499, nº 6.401.987, nº 6.398.074, nº 6.264.065, nº 5.950.877, nº 5.328.099, nº 5.301.846, y similares, los cuales se describen en determinadas formas de realización como adecuados para la administración nasal.

20 Otros dispositivos adecuados para la utilización de acuerdo con las formulaciones de la presente invención se describen en las patentes US nº 6.808.085, nº 6.736.293, nº 6.732.955, nº 6.708.846, nº 6.626.379, nº 6.626.330, nº 6.626.328, nº 6.454.185, nº 6.427.876, nº 6.427.684, nº 6.419.167, nº 6.405.903, nº 6.352.181, nº 6.308.867, nº 6.257.461, nº 6.257.461, nº 6.257.454, nº 6.250.509, nº 6.227.415, nº 6.209.760, nº 6.179.164, nº 6.109.547, nº 6.062.430, nº 6.026.992, nº 5.992.704, nº 5.992.703, nº 5.988.449, nº 5.967.369, nº 5.964.417, nº 5.950.879, nº 5.938.125, nº 5.927.559, nº 5.921.444, nº 5.893.484, nº 5.875.938, nº 5.862.962, nº 5.860.567, nº 5.816.504, nº 5.813.570, nº 5.803.311, nº 5.791.518, nº 5.692.650, nº 5.655.689, nº 5.584.417, nº 5.520.337, nº 5.519.980, nº 5.482.193, nº 5.469.989, nº 5.443.185, nº 5.439.177, nº 5.437.398, nº 5.427.280, nº 5.395.032, nº 5.375.745, nº 5.368.201, nº 5.366.122, nº 5.366.122, nº 5.335.823, nº 5.326.000, nº 5.323.936, nº 5.316.198, nº 5.301.841, nº 5.295.628, nº 5.289.946, nº 5.277.334, nº 5.257.726, nº 5.228.586, nº 5.209.375, nº 5.203.840, nº 5.147.087, nº 5.115.980, nº 5.110.052, nº 5.011.046, nº 4.958.752, nº 4.946.069, nº 4.944.430, nº 4.934.568, nº 4.921.142, nº 4.871.092, nº 4.830.284, nº 4.826.048, nº 4.823.991, nº 4.821.923, nº 4.817.829, nº 4.776.498, nº 4.762.475, nº 4.728.008, nº 4.726.747, nº 4.694.977, nº 4.694.976, nº 4.566.611, nº 6.851.583, nº 6.824.021, nº 6.779.690, nº 6.776.312, nº 6.971.559, nº 6.948.640, nº 6.945.473, nº 6.938.802, nº 6.933.850, nº 6.929.156, nº 6.918.514, nº 6.913.205, nº 6.866.168, nº 6.832.072, nº 6.830.163, nº 6.817.490, nº 6.817.489, nº 6.811.060, nº 6.811.057, nº 6.805.301, nº 6.805.263, nº 6.789.750, nº 6.789.706, nº 6.786.369, nº 6.783.035, nº 6.772.913, nº 6.769.579, nº 6.758.371, nº 6.752.298, nº 6.742.677, nº 6.705.062, nº 6.698.627, nº 6.698.623, nº 6.663.019, nº 6.659.314, nº 6.659.307, nº 6.655.550, nº 6.655.549, nº 6.651.846, nº 6.601.735, nº 6.595.395, nº 6.592.010, nº 6.588.629, nº 6.581.852, nº 6.571.991, nº 6.554.160, nº 6.536.635, nº 6.527.149, nº 6.527.148, nº 6.488.185, nº 6.471.097, nº 6.460.781, nº 6.460.740, nº 6.460.738, nº 6.446.841, nº 6.422.429, nº 6.409.049, nº 6.398.079, nº 6.360.919, nº 6.349.856, nº 6.345.737, nº 6.343.722, nº 6.662.561, nº 6.315.169, nº 6.273.303, nº 6.273.300, nº 6.261.274, nº 6.257.457, nº 6.234.363, nº 6.234.168, nº 6.221.054, nº 6.209.759, nº 6.189.741, nº 6.186.371, nº 6.155.496, nº 6.119.897, nº 6.105.826, nº 6.021.930, nº 6.012.615, nº 5.988.496, nº 5.950.871, nº 5.931.386, nº 5.850.948, nº 5.803.318, nº 5.799.810, nº 5.769.325, nº RE35.683, nº 5.692.492, nº 5.568.884, nº 5.566.865, nº 5.511.698, nº 5.482.188, nº 5.476.198, nº 5.366.115, nº 5.337.923, nº 5.249.713, nº 5.237.797, nº 5.234.135, nº 5.226.563, nº 5.190.192, nº 5.176.296, nº 5.127.548, nº 4.966.313, nº 4.91.840, nº 4.245.967, nº 4.030.667, y similares.

45 Aunque los dispositivos de administración dados a conocer en las patentes indicadas anteriormente pueden resultar adecuados para la administración nasal o por inhalación, de acuerdo con determinadas formas de realización de la presente invención, los dispositivos de administración se adaptan específicamente para que resulten adecuados para la administración sublingual de una formulación líquida. En determinadas formas de realización, entre los dispositivos utilizados para la práctica de la presente invención se incluyen componentes realizados por Pfeiffer of America, Inc., por ejemplo el artículo dispositivo de dosis unitaria sublingual número de referencia 72772 de Pfeiffer of America, Inc. En otras formas de realización, el dispositivo es el conjunto aplicador de dosis unitaria sublingual de Pfeiffer of America, Inc.

55 Preferentemente, el dispositivo según la presente invención se adapta para la administrar por vía sublingual la formulación sublingual de una manera controlada, preferentemente de manera que sólo las gotas que presentan un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 micrómetros, son administradas en el paciente. Más preferentemente, sólo las gotas que presentan una distribución de tamaño en el intervalo de entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de entre aproximadamente 30 micrómetros y aproximadamente 70 micrómetros.

65 Preferentemente, el dispensador está construido de manera que puede transportarse y simultáneamente operarse fiablemente con los dedos, o con tres dedos de una mano, y puede utilizarse, por ejemplo, como un pulverizador sublingual. El dispensador puede estar construido en forma de dispensador desechable que, tras el vaciado de la cámara con medio, no necesita rellenarse y, por lo tanto, puede estar construido como un componente estándar

simple, que recibe una bomba, la formulación, los canales y opcionalmente, válvulas y cierres dentro de una carcasa externa, que en vista lateral puede presentar aproximadamente forma de T o de Y.

5 En el caso de que el dispensador deba vaciarse en un único accionamiento de la bomba en porciones sucesivas o en un accionamiento completo de la bomba, y no deba rellenarse, el dispensador puede encontrarse cerrado de manera sustancialmente hermética con respecto al exterior en la posición inicial.

10 En determinadas formas de realización preferentes, el dispositivo de administración (por ejemplo tal como un dispositivo de bomba de pulverización) incluye un mecanismo de bloqueo. Preferentemente, el mecanismo de bloqueo permite la administración de únicamente una dosis unitaria, y preferentemente evita el abuso del fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, sólo permitiendo la administración de una dosis y bloqueando la administración posterior durante un periodo de tiempo determinado y/o predeterminado. En determinadas formas de realización, tras uno o más ciclos de accionamiento, el accionador puede transferirse automáticamente a la posición de bloqueo, de manera que para llevar a cabo un ciclo de accionamiento posterior aleatoriamente o deliberadamente es necesario que tenga lugar un desbloqueo. El bloqueo puede tener lugar en la posición inicial, en la posición de accionamiento y/o en una posición intermedia, y puede actuar tanto contra el accionamiento y contra el retorno o contra uno de dichos movimientos únicamente y varias posiciones de bloqueo con una acción de bloqueo igual o diferente.

20 En determinadas formas de realización, el dispositivo puede estar predosificado o, alternativamente, el dispositivo puede presentar un dosificador. Los dispositivos predosificados preferentemente contienen dosis previamente medidas o una fracción de dosis en algún tipo de unidades (por ejemplo una cantidad de una única dosis unitaria de solución, blísters u otras cavidades únicas o múltiples) que pueden incluirse en el dispositivo durante la fabricación o por el paciente antes de la utilización. Las unidades con dispositivo dosificador típicas presentan un depósito que contiene formulación suficiente para múltiples dosis que son administradas como pulverizaciones dosificadas por el dispositivo mismo al ser activado por el paciente.

30 Son factores importantes a considerar durante la fabricación del dispositivo, la reproducibilidad de la dosis, la pluma de la pulverización y la distribución de tamaños de las partículas/gotas, los cuales pueden afectar a la administración del fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado del mismo, bajo la lengua. El mantenimiento de la reproducibilidad de estos parámetros hasta la fecha de caducidad y garantizar la funcionalidad del dispositivo (por ejemplo el mecanismo de pulverización, elementos electrónicos, sensores) durante su vida útil bajo las condiciones de uso del paciente resulta importante ya que cualquier alteración de estos parámetros podría conducir a variabilidad de la administración y de la absorción, lo que podría conducir a potenciales efectos secundarios.

40 La dosis administrada de formulación de fármaco de pulverización puede ser dependiente del diseño, reproducibilidad y características de rendimiento del sistema de cierre del recipiente. Un dispositivo adecuado que proporciona la distribución deseada de tamaños de gotas/partículas es un factor importante para el rendimiento correcto del producto de fentanilo. Los parámetros de accionamiento (por ejemplo la fuerza, velocidad, y los tiempos de retención y retorno) también deberían considerarse con respecto al dispositivo. Además, el dispositivo debería ser compatible con los componentes de la formulación. Además, el dispositivo debería diseñarse para evitar la dosificación parcial de la formulación de fentanilo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, al utilizarla según las instrucciones de utilización para el paciente.

45 Un dispositivo típico incluye una unidad base, un accionador de descarga, un orificio para liberar la formulación a partir del dispositivo y un depósito de medio. Preferentemente se proporciona un depósito que, como cámara de dispensación, ya se ha rellenado durante la producción del dispositivo. El depósito de medio preferentemente define un contenido medido de fentanilo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, que debe descargarse con un único accionamiento.

50 Según determinadas formas de realización de la invención, un depósito, o un espacio del mismo que recibe el medio, preferentemente presenta una forma alargada, presentando preferentemente un grosor de pared que es constante en toda la circunferencia y longitud del cuerpo del depósito. El cuerpo del depósito puede estar formado simplemente por una sección de un hueco cilíndrico de un plástico, acero, tal como acero inoxidable, material transparente, tal como vidrio, o similar, de manera que su producción resulte muy simple.

60 Preferentemente, se proporciona un cuerpo accionador en una unidad del dispositivo, el cual es desplazable respecto al orificio para la activación de la descarga. Este cuerpo, durante el curso del movimiento de accionamiento, abre un cierre de una cámara, por ejemplo mediante punción. El espacio dentro de dicha cámara puede ser directamente contiguo al medio en el depósito, alojar el cuerpo de apertura o el depósito, por lo menos en parte, y estar configurado como espacio presurizado que previamente a su apertura se encuentra a una presión elevada. El cuerpo de apertura puede estar formado directamente por el depósito.

65 Preferentemente, durante una parte del recorrido de accionamiento posterior a la posición inicial, se acumula una presión elevada. En una parte siguiente del movimiento de accionamiento, continuando en la misma dirección, se

alivia la presión del medio en uno de los lados y se comunica al orificio de medio en ese lado. De esta manera, debido a la presión que actúa en el lado, el medio es empujado al exterior del depósito a través del orificio.

5 Típicamente, a medida que la formulación líquida sale por el orificio, las gotas de líquido siguen una trayectoria que está influida por la forma del orificio del dispositivo. En determinadas formas de realización, el tamaño de la gota, la geometría de la pulverización y el patrón de la pulverización son dependientes del diseño de la bomba y/o de las propiedades de la formulación. En determinadas formas de realización, la orientación del accionador, el diseño de la bomba y las propiedades de la formulación influirán sobre la simetría y forma de la pulverización.

10 En determinadas formas de realización, el dispositivo de la presente invención incluye además un tapón. Preferentemente, el tapón comprende un material que impide o sustancialmente impide la absorción del fentanilo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o derivado del mismo. Un tapón adecuado para la utilización de acuerdo con el dispositivo de la presente invención es, por ejemplo, un tapón comercializado por West Pharmaceutical Services, Inc. En determinadas formas de realización preferentes, el tapón presenta la composición y características siguientes: 1) elastómero: bromobutilo y/o clorobutilo, 2) refuerzo: material inerte, y 3) sistema de curado: no convencional.

20 En determinadas formas de realización, el dispositivo incluye además una junta. Preferentemente, la junta comprende un material que impide o sustancialmente impide la absorción del fentanilo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o derivado del mismo. Una junta adecuada para la utilización de acuerdo con el dispositivo de la presente invención es, por ejemplo, un tapón comercializado por West Pharmaceutical Services, Inc. En determinadas formas de realización preferentes, la junta presenta la composición y características siguientes: 1) elastómero: bromobutilo y/o clorobutilo, 2) refuerzo: material inerte, y 3) sistema de curado: no convencional.

25 La distribución de tamaños de gota puede determinarse mediante la utilización de cualquier método fiable conocido por el experto en la materia. Uno de estos métodos utiliza dispositivos de difracción láser, tales como, por ejemplo, Malvern Spraytec® con software RT Sizer. También puede utilizarse un dispositivo Malvern Mastersizer S, de Malvern Instruments Limited (Reino Unido), para determinar la distribución de tamaños. Un Malvern Mastersize S es un analizador modulador de tamaños de partícula que ofrece versatilidad en las mediciones. Puede medir el tamaño de las gotas de la pulverización, así como muestras húmedas y secas. Utilizando el Malvern Mastersizer S pueden medirse partículas de tamaños entre submicrométrico y de unos cuantos mm.

35 Además, también pueden utilizarse estaciones de accionamiento automáticas para ensayos *in vitro* comparativos de bioequivalencia u otros ensayos para reducir la variabilidad asociada al accionamiento manual durante la determinación de la distribución de tamaños de gota. Puede aplicarse cualquiera de dichas estaciones de accionamiento automático conocidas por el experto en la materia en la práctica de la presente invención. Un ejemplo de dicho dispositivo es la estación de accionamiento MightyRunt de Innova Systems, Inc. En una forma de realización preferida, un MightyRunt está dotado de un accesorio extractor. En una forma de realización adicional, el MightyRunt está provisto adicionalmente de una balanza Mettler Toledo modelo AT201.

40 Otros agentes activos

Aunque la invención descrita en la presente memoria se ha descrito con respecto al fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado del mismo, se encuentra contemplado que puedan utilizarse según la presente invención otros agentes farmacéuticos activos, particularmente aquellos adecuados para la administración sublingual. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, pueden utilizarse otros analgésicos opioides que resultan adecuados para la administración sublingual en lugar del fentanilo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o derivado del mismo. Entre determinados analgésicos opioides para la utilización según la presente invención se incluyen, por ejemplo y de manera no limitativa, alfentanilo, sufentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, tramadol y similares.

55 En determinadas formas de realización, el compuesto activo es un analgésico antagonista de opioide, agente antimigrañoso, agente antiemético, agente antiepiléptico, agente antihipertensor, agente anestésico, canabinoide, antagonista de canabinoide, agonista inverso de canabinoide, endocanabinoide, encefalina, análogos o derivados de los mismos, o mezclas de los mismos.

60 Entre los analgésicos útiles en la presente invención se incluyen, de manera no limitativa, alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, fempipramida, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, piritramida, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, análogos o derivados de los mismos, o mezclas de los mismos.

Entre los antagonistas de opioides útiles en la presente invención se incluyen, de manera no limitativa, naloxona, naltrexona, nalmefeno, análogos o derivados de los mismos, o mezclas de los mismos.

65

Entre los agentes antimigrañosos que resultan útiles en la presente invención se incluyen, de manera no limitativa, amotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán, alcaloides ergóticos, proxibarbal, lisuride, metisergida, clonidina, pizotifeno, análogos o derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

5 Entre los agentes antieméticos que resultan útiles en la presente invención se incluyen, de manera no limitativa, bromoprida, domperidona, granisetron, ondansetrón, tropisetron, metoclopramida, piridoxina, escopolamina, tietilperazina, análogos o derivados de los mismos, o mezclas de los mismos.

10 Entre los agentes antiepilépticos que resultan útiles en la presente invención se incluyen, de manera no limitativa, barbitúricos, carbamazepina, etosuximida, mesuximida, fenitoína, primidona, sultiam, ácido valproico, vigabatrina, análogos o derivados de los mismos, o mezclas de los mismos.

15 Entre los agentes antihipertensores que resultan útiles en la presente invención se incluyen, de manera no limitativa, diltiazem, clonidina, nifedipina, verapamilo, isosórbido-5-mononitrato, nitratos orgánicos, agentes utilizados en el tratamiento de trastornos cardiacos, análogos o derivados de los mismos, o mezclas de los mismos.

20 Entre los anestésicos que resultan útiles en la presente invención se incluyen, de manera no limitativa, benzocaína, bupivacaína, dibucaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, oxibuprocaína, piperocaína, prilocaína, procaína, proparacaína, ropivacaína, tetracaína, xilocaína, desflurano, enflurano, isoflurano, sevoflurano, benzonatato, diclonina, quetamina, fenol, propofol, análogos o derivados de los mismos, o mezclas de los mismos.

25 Entre los cannabinoides que resultan útiles en la presente invención se incluyen, de manera no limitativa, delta-8-tetrahydrocannabinol, delta-9-tetrahydrocannabinol, canabidol, olivetol, cannabinol, canabigerol, nabilona, ácido delta-9-tetrahydro-cannabinólico, el cannabinoide no psicotrópico homólogo 8 de ácido 3-dimetilhepti-11-carboxílico, delta-8-tetrahydrocannabinol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, complejos de los mismos, derivados de los mismos o mezclas de los mismos. Un cannabinoide particularmente preferente es el delta-9-tetrahydrocannabinol, también conocido como dronabinol.

30 Además, los agentes activos que presentan un índice o intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo en los que pequeñas variaciones de los niveles sanguíneos del fármaco provocan cambios de eficacia o toxicidad del fármaco) podrían resultar particularmente adecuados para la utilización según la presente invención. Entre dichos agentes activos se incluyen, por ejemplo y de manera no limitativa, digoxina, levotiroxina, aminoglucósidos (por ejemplo gentamicina, tobramicina), antiarrítmicos (por ejemplo procainamida, quinidina), teofilina, antineoplásicos, busulfán, metotrexato, 6-MP, carboplatino, antidepresivos (por ejemplo el litio), anticonvulsivos (por ejemplo fenitoína, carbamazepina, valproato sódico, ácido valproico), antipsicóticos, anticoagulantes (por ejemplo warfarina), ciclosporina y similares.

A continuación se describe la invención con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos adjuntos.

40 **Descripción detallada de las formas de realización preferidas**

Ejemplo 1

45 En el Ejemplo 1, se preparó una formulación sublingual de fentanilo que presentaba una concentración de 0,5 mg/ml. La formulación se presenta en la Tabla 1, a continuación:

Tabla 1

Ingrediente	Porcentaje
Concentración de base fentanilo	Porcentaje hasta 0,5 mg/ml
Etol, % (v)	20
Propilenglicol, % (v)	5
Agua DI, % (v)	c.s.

50 **Ejemplo 2**

En el Ejemplo 2, se preparó una formulación sublingual de fentanilo que presentaba una concentración de 0,5 mg/ml. La formulación se presenta en la Tabla 2, a continuación:

55 Tabla 2

Ingrediente	Porcentaje
Concentración de base fentanilo	Porcentaje hasta 0,5 mg/ml
Etol, % (v)	20
Propilenglicol, % (v)	5
Agua DI, % (v)	c.s.

Contiene citrato de fentanilo equivalente a 0,5 mg/ml de base fentanilo

Ejemplo 3

En el Ejemplo 3, se preparó una formulación sublingual de fentanilo que presentaba una concentración de 0,5 mg/ml. La formulación se presenta en la Tabla 3, a continuación:

Tabla 3

Ingrediente	Porcentaje
Concentración de base fentanilo	Porcentaje hasta 0,5 mg/ml
Etanol, % (v)	20
Propilenglicol, % (v)	5
Agua DI, % (v)	c.s.
Manitol, % (p)	0,3
Tween-80, % (p)	0,2

Ejemplo 4

En el Ejemplo 4, se preparó una formulación sublingual de fentanilo que presentaba una concentración de 0,5 mg/ml. La formulación se presenta en la Tabla 4, a continuación:

Tabla 4

Ingrediente	Porcentaje
Triacetina, % (p)	0,5
Concentración de base fentanilo	Porcentaje hasta 0,5 mg/ml
Etanol, % (v)	20
Propilenglicol, % (v)	5
Agua DI, % (v)	c.s.

Ejemplo 5

En el Ejemplo 5, se preparó una formulación sublingual de fentanilo que presentaba una concentración de 0,5 mg/ml. La formulación se presenta en la Tabla 5, a continuación:

Tabla 5

Ingrediente	Porcentaje
Concentración de base fentanilo	Porcentaje hasta 0,5 mg/ml
Etanol, % (v)	c.s.
Propilenglicol, % (v)	5
Migliol, % (v)	50%

Preparación de formulaciones (Ejemplos 1 a 5)

1. Se pesó una cantidad calculada de base fentanilo o citrato de fentanilo en un recipiente de vidrio tarado.
2. Se añadió una cantidad calculada de alcohol al recipiente y se mezcló para disolver el fentanilo.
3. Se pesó propilenglicol y se añadió a la solución de fentanilo.
4. Se pesó agua o tampón o migliol, se añadió a la solución de fentanilo y se mezcló durante 2 min.
5. Se añadieron ingredientes inactivos (manitol, triacetina o TW80) al final y se mezclaron bien.
6. La solución final se agitó con vórtex durante 3 min. Tras la mezcla, las formulaciones se almacenaron en una nevera para estudios adicionales.

Ejemplo 6

En el Ejemplo 6, se utilizaron tres conejos que pesaban 2 a 3 kg para estudiar la biodisponibilidad de la administración sublingual de los Ejemplos 1 a 5 en comparación con la inyección i.v. de la formulación a modo de referencia. En primer lugar los conejos fueron anestesiados con gas isoflurano según resultase necesario para mantener los conejos inmovilizados durante 15 a 20 min.

Para cada formulación los conejos de estudio recibieron una única dosis de 0,1 ml (equivalente a 50 µg de base fentanilo) mediante administración sublingual y u.v. Para los estudios sublinguales, la dosis de formulación líquida se

administró bajo la lengua utilizando una botella de pulverización. Las muestras de sangre (1 ml por cada muestra) se obtuvieron mediante un catéter instalado en el interior de la vena de la oreja.

5 Se recogieron muestras de sangre en las líneas bases de tiempo cero y a los 5, 10, 20, 45, 60 y 120 minutos después de la única dosis. Se enfriaron inmediatamente las muestras y se separó el plasma mediante centrifugación dentro de las 2 a 3 horas posteriores a la recolección de la sangre. Las muestras se almacenaron a -20°C hasta los ensayos. Tras la recuperación de la anestesia, los animales fueron devueltos a las jaulas. Estos animales se dejaron en reposo en las jaulas durante por lo menos 5 a 7 días antes de que pudiesen utilizarse para ensayos posteriores.

10 Recolección y separación de plasma

Se recogió sangre de los conejos en tubos de 3 ml que contenían EDTA al 7,5% y se centrifugaron a 3.000 rpm durante 15 minutos para eliminar las células sanguíneas y otro material insoluble. Se decantó el plasma en un tubo silanizado y se mantuvo congelado a -20°C hasta el ensayo.

15 Extracción de plasma

20 Para cada muestra de ensayo (0,5 ml) se añadieron 100 µl de sufentanilo (IS) y 100 µl de NaOH 5 M (para la desnaturalización de las proteínas. Se extrajo el fentanilo con 1 ml de clorobutano mediante mezcla con vórtex durante 15 min. Tras centrifugar a 12.000 rpm durante 5 minutos y liofilizar durante 10 minutos (para romper cualquier emulsión), la capa orgánica superior se decantó y se evaporó a sequedad utilizando un flujo suave de nitrógeno. El residuo de extracción se reconstituyó con 100 µl de metanol seguido de la mezcla con vórtex durante 5 min. y el sonicado durante 3 min., después se inyectó un volumen de 3 µl en el sistema de CG-EM.

25 Resultados y comentario

Concentración plasmática vs. perfiles temporales

30 Los perfiles de concentración plasmática-tiempo de fentanilo en conejos que seguían una administración i.v. y sublingual de 0,1 ml (equivalente a 50 µg de base fentanilo) se proporcionan en las tablas siguientes (Tablas 6A-10B).

Las Tablas 6A y 6B proporcionan los perfiles de concentración plasmática-tiempo para el Ejemplo 1.

35 Tabla 6A
(Ejemplo 1, intravenoso)

TIEMPO (min.)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	MEDIA GENERAL	DESV. ESTAND.
5		785,8012	839,9696	812,885396	38,302813
10		507,7546	715,6065	611,680527	146,97351
20	737,3449	423,5903	667,9939	609,643027	164,81539
45	701,5631	482,215	382,5801	522,119422	163,19256
60	562,501	554,8479	475,4686	530,939148	48,191101
90	207,5541	492,4037	429,1217	376,359829	149,57498
120	214,0297		196,9675	205,4986	12,064797

Tabla 6B
(Ejemplo 1, sublingual)

TIEMPO (min.)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	MEDIA GENERAL	DESV. ESTAND.
5		412,1095	370,7992	391,454361	29,210825
10	205,5274	279,3298	755,3469	413,401352	52,186202
20	539,2677	627,0507	712,6511	626,323191	86,693973
45		618,9493	387,7606	503,35497	163,47506
60	349,3563	218,14	498,3773	355,291188	140,2129
90	245,8519	249,5091	231,7688	242,376606	9,3668848
120	214,1339	162,9939	199,6146	192,247465	26,353936

40 En las Tablas 7A y 7B se muestran los perfiles de concentración plasmática-tiempo para el Ejemplo 2.

ES 2 535 233 T3

Tabla 7A
(Ejemplo 2, intravenoso)

TIEMPO (min.)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	MEDIA GENERAL	DESV. ESTAND.
5	671,5152	788,2252		729,870183	58,35497
10	379,1866	617,5517	1102	699,579446	300,73378
20	603,9696	407,5375		505,75355	98,216024
45	380,9878		292,998	336,992901	43,994929
60	140,7566	266,3611	388,5314	265,216362	101,1569
90	81,06491	254,4848	334,8012	223,450304	105,88636
120	95,34888	278,7789	232,4037	202,177147	77,875432

5

Tabla 7B
(Ejemplo 2, sublingual)

TIEMPO (min.)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	MEDIA GENERAL	DESV. ESTAND.
5	350,2297	106,9249	337,6856	264,946755	136,99455
10	373,5822	115,1643	486,0254	324,923935	190,15835
20	285,5994	294,5517	518,5091	366,220081	131,96212
45	302,7099	52,78093	359,9483	238,479716	163,34652
60	118,3915	43,02434	314,9564	158,790737	140,39528
90	81,06491	43,39148		62,2281947	26,639136
120	95,34888	35,34888	30,68154	53,7931034	36,063946

En las Tablas 8A y 8B se muestran los perfiles de concentración plasmática-tiempo para el Ejemplo 3.

10

Tabla 8A
(Ejemplo 3, intravenoso)

TIEMPO (min.)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	MEDIA GENERAL	DESV. ESTAND.
5	903,4949	1000,205	882,0649	928,588235	51,390778
10	814,3834	557,9432	484,5233	618,949966	141,40552
20		348,8641	309,1785	329,021298	19,842799
45	120,2677	169,7972	211,0669	167,043949	37,119701
60	160,3347	121,5882	128,9087	136,943881	16,807631
90	89,85598	85,70081	92,71197	89,4229209	2,8786265
120					

Tabla 8B
(Ejemplo 3, sublingual)

TIEMPO (min.)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	MEDIA GENERAL	DESV. ESTAND.
5		127,3124	269,1927	198,252535	100,32454
10	304,6288	589,1684	310,5953	401,464165	162,58397
20	349,3611	689,7999	281,5365	440,232477	218,77603
45	288,0639	418,1555	195,9391	300,719518	111,64744
60	173,0345	255,9016		214,45	74,967507
90	224,432	87,7931	228,6156	180,280257	80,123534
120	96,5284	145,1907		120,859533	34,409422

15

En las Tablas 9A y 9B se muestran los perfiles de concentración plasmática-tiempo para el Ejemplo 4.

Tabla 9A
(Ejemplo 4, intravenoso)

TIEMPO (min.)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	MEDIA GENERAL	DESV. ESTAND.
5	740,3759	732,5855	717,8438	730,268425	11,443374
10	666,2644	671,4571	627,0568	654,926076	24,274753
20	713,355	592,5	638,7444	648,199797	60,979784
45	575,2667	557,7789	482,8316	538,625761	49,103907
60	409,8756	596,6278	548,1217	518,208362	96,903054
90	455,8567	484,928	430,5538	457,112801	27,208875
120	385,2982		452,6998	418,998986	47,660144

Tabla 9B
(Ejemplo 4, sublingual)

TIEMPO (min.)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	MEDIA GENERAL	DES. ESTAND.
5	250,8854	481,6146	459,2779	397,259297	127,25455
10	478,074	577,9594	614,8479	556,960446	70,76361
20	587,8195	465,9229	518,4341	524,058824	61,142626
45	538,3245	499,217	449,574	495,705206	44,479353
60	367,4361	452,9817	442,7566	421,058147	46,718636
90	309,5538	571,0487	202,8722	361,158215	189,43533
120	205,6531	195,7282	427,1927	276,191346	130,86513

5 En las Tablas 10A y 10B se muestran los perfiles de concentración plasmática-tiempo para el Ejemplo 5.

Tabla 10A
(Ejemplo 5, intravenoso)

TIEMPO (min.)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	MEDIA GENERAL	DES. ESTAND.
5	928,5193	1247,247	1123,335	1099,70047	160,67311
10	920,1521	1100,3	1103,844	1041,43205	105,04643
20	876,3793	966,998	972,8114	938,729547	54,075067
45	765,9696	938,3834	947,0609	883,804598	102,14032
60	645,6045	892,6836	482,2799	673,52265	206,62129
90	157,9533	418,6034	343,0811	306,545977	134,1109
120	58,43813	30,68154	30,68154	39,933739	16,025276

10

Tabla 10B
(Ejemplo 5, sublingual)

TIEMPO (min.)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	MEDIA GENERAL	DES. ESTAND.
5	140,7911	176,7338	127,357	148,293949	25,529127
10	239,712	191,2956	210,8458	213,951149	24,357082
20	409,5335	580,6095	540,5842	510,242394	89,483087
45	351,3955	500,9315	314,7343	389,020453	98,636103
60	364,9493	439,2885	280,645	361,020453	79,373899
90	245,2698	403,4255	30,68154	226,458925	187,08258
120	30,68154	119,7079	215,6552	122,014875	92,508392

Parámetros farmacocinéticos

15 Los parámetros farmacocinéticos concentración plasmática pico (Cmax), tiempo hasta alcanzar Cmax (Tmax), semivida ($t_{1/2}$), área bajo la curva (ABC) y eliminación corporal total (EI) obtenidos tras la administración de fármaco sublingual o i.v. se tabulan en las tablas siguientes (Tablas 11 a 15). Además, las curvas de concentración plasmática-tiempo tras la administración de dosis i.v. y sublinguales de fentanilo se muestran en las figuras 1 a 10.

20

Tabla 11
(Ejemplo 1, intravenoso y sublingual)

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ABC (min*ng/ml)	$T_{1/2}$ (min)	TMAX (min)	CMAX (ng/ml)	VD (ml)	EI (ml/min)
i.v.	71722,86	43,8141	0	812,8854	50,7843	0,6966
s.l.	59684,34	55,704	20	626,3232		

Tabla 12
(Ejemplo 2, intravenoso y sublingual)

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ABC (min*ng/ml)	$T_{1/2}$ (min)	TMAX (min)	CMAX (ng/ml)	VD (ml)	EI (ml/min)
i.v.	86790,18	153,2372	0	729,8702	181,8356	0,9218
s.l.	23759,14	33,1477	20	366,2201		

25

Tabla 13
(Ejemplo 3, intravenoso y sublingual)

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ABC (min*ng/ml)	T _{1/2} (min)	TMAX (min)	CMAX (ng/ml)	VD (ml)	EI (ml/min)
i.v.	32707,76	49,7523	0	928,5882	78,4776	1,5287
s.l.	40623,13	57,6038	20	440,2325		

5

Tabla 14
(Ejemplo 4, intravenoso y sublingual)

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ABC (min*ng/ml)	T _{1/2} (min)	TMAX (min)	CMAX (ng/ml)	VD (ml)	EI (ml/min)
i.v.	185485,6	200,3556	0	730,2684	77,036	0,2696
s.l.	86916,91	93,4018	10	556,9604		

Tabla 15
(Ejemplo 5, intravenoso y sublingual)

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ABC (min*ng/ml)	T _{1/2} (min)	TMAX (min)	CMAX (ng/ml)	VD (ml)	EI (ml/min)
i.v.	76250,66	17,0944	0	1099,7005	27,3544	0,6557
s.l.	42554,59	38,2788	20	510,2424		

10 Las concentraciones máximas se alcanzaron en aproximadamente 20 minutos para todas las formulaciones tras la administración sublingual. Se observó considerable variabilidad interindividual en ambas vías de administración. Pudo demostrarse una concentración plasmática medible tras la administración sublingual tras 120 minutos en la mayoría de los ensayos de formulación. En conclusión, la administración sublingual de fentanilo mostró un buen perfil de absorción en comparación con la administración i.v.

15 **Ejemplo 7**
En el Ejemplo 7 se llevó a cabo un estudio para determinar la farmacocinética de una formulación preparada según el Ejemplo 1 tras incrementar la administración de dosis sublingual en voluntarios sanos bajo condiciones de ayuno. También se llevó a cabo el estudio para determinar la seguridad y tolerabilidad de una pulverización sublingual de fentanilo preparada según el Ejemplo 1 en seres humanos.

20 El estudio era un estudio de centro único, dosis única, ciego único, dosis creciente secuencial y diseño repetido en sujetos varones sanos. Se administraron los tratamientos siguientes bajo condiciones de ayuno:

- 25 Tratamiento A (ensayo 1): una pulverización sublingual de fentanilo 1 mg/ml (1x dosis de 100 µg)
 Tratamiento B (ensayo 2): una pulverización sublingual de fentanilo 4 mg/ml (1x dosis de 400 µg)
 Tratamiento C (ensayo 2): dos pulverizaciones sublinguales de fentanilo 4 mg/ml (1x dosis de 800 µg)
 30 Tratamiento D (ensayo de placebo 1): una pulverización sublingual de placebo 1 mg/ml (1x dosis de 100 µg)
 Tratamiento E (ensayo de placebo 2): una pulverización sublingual de placebo 4 mg/ml (1x dosis de 400 µg)
 Tratamiento F (ensayo de placebo 2): dos pulverizaciones sublinguales de placebo 4 mg/ml (1x dosis de 800 µg)

35 Los productos debían administrarse en nueve (9) voluntarios varones sanos según el diseño siguiente en la Tabla 16, a continuación:

	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3
Secuencia 1 (n=6)	100 µg	400 µg	800 µg
Secuencia 2 (n=3)	Placebo	Placebo	Placebo

40 En cada periodo, los sujetos debían llegar al sitio clínico por lo menos 10 horas antes de la administración. Tras un ayuno durante la noche supervisado, se administró por vía oral durante la mañana una única dosis oral de la formulación asignada. Se dejó que los sujetos abandonase en sitio clínico tras la extracción de sangre de las 24 h. El periodo de lavado se fijó en por lo menos 14 días; se preveía una duración del presente estudio de aproximadamente 5 a 6 semanas. Según el protocolo, se separó cada dosis secuencial por un lavado de por lo menos 14 días, que corresponde a más de 10 veces la semivida esperada de la fracción que debía medirse. Sin embargo, durante el estudio los periodos 1 y 2 se separaron por un lavado de 15 días y los periodos 2 y 3 se separaron por un lavado de 13 días. Debido a que la semivida esperada del fentanilo se informa que es de
 45 aproximadamente 6,4 horas, se consideró que estas desviaciones de la duración del lavado no afectarían a la conclusión del estudio. Además, no se observó contaminación cruzada al inicio del segundo y tercer periodos.

Evaluaciones farmacocinéticas

5 Se recogieron muestras de sangre para las mediciones farmacocinéticas antes y hasta 24 horas después (muestreos en serie) de cada administración de fármaco. Las concentraciones de fármaco producidas mediante la administración de las formulaciones estudiadas se utilizaron para derivar los parámetros farmacocinéticos listados en las Tablas 17 y 18, posteriormente.

10 Se incluyeron seis (6) sujetos en los análisis estadísticos. En la Tabla 17 se presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos no normalizados y un resumen de los parámetros farmacocinéticos normalizados se presenta en la Tabla 18. El perfil de concentraciones plasmáticas medidas medias frente al tiempo, producido mediante la administración de los productos de ensayo, se ilustra en la figura 11, mientras que el perfil de concentraciones medias transformadas con ln frente al tiempo se presenta en la figura 12.

15 Los parámetros farmacocinéticos de interés para el presente estudio eran C_{max} , ABC_{∞} , ABC_T , $ABC_{T/\infty}$, K_{El} , T_{max} , $T_{1/2El}$, El/F y V_z/F .

Tabla 17: parámetros farmacocinéticos.

Fentanilo (n=6).

Datos no normalizados

PARÁMETRO	ENSAYO 1 (100 µg) n=6		ENSAYO 2 (400 µg) n=6		ENSAYO 2 (800 µg) n=2	
	MEDIA	C.V. (%)	MEDIA	C.V. (%)	MEDIA	C.V. (%)
C_{max} (pg/ml)	172,0	27,1	708,0	50,2	1270,4	37,7
$Ln(C_{max})(pg/ml)$	5,1207	4,8	6,4509	8,2	7,1102	5,4
T_{max} (horas)	0,50	29,7	0,50	61,3	0,75	0,0
ABC_T (pg·h/ml)	472,6	66,2	3556,1	63,0	5417,3	30,6
$Ln(ABC_T)(pg·h/ml)$	6,0271	8,6	8,0208	7,5	8,5734	3,6
ABC_{∞} (pg·h/ml)	817,9	36,1	4242,6	57,6	5726,8	28,8
$Ln(ABC_{\infty})(pg·h/ml)$	6,6607	4,8	8,2303	6,4	8,6317	3,4
$ABC_{T/\infty}$ (%)	54,90	28,7	81,48	10,6	94,35	1,8
K_{El} (horas ⁻¹)	0,2008	27,4	0,1593	44,9	0,1782	0,9
$T_{1/2El}$ (horas)	3,70	30,4	5,20	45,8	3,89	0,9
El/F (ml/h/kg)	1718,8	27,7	1532,2	49,7	1837,3	13,1
V_z/F (ml/kg)	9070,2	34,7	10470,4	47,1	10307,7	12,2

Para T_{max} , se presenta la mediana y el análisis estadístico está basado en rangos.

Tabla 18

Datos normalizados respecto a la dosis de 100 µg

PARÁMETRO	ENSAYO 1 (100 µg) n=6		ENSAYO 2 (400 µg) n=6		ENSAYO 2 (800 µg) n=2	
	MEDIA	C.V. (%)	MEDIA	C.V. (%)	MEDIA	C.V. (%)
C_{max} (pg/ml)	172,0	27,1	177,0	50,2	158,8	37,7
$Ln(C_{max})(pg/ml)$	5,1207	4,8	5,0646	10,4	5,0307	7,7
T_{max} (horas)	0,50	29,7	0,50	61,3	0,75	0,0
ABC_T (pg·h/ml)	472,6	66,2	889,0 ¹	63,0	677,2	30,6
$Ln(ABC_T)(pg·h/ml)$	6,0271	8,6	6,6346 ¹	9,1	6,4940	4,8
ABC_{∞} (pg·h/ml)	817,9	36,1	1060,7	57,6	715,9	28,8
$Ln(ABC_{\infty})(pg·h/ml)$	6,6607	4,8	6,8440	7,7	6,5523	4,5
$ABC_{T/\infty}$ (%)	54,90	28,7	81,48 ²	10,6	94,35 ²	1,8
K_{El} (horas ⁻¹)	0,2008	27,4	0,1593	44,9	0,1782	0,9
$T_{1/2El}$ (horas)	3,70	30,4	5,20	45,8	3,89	0,9
El/F (ml/h/kg)	1718,8	27,7	1532,2	49,7	1837,3	13,1
V_z/F (ml/kg)	9070,2	34,7	10470,4	47,1	10307,7	12,2

25 Para T_{max} , se presenta la mediana y los análisis estadísticos están basados en rangos.

1=Diferente del ensayo 1 (p<0,05)

2=Diferente del ensayo 1 (p<0,01)

N.S.=No significativo (p>0,05)

30 Definición de los parámetros farmacocinéticos

C_{max} : concentración plasmática máxima (ng/ml).

T_{max} : tiempo de concentración plasmática medida máxima; en caso de que se produzca en más de un punto temporal, T_{max} se define como el primer punto temporal con este valor (horas).

C_{UCC} : última concentración cuantificable (ng/ml).

T_{UCC} : tiempo de última concentración plasmática cuantificable (hora).

ABC_T : área acumulada bajo la curva de concentración plasmática-tiempo calculada entre 0 y T_{UCC} utilizando el método trapezoidal (ng·h/ml) y calculada según la ecuación siguiente:

5

$$ABC_T = \sum_2^{NUCC} \left[\left(\frac{C_{n-1} + C_n}{2} \right) \times (T_n - T_{n-1}) \right]$$

en la que NUCC es el número de la muestra relacionada con el TUCC.

10 ABC_{∞} : área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo extrapolada a infinito (ng·h/ml).

$$ABC_{\infty} = ABC_T + \left(\frac{C_{UCC}}{K_{el}} \right)$$

$ABC_{T/\infty}$: porcentaje relativo de ABC_T con respecto a ABC_{∞} (%).

15

$$ABC_{T/\infty} = \left(\frac{ABC_T}{ABC_{\infty}} \right) \times 100$$

T_{LIN} : punto temporal en que se inicia la eliminación log-lineal (hora).

20 K_{el} : constante de eliminación media aparente estimada mediante un análisis de regresión de cuadrados mínimos no lineal; se requiere un mínimo de tres valores al final de la curva de concentración-tiempo ($horas^{-1}$).

$T_{1/2el}$: semivida de eliminación (hora).

$$T_{1/2el} = \frac{\ln(2)}{K_{el}}$$

EI/F: eliminación aparente (ml/h/kg)

25

$$EI/F = \frac{\text{Dosis}^*}{ABC_{\infty}}$$

V_z/F : volumen aparente de distribución (ml/kg)

30

$$V_z/F = \frac{\text{Dosis}^*}{K_{el} \cdot ABC_{\infty}}$$

*Dosis expresada en peso (kg)

35 Tal como se ha indicado en la Tabla 11, los parámetros para los que se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la dosis de 100 µg y la dosis de 400 µg normalizada era ABC_T , $\ln(ABC_T)$ y $ABC_{T/\infty}$ y el parámetro para el que se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la dosis de 100 µg y la dosis de 800 µg normalizada era $ABC_{T/\infty}$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los demás parámetros farmacocinéticos bajo estudio.

40 El valor de C_{max} medio de la dosis de 100 µg era de 172,0 pg/ml, mientras que para la dosis de 400 µg era de 708,0 pg/ml y para la dosis de 800 µg era de 1270,4 pg/ml. Tras normalizar a la dosis de 100 µg, el valor de C_{max} medio de la dosis de 400 µg era de 177,0 pg/ml y para la dosis de 800 µg era de 158,8 pg/ml.

45 La mediana de T_{max} era de 0,50 horas para la dosis de 100 µg y la dosis de 400 µg, y de 0,75 horas para la dosis de 800 µg.

El valor medio de ABC_T de la dosis de 100 μg era de 472,6 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$, mientras que para la dosis de 400 μg , era de 3556,1 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y para la dosis de 800 μg , era de 5417,3 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Tras normalizar respecto a la dosis de 100 μg , el valor medio de ABC_T de la dosis de 400 μg era de 889,0 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y para la dosis de 800 μg era de 677,2 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

5 El valor medio de ABC_∞ de la dosis de 100 μg era de 817,9 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$, mientras que para la dosis de 400 μg era de 4242,6 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y para la dosis de 800 μg era de 5726,8 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Tras normalizar respecto a la dosis de 100 μg , el valor medio de ABC_∞ de la dosis de 400 μg era de 1060,7 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y para la dosis de 800 μg era de 715,9 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

10 La relación $ABC_{T/\infty}$ era de aproximadamente 55% para la dosis de 100 μg , de 81% para la dosis de 400 μg y de 94% para la dosis de 800 μg .

La K_{el} media era de 0,2008 hora^{-1} para la dosis de 100 μg , de 0,1593 hora^{-1} para la dosis de 400 μg y de 0,1782 hora^{-1} para la dosis de 800 μg , mientras que el valor medio de $T_{1/2el}$ era de 3,70 horas, 5,20 horas y 3,89 horas, respectivamente.

15 La Cl/F media era de 1718,8 $\text{ml}/\text{h}/\text{kg}$ para la dosis de 100 μg , de 1532,2 $\text{ml}/\text{h}/\text{kg}$ para la dosis de 400 μg y de 1837,3 $\text{ml}/\text{h}/\text{kg}$ para la dosis de 800 μg , mientras que la V_z/F media era de 9070,2 ml/kg para la dosis de 100 μg , de 10470,4 ml/kg para la dosis de 400 μg y de 10307,7 ml/kg para la dosis de 800 μg .

20 La variación intrasujeto era de 36,79%, 37,05% y 28,88% para C_{max} , ABC_T y ABC_∞ , respectivamente.

Evaluación de la seguridad

25 Entre los parámetros de seguridad se incluían la incidencia de efectos adversos, mediciones de signos vitales, tasa respiratoria, saturación de oxígeno de la sangre mediante oximetría de pulso de dedo, ECG y parámetros de laboratorio clínico.

30 Todos los sucesos adversos fueron informados espontáneamente por el voluntario, observados por el investigador clínico (o delegados) o inducido por preguntas realizadas por el personal clínico. Los sucesos adversos también fueron informados tras completar el formulario "Cuestionario de palatabilidad de la medicación para el paciente", que fue rellenado inmediatamente después de la administración. En el contexto del estudio, el periodo de observación de cada sujeto individual se extendió desde el momento que el sujeto proporcionó su consentimiento informado hasta un periodo dentro de los 7 días posteriores a la última administración de fármaco.

Resultados de seguridad:

35 Los nueve sujetos experimentaron un total de ciento veintisiete (127) sucesos adversos durante el estudio. No se registró ningún suceso adverso grave durante el presente estudio. Se informó de veinte sucesos adversos (8 tipos diferentes) tras la administración de dosis única del producto del Ensayo 1 (A); se informó de cincuenta y seis sucesos adversos (26 tipos diferentes) tras la administración de dosis única del producto del ensayo 2 (B); se informó de veintidós sucesos adversos (19 tipos diferentes) tras la administración de dosis única del producto de ensayo 2 (C); se informó de diez sucesos adversos (8 tipos diferentes) tras la administración de dosis única del producto de ensayo de placebo 1 (D); se informó de once sucesos adversos (9 tipos diferentes) tras la administración de dosis única del producto de ensayo de placebo 2 (E) y se informó de doce sucesos adversos (8 tipos diferentes) tras la administración de dosis única del producto de ensayo de placebo 2 (F). Dos (2) sucesos adversos asociados a los resultados de ensayo de laboratorio posterior al estudio se imputaron a tres formulaciones.

40 Seis sujetos (100%) informaron de sucesos adversos tras la administración de la formulación de ensayo 1 (A), seis sujetos (100%) informaron de sucesos adversos tras la administración de la formulación de ensayo 2 (B); dos sujetos (100%) informaron de sucesos adversos tras la administración de la formulación de ensayo 2 (C), tres sujetos (100%) informaron de sucesos adversos tras la administración de la formulación de ensayo de placebo 1 (D); tres sujetos (100%) informaron de sucesos adversos tras la administración de la formulación de ensayo de placebo 2 (E) y tres sujetos (100%) informaron de sucesos adversos tras la administración de la formulación de ensayo de placebo 2 (F). Los sucesos adversos según clase de órgano de sistema se presentan en la Tabla 19.

55 Se evaluaron como posiblemente relacionados con los fármacos los sucesos distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, ansiedad, estado depresivo, diarrea, alteraciones de la atención, mareo (10 episodios de 11), boca seca, piel seca, disgeusia, cefalea, fatiga (6 episodios de 7), sensación de frío, sensación de embriaguez, sensación de calor, sensación de relajación, sofocos, hiperhidrosis, hipoestesia oral, hipoestesia, congestión nasal, náusea, molestias orales, palidez, parestesia oral, prurito, sensación de pesadez, somnolencia, trastornos del habla, lengua pastosa y vómitos. Se evaluó que los otros sucesos tos, mareo (1 episodio de 11), fatiga (1 episodio de 7), dolor musculoesquelético, rinorrea e irritación de la garganta no estaban relacionados con los fármacos de estudio. Se evaluó que el otro suceso nasofaringitis era improbable que estuviese relacionado con los fármacos de estudio.

60

Tabla 19
Resumen de sucesos adversos según clase de órgano de sistema

Parámetro	Periodo 1		Placebo	Periodo 2		Placebo	Periodo 3		Placebo	
	Fentanilo 100 µg		Placebo	Fentanilo 400 µg		Placebo	Fentanilo 800 µg		Placebo	
Número de sujetos expuestos	6		3	6		3	2		3	
Número de sujetos que informan de por lo menos un suceso adverso	6		3	6		3	2		3	
Número total de retiradas	0		0	4		0	0		0	
Retiradas debidas a suceso adverso (no relacionado con fármaco sometido a ensayo)	0		0	1		0	0		0	
Retiradas debidas a suceso adverso (relacionado con fármaco sometido a ensayo)	20		0	2		0	0		0	
Número total de sucesos adversos*	20		10	56		11	22		12	
Sucesos adversos por lo menos posiblemente relacionados con fármaco*	18		8	53		11	22		12	
Naturaleza de los sucesos adversos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos
Trastornos gastrointestinales										
Distensión abdominal	0	0	0	1	17	0	0	0	0	0
Dolor abdominal	0	0	0	0	0	1	33	0	1	33
Dolor abdominal superior	0	0	0	1	17	0	0	0	0	0
Diarrea	0	0	0	0	0	1	33	0	1	33
Boca seca	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Disgeusia	6	100	3	6	100	3	2	100	3	100
Hipoestesia oral	4	67	1	3	50	1	1	33	0	0
Náusea	0	0	0	4	67	0	1	50	0	0

*=Dos (2) sucesos adversos estaban asociados a resultados de ensayo de laboratorio posterior al estudio y han sido asignados a cada periodo.

Tabla 19 (continuación)
Resumen de sucesos adversos según clase de órgano de sistema (continuación)

Parámetro	Período 1		Período 2		Período 3		Número de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos
	Fentanilo 100 µg	Placebo	Fentanilo 400 µg	Placebo	Fentanilo 800 µg	Placebo					
Número de sucesos adversos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	
Trastornos gastrointestinales (continuación)											
Molestias orales	1	17	0	0	1	17	1	33	0	50	
Lengua pastosa	0	0	0	0	1	17	0	0	0	0	
Vómitos	0	0	0	0	1	17	0	0	0	50	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración											
Fatiga	3	50	1	33	2	33	0	0	1	50	
Sensación de frío	0	0	0	0	1	17	0	0	1	50	
Sensación de embriaguez	0	0	0	0	6	100	0	0	0	0	
Sensación de calor	0	0	0	0	1	17	0	0	1	50	
Sensación de relajación	3	50	0	0	1	17	0	0	0	0	
Hiperhidrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	1	50	
Investigaciones*											
Alanina aminotransferasa incrementada	0	0	1	33	0	0	1	33	0	0	
Aspartato aminotransferasa incrementada	0	0	1	33	0	0	1	33	0	0	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo											
Sensación de pesadez	0	0	0	0	1	17	0	0	0	0	
Dolor musculoesquelético	0	0	0	0	1	17	0	0	0	0	

*=Dos (2) sucesos adversos estaban asociados a resultados de ensayo de laboratorio posterior al estudio y han sido asignados a cada período.

Tabla 19 (continuación)
Resumen de sucesos adversos según clase de órgano de sistema (continuación)

Parámetro	Periodo 1		Periodo 2		Periodo 3		Placebo	Número de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos
	Fentanilo 100 µg	Placebo	Fentanilo 400 µg	Placebo	Fentanilo 800 µg	Placebo					
Número de sucesos adversos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	
Trastornos del sistema nervioso											
Mareo	0	0	6	100	0	0	2	100	0	0	
Alteraciones de la atención	0	0	2	33	0	0	1	50	0	0	
Cefalea	0	0	1	17	0	0	0	0	1	33	
Hipoestesia	0	0	4	67	0	0	1	50	0	0	
Parestesia oral	0	0	3	50	1	33	0	0	3	100	
Somnolencia	0	0	1	33	1	17	2	100	1	33	
Trastornos del habla	0	0	0	0	0	0	1	50	0	0	
Trastornos psiquiátricos											
Ansiedad	0	0	0	0	1	33	0	0	0	0	
Estado depresivo	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales											
Tos	1	17	0	0	0	0	0	0	0	0	
Congestión nasal	1	17	1	17	0	0	0	0	0	0	
Nasofaringitis	0	0	1	33	0	0	0	0	0	0	
Rinorrea	1	17	0	0	0	0	0	0	0	0	
Irritación de la garganta	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0	

*=Dos (2) sucesos adversos estaban asociados a resultados de ensayo de laboratorio posterior al estudio y han sido asignados a cada periodo.

Tabla 19 (continuación)
Resumen de sucesos adversos según clase de órgano de sistema (continuación)

Parámetro	Período 1		Período 2		Período 3		Número de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos
	Fentanilo 100 µg	Placebo	Fentanilo 400 µg	Placebo	Fentanilo 800 µg	Placebo				
Número de sucesos adversos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo										
Piel seca	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Palidez	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
Prurito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trastornos vasculares										
Sofocos	0	0	3	50	0	0	0	0	0	0

Conclusiones

Los parámetros farmacocinéticos estaban bien definidos para las tres dosis (100 µg, 400 µg y 800 µg) administradas en el presente estudio. C_{max} y ABC_{∞} aparentemente eran proporcionales, ABC_T era consistente con la proporcionalidad de dosis entre 400 µg y 800 µg. Además, las dos formulaciones de fentanilo (pulverización sublingual de 1 mg/ml y 4 mg/ml en dosis de 100, 400 y 800 µg) administradas durante el estudio resultaron bien toleradas en la mayoría de los sujetos. Ningún sujeto participante en el ensayo informó de sucesos adversos graves durante el curso del presente estudio.

Ejemplos 8 a 12Experimentos de permeación *in vitro*

Se estudiaron las características de permeación de las formulaciones de fentanilo utilizando tejidos EpiOral (ORL-100). Se utilizó EpiOral de MatTek Corp como modelo para el cribado de la absorción sublingual de fármaco de las formulaciones farmacéuticas. El tejido EpiOral de MatTek consiste de células epiteliales normales derivadas de seres humanos. Las células han sido cultivadas para formar modelos altamente diferenciados multicapa de los fenotipos bucales (EpiOral) humanos. El modelo de tejido EpiOral muestra características morfológicas y de crecimiento de tipo *in vivo* que son uniformes y altamente reproducibles. Morfológicamente el modelo de tejido es muy similar al tejido humano nativo, proporcionando de esta manera un medio *in vitro* útil para evaluar la permeabilidad *in vivo* de las formulaciones farmacéuticas a través de la mucosa sublingual.

Los tejidos EpiOral, cultivados sobre insertos de cultivo celular con membrana de soporte de Teflon, fueron enviados por MatTek Corp el lunes para su transporte el martes por la mañana. Todos los tejidos fueron utilizados en los experimentos de permeabilidad dentro de las 72 horas posteriores al envío. Los insertos que contenían los tejidos se enjuagaron con agua destilada antes del inicio de los experimentos de permeación. El área de tejido para ORL-100 fue de 0,6 cm².

Los compartimientos receptores (pocillos) recibieron 0,3 ml de tampón de citrato de fosfato de pH 6,6 (solución de receptor). Los compartimientos donantes (insertos de tejido) se introdujeron en los pocillos y se rellenaron con 0,5 ml de solución de fármaco (solución de donante).

Los insertos fueron desplazados de pocillo a pocillo que contenía líquido receptor fresco a intervalos predeterminados (2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos). Tras los estudios de permeación, se recogieron los líquidos tanto donante como receptor en viales para el análisis mediante HPLC. Se determinaron las concentraciones de la solución receptor y donante y el flujo durante cada intervalo de permeación.

Ejemplo 8

En el Ejemplo 8, se comparó la permeación de la base fentanilo con la permeación del citrato de fentanilo. Las formulaciones y porcentaje permeado en 2 horas se presentan en la tabla a continuación:

Tabla 20

	Nº DE EJEMPLO	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	MIGLIOL, % (v)	% PERMEADO EN 2 HORAS
Base fentanilo	8-a (b)	1 mg/ml	20	5	-	17,33
Base fentanilo	8-b (w)	1 mg/ml	20	5	-	17,18
Citrato de fentanilo	8-c (b)	0,646 mg/ml	20	5	-	1,81
Base fentanilo	8-d	1 mg/ml	20	5	79,3	1,64

(b)-tampón, (w)-agua

Ejemplo 9

En el Ejemplo 9, se sometió a ensayo el efecto de alcohol sobre la permeación de las formulaciones de base fentanilo. Las formulaciones y el porcentaje permeado en 2 horas se presentan en la Tabla a continuación:

Tabla 21

Nº DE EJEMPLO	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	% PERMEADO EN 2 HORAS
9-a (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	17,18
9-b (w)	1 mg/ml	28	5	13,45
9-c (w)	1 mg/ml	40	5	10,95
9-c (w)	1 mg/ml	50	5	9,18

(b)-tampón, (w)-agua

Ejemplo 10

5 En el Ejemplo 10, se sometieron a ensayo los efectos del PG (propilenglicol) sobre las formulaciones de fentanilo. Las formulaciones y porcentaje permeado en 2 horas se presentan en la tabla a continuación:

Tabla 22

Nº DE EJEMPLO	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	% PERMEADO EN 2 HORAS
10-a (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	17,18
10-b (w)	1 mg/ml	20	25	14,518

10 (b)-tampón, (w)-agua

Ejemplo 11

15 En el Ejemplo 11, se sometió a ensayo el efecto del pH sobre las formulaciones de fentanilo. Las formulaciones y porcentaje permeado en 2 horas se presentan en la tabla, posteriormente. Tal como se indica en la tabla, la permeación del fentanilo a través del tejido bucal era dependiente del pH de la formulación. Debido a que el fentanilo presenta un valor de pKa (7,3 y 8,4) dentro del intervalo de pH estudiado, su grado de ionización cambiaba a medida que se alteraba el pH de la formulación. Los resultados en la tabla, posteriormente, indican que las formulaciones ajustadas a un pH de entre 8 y 9 mostraban mejores permeabilidad y estabilidad física.

20

Tabla 23

Nº DE EJEMPLO	CONC. DE BASE FENTANILO	PH DEL TAMPÓN	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	% PERMEADO EN 2 HORAS
11-a (w) (Control)	2 mg/ml	Agua	30	5	17,83
11-b (b)	2 mg/ml	5,5	30	4	5,33
11-c (b)	2 mg/ml	6,6	29	4	10,62
11-d (b)	2 mg/ml	8,6	29	4	13,48
11-e (b)	2 mg/ml	9,6	29	4	11,8

(b)-tampón, (w)-agua

Ejemplo 12

25 En el Ejemplo 12, se añadieron varios ingredientes, incluyendo hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD), manitol, polivinilpirrolidona (PVP), carbonato de propileno (CP), glicolato sódico (GS), laurilsulfato sódico (LSS), triacetina, citrato de trietilo y Tween-80 (TW-80) a las formulaciones, individualmente o en combinación, y se estudiaron para su efecto sobre la permeabilidad y la estabilidad de la solución. Las tablas 24 a 36 resumen las formulaciones y resultados de permeación de formulaciones tamponadas y acuosas que contienen los excipientes anteriormente indicados.

30

Tabla 24

Resultados de los efectos de tampón y agua sobre las formulaciones de fentanilo

MUESTRA	CONC. DE BASE FENTANILO	TAMPÓN O AGUA	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	INGREDIENTES INACTIVOS			% PERMEADO EN 2 HORAS
					Manitol, % (p)	Triacetina, % (p)	TW80, % (p)	
12-a (b) (Control)	1 mg/ml	B	20	5	-	-	-	17,33
12-b (w)	1 mg/ml	W	20	5	-	-	-	17,18

(Control)								
12-c (b)	1 mg/ml	B	20	5	0,1	0,15	-	16,14
12-d (w)	1 mg/ml	W	20	5	0,1	0,15	-	12,10
12-e (b)	1 mg/ml	B	20	5	0,3	-	0,2	16,02
12-f (w)	1 mg/ml	W	20	5	0,3	-	0,2	12,35
12-g (b)	1 mg/ml	B	20	5	0,15	0,3	0,1	16,43
12-h (w)	1 mg/ml	W	20	5	0,15	0,3	0,1	9,76
12-i (b)	1 mg/ml	B	20	5	0,2	-	0,2	18,74
12-j (w)	1 mg/ml	W	20	5	0,2	-	0,2	13,19
12-k (b)	1 mg/ml	B	20	5	-	-	0,3	14,73
12-l (w)	1 mg/ml	W	20	5	-	-	0,3	13,76

(b)-tampón, (w)-agua

- 5 Los resultados en la Tabla 24 indican que todas las formulaciones tamponadas presentaban características de permeabilidad similares a las de las formulaciones de control, excepto la formulación tamponada que contenía Tween-80 al 0,3%, que mostró una permeabilidad inferior. Todas las formulaciones acuosas mostraron una permeabilidad inferior a la de las formulaciones tamponadas.

Tabla 25
Efecto de HPBCD sobre las formulaciones de fentanilo

Nº DE EJEMPLO*	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	HPBCD (PROPORCIÓN MOLAR RESPECTO A API)	% PERMEADO EN 2 HORAS
12-m (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,18
12-n (w)	1 mg/ml	20	5	1:1 (0,413%)	14,28
12-o (w)	1 mg/ml	20	5	1:2 (0,826%)	13,50

10 (b)-tampón, (w)-agua

Tabla 26
Efecto de manitol sobre las formulaciones de fentanilo

Nº DE EJEMPLO*	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	MANITOL, % (p)	% PERMEADO EN 2 HORAS
12-p (b) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,33
12-q (b)	1 mg/ml	20	5	0,3	17,71
12-r (b)	1 mg/ml	20	5	0,4	16,86
12-s (b)	1 mg/ml	20	5	0,5	15,41
12-t (b)	1 mg/ml	20	5	0,8	14,81

(b)-tampón, (w)-agua

Tabla 27
Efecto de polivinilpirrolidona (PVP) sobre las formulaciones de fentanilo

Nº DE EJEMPLO*	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	PVP, % (p)	% PERMEADO EN 2 HORAS
12-u (p) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,18
12-v (p)	1 mg/ml	20	5	0,1	16,73
12-w (p)	1 mg/ml	20	5	0,5	14,68
12-x (p)	1 mg/ml	20	5	1	14,52
12-y (p)	1 mg/ml	20	5	3	10,75

(b)-tampón, (w)-agua

Tabla 28
Efecto de carbonato de propileno (CP) sobre las formulaciones de fentanilo

Nº DE EJEMPLO*	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	CP, % (p)	% PERMEADO EN 2 HORAS
12-z (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,18
12-aa (w)	1 mg/ml	20	5	1	14,39
12-bb (w)	1 mg/ml	20	5	1,5	14,43

(b)-tampón, (w)-agua

5

Tabla 29
Efecto de glicolato sódico (GS) sobre las formulaciones de fentanilo

Nº DE EJEMPLO*	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	GS, % (p)	% PERMEADO EN 2 HORAS
12-cc (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,18
12-dd (w)	1 mg/ml	20	5	0,5	18,30
12-ee (w)	1 mg/ml	20	5	1	19,78

(b)-tampón, (w)-agua

10

Tabla 30
Efecto de triacetina sobre las formulaciones de fentanilo

Nº DE EJEMPLO*	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	TRIACETINA, % (p)	% PERMEADO EN 2 HORAS
12-ff (b) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,33
12-gg (b)	1 mg/ml	20	5	0,5	17,71
12-hh (b)	1 mg/ml	20	5	2	14,56

(b)-tampón, (w)-agua

Tabla 31
Efecto de citrato de trietilo sobre las formulaciones de fentanilo

Nº DE EJEMPLO*	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	CITRATO DE TRIETILO, % (p)	% PERMEADO EN 2 HORAS
12-ii (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,18
12-jj (b)	1 mg/ml	20	5	0,5	15,81
12-kk (b)	1 mg/ml	20	5	2	10,02

15

(b)-tampón, (w)-agua

Tabla 32
Efecto de Tween-80 (TW-80) sobre las formulaciones de fentanilo

Nº DE EJEMPLO*	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	TW-80, % (p)	% PERMEADO EN 2 HORAS
12-ll (b) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,33
12-mm (b)	1 mg/ml	20	5	0,3	14,73
12-nn (b)	1 mg/ml	20	5	0,6	13,72

20

(b)-tampón, (w)-agua

Tabla 33
Efecto de Labrasol y SLS

Nº DE EJEMPLO*	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	LABRASOL, % (p)	SLS, % (p)	% PERMEADO EN 2 HORAS
12-oo (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	-	17,18
12-pp (w)	1 mg/ml	20	5	6,5	-	8,25
12-qq (w)	1 mg/ml	20	5	3,0	0,5	9,31
12-rr (w)	1 mg/ml	20	5	6,5	0,5	8,63

(b)-tampón, (w)-agua

Tabla 34
Efecto de manitol y triacetina sobre las formulaciones de fentanilo

Nº DE EJEMPLO*	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	MANITOL, % (p)	TRIA CETINA, % (p)	% PERMEADO EN 2 HORAS
12-ss (b) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	-	17,33
12-tt (b)	1 mg/ml	20	5	0,1	0,15	16,14
12-uu (b)	1 mg/ml	20	5	0,15	0,4	18,33
12-vv (b)	1 mg/ml	20	5	0,15	0,5	17,14
12-ww (b)	1 mg/ml	20	5	0,2	0,3	16,73
12-xx (b)	1 mg/ml	20	5	0,25	0,5	16,31
12-yy (b)	1 mg/ml	20	5	0,3	0,2	17,70
12-zz (b)	1 mg/ml	20	5	0,4	0,2	16,88

5 (b)-tampón, (w)-agua

Tabla 35
Efecto de manitol y TW-80 sobre las formulaciones de fentanilo

Nº DE EJEMPLO*	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	MANITOL, % (p)	TW-80, % (p)	% PERMEADO EN 2 HORAS
12-aaa (b) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	-	17,33
12-bbb (b)	1 mg/ml	20	5	0,2	0,2	18,74
12-ccc (b)	1 mg/ml	20	5	0,3	0,1	16,53
12-ddd (b)	1 mg/ml	20	5	0,3	0,2	16,02

(b)-tampón, (w)-agua

10

Tabla 36
Efecto de triacetina y TW-80 sobre las formulaciones de fentanilo

Nº DE EJEMPLO*	CONC. DE BASE FENTANILO	ALCOHOL, % (v)	PG, % (v)	TW-80, % (p)	TRIA CETINA, % (p)	% PERMEADO EN 2 HORAS
12-eee (b) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	-	17,33
12-fff (b)	1 mg/ml	20	5	0,1	0,2	16,99
12-ggg (b)	1 mg/ml	20	5	0,1	0,3	16,63

(b)-tampón, (w)-agua

15 Los resultados indican que la adición de excipientes individuales, incluyendo HPBCD (Tabla 25), PVP (Tabla 27), CP (Tabla 28), citrato de trietilo (Tabla 31) y Tween-80 (Tabla 32) a la formulación redujo la permeabilidad del fentanilo a través de las membranas bucales de MatTek con independencia de la concentración de excipiente. Tal como se muestra en la Tabla 26 y en la Tabla 30, las formulaciones que contenían manitol al 0,3% y triacetina al 0,5% mostraron características de permeabilidad similares a las de la formulación de control, aunque la permeabilidad se redujo a medida que se incrementaban las concentraciones de dichos excipientes individuales en las formulaciones.

20 Los estudios de estabilidad indican que debería añadirse un mínimo de 0,45% y 0,5% de concentración de manitol a las formulaciones tamponadas y acuosas, respectivamente, para mantenerlas estables. En el caso de la triacetina, se observó que eran estables las formulaciones que contenían una concentración de triacetina de 0,5% o superior.

25 La permeación del fentanilo a partir de formulaciones que contenían GS era mayor que las de las formulaciones de control (Tabla 29). Además, los presentes inventores observaron que la permeación del fentanilo se incrementaba con el incremento de la concentración de GS en la formulación.

30 Los resultados de permeación del fentanilo a través de los tejidos bucales MatTek a partir de las formulaciones que contenían una combinación de excipientes se muestran en las Tablas 33 a 36. La adición de Labrasol a la formulación mejoró la estabilidad pero redujo la permeación del fentanilo a través de los tejidos bucales MatTek. Se observaron resultados similares con formulaciones que contenían Labrasol y SLS. De entre todas las formulaciones que contenían una combinación de excipientes, dos formulaciones, del Ejemplo 12-uuu (0,15% de manitol, 0,4% de triacetina) y del Ejemplo 12-bbb (0,2% de manitol, 0,2% de TW-80), mostraron la permeabilidad más alta en comparación con la formulación de control. Los presentes inventores observaron que la presencia de manitol en las formulaciones de triacetina no mostró ninguna mejora de la permeación. Por lo tanto, se seleccionó la formulación que contenía triacetina al 0,5% (Tabla 30) para estudios posteriores. Aunque la formulación, Ejemplo 12-bbb, mostró

35

una buena permeabilidad, se incrementó la concentración de manitol a 0,3% para mejorar la estabilidad del producto.

5 Las formulaciones tanto de citrato de fentanilo como de base fentanilo era estables a todas las temperaturas estudiadas. Los datos de los estudios de permeación *in vitro* en tejidos, tal como se muestra en la Tabla 3, demostraron que la permeación del fentanilo a partir de las formulaciones de base fentanilo era aproximadamente 10 veces más alta que a partir de las formulaciones de citrato de fentanilo. Ni las formulaciones acuosas ni las tamponadas mostraron ninguna diferencia significativa de permeación de la base fentanilo a través del tejido bucal. Los estudios de los presentes inventores demostraron además que la formulación de base fentanilo que contenía migliol presentaba una permeabilidad muy reducida. De entre los excipientes, la triacetina a 0,5% y el manitol a 0,3% en combinación con 0,2% de TW-80 mostraron buenas permeabilidad y estabilidad.

15 El transporte del fentanilo a través de los tejidos bucales era dependiente de las concentraciones del alcohol etílico (etanol) y del propilenglicol (PG) en la formulación. Se utilizó etanol como cosolvente para solubilizar la base fentanilo en las formulaciones de base acuosa. En la presente investigación, los presentes inventores observaron que las formulaciones (con 1 mg/ml de base fentanilo) que contenían menos de 20% de etanol precipitaban bajo condiciones de refrigeración. Además, los presentes inventores observaron que la permeación del fentanilo a través del tejido bucal era indirectamente proporcional a las concentraciones de etanol en las formulaciones (Tabla 21). Se observaron resultados similares con PG (Tabla 22). El PG resultó útil para incrementar la solubilidad de la base fentanilo en solución acuoso y también para incrementar la permeación de la base fentanilo a través de los tejidos bucales. Las formulaciones que contenían más de 5% de PG no mostraron ninguna mejora significativa de la permeación del fentanilo; sin embargo, las viscosidades de la solución se incrementaron proporcionalmente a las concentraciones del PG. Las formulaciones que contenían más de 5% de PG no mostraron buenas características de pulverización.

25 **Ejemplo 13**

En el Ejemplo 13, se sometió a ensayo una formulación que presentaba los ingredientes siguientes, en la Tabla 37. La formulación no incluía fentanilo.

30

Tabla 37

Ingrediente	
Alcohol deshidratado, % (v/v)	30%
Propilenglicol, % (v/v)	5%
Aceite de hierbabuena, % (v/v)	0,2%
Tampón borato (pH 9)	c.s.
Hidroxiopropil-beta-ciclodextrina (HPBCD)	1:2

35 La formulación se pulverizó utilizando una bomba de pulverización nasal multidosis de 0,10 ml de Pfeiffer of America, Princeton, NJ, y las gotas se midieron utilizando un dispositivo Malvern Mastersizer S, de Malvern Instruments Ltd. Una única pulsación de la bomba de pulverización sublingual generó una pluma que seguidamente se analizó para las partículas pulverizadas. El tamaño de muestra para el volumen de dosis, patrón de pulverización y distribución de tamaños de gota fue de 25 pulverizaciones.

40 Volumen de gota

En la evaluación del volumen de gota, se evaluaron 25 muestras de pulverización utilizando 5 números de accionamiento diferentes para cada muestra de pulverización, midiendo los resultados siguientes:

45 media global=100,4 μ l
 Valor real único máximo=103,2 μ l
 Valor real único mínimo=95,3 μ l
 Desviación estándar=1,1
 Intervalo=7,9
 Coeficiente de variación=1,1%

50 Patrón de pulverización

55 En la evaluación del patrón de pulverización, se evaluaron 25 muestras de pulverización utilizando un accionamiento manual a 30 mm de la diana. La formulación se tiñó con azul de metileno y se midieron los resultados de patrón de pulverización siguientes:

Diámetro mínimo [mm]
 min. : 35,4
 media : 50,6

max. : 62
s : 7,00

5 Diámetro máximo [mm]
min. : 40
media : 56,9
max. : 67
s : 6,01

10 Ángulo de pulverización
min. : 64°
media : 83,3°
max. : 94°
s : 7,03

15 Proporción (diámetro máximo/mínimo)
min. : 1,04
media : 1,13
max. : 1,33
20 s : 0,073

Distribución de tamaños de gota

25 En la evaluación de la distribución de tamaños de gota, se evaluaron 25 muestras de pulverización utilizando un accionamiento manual a 30 mm de la diana. Se midieron los resultados de distribución de tamaños de gota siguientes:

Contribución en porcentaje de diámetros de gota de 10 µm [%]

30 min. : 0,65
media : 1,66
max. : 2,70
S : 0,527

10% de los diámetros de gota eran menores al valor indicado [µm]

35 min. : 15
media : 18,2
max. : 23
s : 1,91

50% de los diámetros de gota eran menores al valor indicado [µm]

40 min. : 35
media : 44,7
max. : 65
s : 7,52

90% de los diámetros de gota eran menores al valor indicado [µm]

45 min. : 96
media : 154,4
max. : 349
50 s : 64,42

Ejemplo 14

55 En el Ejemplo 14, se sometió a ensayo una formulación que presentaba los ingredientes siguientes, en la Tabla 38. La formulación no incluía fentanilo.

Tabla 38

Ingrediente	
Alcohol deshidratado, % (v/v)	30%
Propilenglicol, % (v/v)	5%
Aceite de hierbabuena, % (v/v)	0,2%
Tampón borato (pH 9)	c.s.
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD)	1:2
Hidroxipropilcelulosa (HPCEP), % (v/v)	1%

5 Se pulverizó la formulación utilizando una bomba de pulverización nasal multidosis de 0,10 ml de Pfeiffer of America, Princeton, NJ, y las gotas se midieron utilizando un dispositivo Malvern Mastersizer S, de Malvern Instruments Ltd. Una única pulsación de la bomba de pulverización sublingual generó una pluma que seguidamente se analizó para las partículas pulverizadas. El tamaño de muestra para el volumen de dosis, patrón de pulverización y distribución de tamaños de gota fue de 25 pulverizaciones.

Volumen de gota

10 En la evaluación del volumen de gota, se evaluaron 25 muestras de pulverización utilizando 5 números de accionamiento diferentes para cada muestra de pulverización, midiendo los resultados siguientes:

15 media global=101,5 μ l
 Valor real único máximo=103,7 μ l
 Valor real único mínimo=96,1 μ l
 Desviación estándar=1,3
 Intervalo=7,6
 Coeficiente de variación=1,2%

Patrón de pulverización

20 En la evaluación del patrón de pulverización, se evaluaron 25 muestras de pulverización utilizando un accionamiento manual a 30 mm de la diana. La formulación se tiñó con azul de metileno y se midieron los resultados de patrón de pulverización siguientes:

25 Diámetro mínimo [mm]
 min. : 29
 media : 34,0
 max. : 46
 s : 3,47

30 Diámetro máximo [mm]
 min. : 35
 media : 40,8
 max. : 55
 s : 4,13

35 Ángulo de pulverización
 min. : 58°
 media : 63,8°
 40 max. : 80°
 s : 4,65

45 Proporción (diámetro máximo/mínimo)
 min. : 1,08
 media : 1,20
 max. : 1,50
 s : 0,092

Distribución de tamaños de gota

50 En la evaluación de la distribución de tamaños de gota, se evaluaron 25 muestras de pulverización utilizando un accionamiento manual a 30 mm de la diana. Se midieron los resultados de distribución de tamaños de gota siguientes:

55 Contribución en porcentaje de diámetros de gota de 10 μ m [%]
 min. : 0,24
 media : 0,68
 max. : 1,28
 S : 0,278

60 10% de los diámetros de gota eran menores al valor indicado [μ m]
 min. : 22
 media : 26,7
 max. : 35
 65 s : 2,95

50% de los diámetros de gota eran menores al valor indicado [μm]

min. : 61
 media : 83,3
 max. : 114
 s : 11,41

5

90% de los diámetros de gota eran menores al valor indicado [μm]

min. : 192
 media : 294,6
 max. : 440
 s : 53,32

10

Ejemplo 15

15 En el Ejemplo 15, se llevó a cabo un procedimiento de ensayo para el fentanilo en muestras de pulverización sublingual de fentanilo 1, 2, 4, 6 y 8 mg/ml con una concentración de trabajo de entre 0,1 $\mu\text{g/ml}$ y 5 $\mu\text{g/ml}$ en solución. Este método se desarrolló y se cualificó en cumplimiento de los requisitos de GMP. Se determinó que el método era lineal en el intervalo de 0,05 $\mu\text{g/ml}$ a 7,83 $\mu\text{g/ml}$ de fentanilo. La solución estándar de trabajo de fentanilo era estable en un periodo de siete días en vidrio volumétrico y viales de HPLC ámbar bajo condiciones refrigeradas y ambiente.

20

Los equipos y suministros utilizados para el presente procedimiento incluían un sistema de HPLC dotado de una bomba, detector de longitud de onda variable y automuestreador, o equivalente, una columna de HPLC Waters Symmetry (C18, 4,6x75 mm, tamaño de partícula de 3,5 μm), filtros de nilón de 47 mm de 0,45 μm (Gelman Nylaflo[®] P/N 66608 o equivalente), acetonitrilo (grado HPLC), fosfato potásico monobásico (grado ACS), ácido fosfórico (grado ACS), agua desionizada, alcohol (etanol, absoluto) y estándar de referencia de base fentanilo.

25

Se prepararon las preparaciones de solución tal como se indica posteriormente y pueden escalarse según se requiera.

30

Por cada litro de solución de tampón fosfato (KH_2PO_4 50 mM, pH 2,8), se añadieron 6,8 g de fosfato potásico monobásico y 1 litro de agua en un recipiente adecuado y se mezclaron bien. Se ajustó el pH de la solución a 2,8 mediante la adición gota a gota de ácido fosfórico. Se filtró la solución a través de nilón de 0,45 μm . Esta solución caduca tras un mes.

35

Por cada litro de solución de fase móvil (25% de ACN, 75% de tampón fosfato), se añadieron 750 ml de solución de tampón fosfato con 250 ml de acetonitrilo en un recipiente adecuado y se mezclaron bien. Se desgasificó el sistema mediante un método apropiado antes de la utilización en caso necesario. Esta solución caduca tras un mes.

40

Por cada litro de solución diluyente madre (etanol/acetonitrilo 95/5), se agruparon 950 ml de etanol y 50 ml de acetonitrilo en un recipiente adecuado y se mezclaron bien. Esta solución caduca tras un mes.

Se preparó solución madre I, 40 $\mu\text{g/ml}$ ("SEI") mediante el pesado de aproximadamente 10,0 mg de estándar de referencia de fentanilo y se añadió a un matraz volumétrico de 250 ml. Se añadieron aproximadamente 200 ml de diluyente madre y se hizo girar para disolver el material sólido. Se diluyó la mezcla hasta el volumen deseado con diluyente madre y se mezcló bien.

45

Se preparó solución madre II, 40 $\mu\text{g/ml}$ ("SEII") mediante el pesado de aproximadamente 10,0 mg de estándar de referencia de fentanilo y se añadió a un matraz volumétrico de 250 ml. Se añadieron aproximadamente 200 ml de diluyente madre y se hizo girar para disolver el material sólido. Se diluyó la mezcla hasta el volumen deseado con diluyente madre y se mezcló bien.

50

Se preparó solución de trabajo I, 2,4 $\mu\text{g/ml}$ ("STI"), mediante la transferencia de 3,0 ml de solución madre estándar I a un matraz volumétrico de 50 ml. Se diluyó la mezcla hasta el volumen deseado con solución de fase móvil y se mezcló bien. Esta solución caduca tras siete días.

55

Se preparó solución de trabajo II, 2,4 $\mu\text{g/ml}$ ("STII"), mediante la transferencia de 3,0 ml de solución madre estándar II a un matraz volumétrico de 50 ml. Se diluyó la mezcla hasta el volumen deseado con solución de fase móvil y se mezcló bien. Esta solución caduca tras siete días.

60

Las condiciones cromatográficas para el procedimiento de HPLC se indican a continuación:

Columna: columna de HPLC Waters Symmetry C18, 4,6x75 mm, tamaño de partícula de 3,5 μm
 Detección de UV: 214 nm
 Caudal: 2,0 ml/minuto
 Volumen de inyección: 50 μl

65

Temperatura: ambiente
 Tiempo de adquisición: 13 minutos

Procedimiento de HPLC

5 Tras establecer la idoneidad del sistema, puede inyectarse un máximo de 12 soluciones de muestra entre estándares de trabajo. Una secuencia típica podría ser la siguiente:

10 2x Fase móvil (blanco)
 2x Estándar de trabajo II
 5x Estándar de trabajo I
 1x Muestras (hasta 12 inyecciones)
 1x Estándar de trabajo I
 1x Muestra (hasta 12 inyecciones)
 15 1x Estándar de trabajo I

Idoneidad del sistema

20 No deberían observarse picos de interferencia significativos en el tiempo de retención del fentanilo en las inyecciones de fase móvil de blanco. En términos de precisión de la inyección, la DER del fentanilo para las cinco réplicas de inyección de estándar de trabajo I no debería exceder 2,0%. En términos de concordancia con el estándar, la concordancia entre la respuesta de pico media para las primeras cinco inyecciones de estándar de trabajo I y las dos inyecciones de estándar de trabajo II debería ser de entre 98% y 102%. La concordancia entre los estándares de trabajo I y II sólo necesita demostrarse una vez durante la vida útil de los estándares. El factor de cola de 5% de la altura del pico para el fentanilo en la primera inyección de estándar de trabajo I debería ser de entre 0,8 y 1,5. En términos de precisión del estándar durante la migración, la DER del área de pico para el fentanilo en las inyecciones de estándar de trabajo I durante la operación (DLO) no debería exceder 0,2%.

30 Se llevaron a cabo los cálculos tal como se indica a continuación.

La concentración del estándar de trabajo se calculó de la manera siguiente:
 $(\text{Masa de estándar (mg)/250,0 ml}) * (1.000 \mu\text{g}/1 \text{ mg}) * (3,0 \text{ ml}/50,0 \text{ ml}) * \text{Pureza del estándar} = \mu\text{g/ml de fentanilo}$

35 El factor de respuesta (R_f) se calculó de la manera siguiente:

$\text{Área del pico de fentanilo/concentración de fentanilo } (\mu\text{g/ml}) = R_f$

La concordancia con el estándar se calculó de la manera siguiente:

40 $(R_f \text{ medio de ETII}/R_f \text{ medio de ETI}) * 100 = \% \text{ Concordancia estándar}$

Ejemplo 16

45 En el Ejemplo 16, se utilizó el método para la determinación de la distribución de tamaños de gota mediante difracción láser para la pulverización sublingual de fentanilo utilizando el dispositivo Spraytec de Malvern.

Todos los datos generados y descritos en el presente informe fueron revisados para el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación (21 CFR secciones 210 y 211).

50 El propósito del presente proyecto era desarrollar y validar un método de distribución de tamaños de gota mediante difracción láser para la utilización con un producto de pulverización sublingual de fentanilo y placebo. En la primera parte del proyecto se llevaron a cabo evaluaciones del producto con el fin de determinar los parámetros de accionamiento automático correctos que debían utilizarse con la estación de accionamiento MightyRunt de Innova Systems, Inc. Utilizando la estación de accionamiento automática, se desarrolló el método de distribución de tamaños de gota para el producto sublingual incluyendo estudios de viñeteado, estudios de colocación de la aspiración y estudios de colocación del dispositivo.

60 La validación del método evaluó la precisión intermedia entre dos analitos utilizando el método desarrollado. Todas las actividades de desarrollo y cualificación del método se llevaron a cabo utilizando un placebo.

Se prepararon las muestras utilizando viales de vidrio de dosis unitaria de Pfeiffer, tapones VI de dosis unitaria de Pfeiffer, soporte de viales de Pfeiffer y aplicador de dosis unitarias de Pfeiffer. Entre la instrumentación utilizada en el estudio se incluía un Spraytec con lente de 200 mm de Malvern Instruments, Inc., una estación de accionamiento MightyRunt de Innova Systems Inc. dotada de un accesorio extractor y una balanza de Mettler Toledo modelo AT201.

Estudio de los parámetros de accionamiento

Utilizando el Spraytec para el seguimiento de la duración de la pluma y la distribución de tamaños de gota, los parámetros de accionamiento para la estación de accionamiento MightyRunt (MightyRunt) se optimizaron para replicar la duración de la pluma, la distribución de tamaños de gota y el peso de una inyección generados mediante accionamiento manual. Se compararon los resultados de Dv10 (10% de los diámetros de gota son menores que el valor indicado), Dv50 (50% de los diámetros de gota son menores que el valor indicado) y Dv90 (90% de los diámetros de gota son menores que el valor indicado) de seis dispositivos con accionamiento manual con los resultados de los seis dispositivos con accionamiento automático.

Criterios de aceptación

Los resultados de peso de inyección individuales para los accionamientos automáticos deberían encontrarse comprendidos dentro del intervalo de 75% a 125% del peso de inyección medio para los accionamientos manuales. Los resultados de Dv10, Dv50 y Dv90 medios de los accionamientos automáticos deberían ser de entre 75% y 125% de los resultados de Dv10, Dv50 y Dv90 medios para los accionamientos manuales.

El análisis estadístico debería incluir la realización de una prueba t de Student de los dos conjuntos de resultados de distribución de tamaños de gota. Los resultados de la prueba t de Student deberían indicar que los conjuntos manual y automático de datos son estadísticamente equivalentes.

Desarrollo del método

El desarrollo del método implicaba un estudio de viñeteado y un estudio de aspiración utilizando el Spraytec. Se llevaron a cabo accionamientos utilizando el MightyRunt y los parámetros previamente determinados. El viñeteado se produce durante el análisis de difracción láser cuando las gotas de tamaño reducido de una pluma de pulverización dispersan el láser en un ángulo excesivo para ser capturado por la lente del instrumento. La colocación del dispositivo suficientemente próximo a la lente del instrumento para capturar la totalidad de la luz dispersada sin deposición sobre la lente del instrumento resulta crítica. El estudio de viñeteado determinó la lente apropiada para el análisis y la distancia apropiada entre dispositivo y la lente del mismo.

La colocación de la aspiración afecta al desplazamiento de la pluma. La velocidad de la pluma no debería resultar acelerada por la aspiración de la desacarga y las gotas de gran tamaño no deberían caer durante su desplazamiento a través del camino del láser. El estudio de salida determinó la posición apropiada detrás de la pluma del pulverizador para garantizar la captura apropiada de la pluma tras pasar a través del camino del láser. El método incluía dos distancias para el análisis, de punta de la boquilla a camino del láser, para una caracterización más completa de la distribución de tamaños de gota.

Validación del método

La validación consistía en determinar la precisión y la robustez del método. En la validación se utilizó un total de 24 dispositivos de un único lote de placebo. Un analista sometió a ensayo 6 accionamientos a cada distancia. Para demostrar la robustez, un segundo analista repitió los análisis. Se compararon los resultados de Dv10, Dv50 y Dv90.

Criterios de aceptación

La totalidad de los resultados de peso de inyección individuales para el analista uno deberían encontrarse comprendidos dentro del intervalo de 75% a 125% del peso de inyección medio para el analista dos. Los resultados de Dv10, Dv50 y Dv90 medios para el analista uno deberían encontrarse dentro del intervalo de 75% a 125% de los resultados de Dv10, Dv50 y Dv90 medios para el analista dos.

Se proporciona posteriormente el procedimiento experimental final.

Antes del análisis, se verificaron que los perfiles de fondo y de dispersión eran apropiados para el análisis.

Se insertó la botella de muestra en el soporte de la boquilla. Se utilizaron posavasos para elevar la plataforma en un ajuste mínimo. El posavasos unido al soporte del dispositivo se colocó sobre los posavasos utilizados para el ajuste.

El MightyRunt con botella y extractor se fijó en las posiciones apropiadas para el análisis. Se elevó el MightyRunt con la boquilla centrada frente al camino del láser utilizando una plataforma elevadora de laboratorio. Se comprobó que el MightyRunt se encontraba a nivel tras el ajuste. Se evaluaron dos distancias de botella a láser, 7 cm y 4 cm, medidas desde la punta de la bomba hasta el centro del camino del láser. Para todos los análisis, la botella se colocó con 14 cm entre la estructura de soporte de la lente del instrumento y la punta de la bomba.

Se activó el extractor y se colocó en la plataforma elevadora de laboratorio 3 cm detrás del camino del láser, centrado detrás del dispositivo, medido desde el centro del camino del láser hasta el borde frontal de la protección

de salida. El extractor presentaba una superficie de impacto para que las gotas se adhirieran a la misma, es decir, un filtro de muselina colocada en el camino de las gotas. 1/8 de hoja de filtro de muselina de 18x36 pulgadas en aproximadamente un cuadrado de 4,5 pulgadas (4 capas de filtro de muselina) es una superficie de impacto suficiente y no impedirá el flujo del extractor.

5 Se accionó el dispositivo utilizando la estación MightyRunt y se recogió la distribución de tamaños de gota para cada inyección individual a las distancias apropiadas para el análisis.

10 Se imprimió un informe para toda la duración de la pluma y el nivel de saturación de la pluma.

Informe de los datos

15 Se informa de los datos para los valores de D10, D50 y D90 y valor de referencia para cada accionamiento. Se calculó la media y precisión (DER en %) (desviación estándar relativa en porcentaje) para D10, D50 y D90. Nota: se define el valor de referencia como (D90-D10)/D50.

20 Se informó de los resultados de distribución de tamaños de gota individuales (μm) y valores de referencia (adimensionales) con una precisión de X,XX. Todos los resultados de distribución de tamaños de gota medios deben informarse a X,X μm . Todos los valores de DER deben informarse con una precisión de X,X μm .

El análisis estadístico incluyó la realización de una prueba t de Student en los dos conjuntos de resultados de distribución de tamaños de gota. Los resultados de la prueba t de Student deben indicar que los conjuntos de datos de los analistas son estadísticamente equivalentes.

25 Resultados y comentario

30 Todas las plumas de pulverización presentaban tres etapas. La primera etapa, de desarrollo, se caracterizaba por gotas variables y una transmisión decreciente del láser. La segunda etapa, estable, se caracterizaba por una distribución y transmisión de las gotas estables. La etapa final se caracterizaba por gotas variables y una transmisión creciente, de disipación. Todas las comparaciones entre distribuciones de tamaños de gota utilizaron la etapa estable de la pluma.

Estudio de parámetros de accionamiento

35 Durante la optimización de los parámetros de accionamiento para el MightyRunt, las plumas de los accionamientos manual y automático se midieron utilizando el Spraytec. Se compararon los resultados Dv10, Dv50 y Dv90 para optimizar los parámetros automáticos. El tipo de dispositivo que se examinó en el presente estudio era significativamente diferente de los pulverizadores nasales típicos. En lugar de un muelle que requiere una fuerza consistente para iniciar el accionamiento y administrar el fármaco, había un nivel de fuerza que resulta necesario para romper las pestañas o accionar el dispositivo. Esta fuerza no era el mismo nivel de fuerza requerido para administrar el fármaco a partir del dispositivo tras la rotura de las pestañas. Debido a que este dispositivo no contenía un muelle, los parámetros de interés era la fuerza de accionamiento, el tiempo de aumento de la fuerza y la distancia de desplazamiento mínima. Los parámetros de MightyRunt finalizados se presentan a continuación, en la Tabla 39, y la configuración de Spraytec utilizada se presenta posteriormente, en la Tabla 40.

45

Tabla 39. Parámetros de accionamiento de Mighty Runt

Parámetro	Configuración
Fuerza de accionamiento	4,0 kg
Tiempo de aumento de la fuerza	0,2 s
Tiempo de retención	1,0 s
Tiempo de caída de la fuerza	1,0 s
Retardo de la pulverización	1 s
Distancia de desplazamiento mínima	10 mm
Tiempo de desplazamiento máximo	4,0 s
Retardo de inducción de señal	0,0 s
Etapas	Sí

Tabla 40. Configuración de Spraytec

Opción	Configuración
Duración del ensayo	200 ms
Tasa de adquisición de datos	1.000 Hz
Ciclo de trabajo de adquisición	0%
Inductor experimental	Transmisión
Inductor de transmisión	98%
Lente del instrumento	200 mm

La comparación entre los accionamientos manual y automático se llevó a cabo utilizando seis dispositivos con accionamiento manual y seis dispositivos con accionamiento automático. Los resultados de distribución de tamaños de gota y de peso de inyección se resumen en la Tabla 41, a continuación.

5

Tabla 41

Dispositivo	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)	Peso de inyección (mg)	Media, %
Manual 1	19,0	44,5	76,8	89,1	
Manual 2	18,1	42,7	84,9	86,9	
Manual 3	33,3	58,7	108,4	90,4	
Manual 4	20,8	44,6	81,2	87,0	
Manual 5	18,3	42,7	80,7	87,8	
Manual 6	19,0	44,3	81,5	84,9	
Media	21,4	46,3	85,6	87,7	
% DER	27,5	13,3	13,4	2,2	
Mighty Runt 1	17,3	37,5	65,1	83,8	96
Mighty Runt 2	16,1	35,3	64,0	66,0	75
Mighty Runt 3	18,8	38,9	66,2	84,2	96
Mighty Runt 4	15,4	37,8	77,6	85,4	97
Mighty Runt 5	17,6	38,6	67,1	82,4	94
Mighty Runt 6	19,4	41,9	74,8	88,0	100
Media	17,4	38,3	69,1	81,6	
% DER	8,8	5,6	8,2	9,7	
Media global	19,43	42,30	77,36	84,7	
% DER global	23,7	14,3	15,7	7,5	
Media de accionamiento automático como % de la media de accionamiento manual	81	83	81		
Estad. t	1,60	2,97	3,15		
t crítica	1,94	1,94	1,81		
Resultado	Misma población	Poblaciones diferentes	Poblaciones diferentes		

Criterios de aceptación

- 10 Los resultados de peso de inyección para los accionamientos automáticos se encontraban comprendidos entre 75% y 100% de la media para los accionamientos manuales, cumpliendo los criterios de aceptación de 75% a 125% del peso de inyección medio para los accionamientos manuales. La Dv10 media para los accionamientos automáticos era de 81% de la Dv10 media para los accionamientos manuales. La Dv50 media para los accionamientos automáticos era 83% de la Dv50 media para los accionamientos manuales. La Dv90 media para los accionamientos automáticos era 81% de la Dv90 media para los accionamientos manuales.

15 Cada uno de dichos parámetros cumplía los criterios de aceptación de 75% a 125% de la media para los accionamientos manuales. Las pruebas t de Student, aunque no necesariamente apropiadas para los conjuntos de datos reducidos, indicaban que los conjuntos de datos para los accionamientos manuales y los accionamientos automáticos eran equivalentes para Dv10, pero no para Dv50 o Dv90. No resultó posible replicar con exactitud la distribución de tamaños de gota de los accionamientos manuales con el MightyRunt. La fuerza requerida para romper fiablemente las pestañas y accionar los dispositivos produjo una distribución con gotas más pequeñas que las de los accionamientos manuales. Unos parámetros de accionamiento menos agresivos, que deberían producir tamaños de gota más grandes, no resultaron suficientes para el accionamiento consistente de los dispositivos. El desarrollo del método de Spraytec continuó con estos parámetros a pesar de no cumplir los criterios de aceptación especificados en el protocolo.

Desarrollo de método

- 30 El desarrollo de un método implicó un estudio de viñeteo, un estudio de colocación del dispositivo y un estudio de colocación de la aspiración utilizando Spraytec. Los accionamientos se llevaron a cabo utilizando el MightyRunt y los parámetros anteriormente cualificados. Para todos los ensayos el dispositivo se colocó delante del camino del haz

láser, la pluma se desplazó a través del camino del láser y la pluma se recogió en un distribuidor de aspiración colocado detrás del haz láser.

5 Se llevaron a cabo experimentos de viñeteo con el dispositivo alineado con la parte frontal del instrumento (aproximadamente a 10 cm del haz) y distancias variables para la colocación de dispositivo-a-lente del instrumento. Se resumen los resultados en la Tabla 42.

Tabla 42

Distancia a lente del instrumento (cm)	Dv10 (µm)	Dv50 (µm)	Dv90 (µm)
6	17,2	38,6	65,9
	16,1	36,5	63,0
8	18,6	41,3	71,6
	21,9	44,2	84,6
10	16,7	38,7	80,4
	16,9	39,8	68,0
12	22,1	46,1	89,8
	17,1	37,1	65,5
	15,6	35,7	62,7
14	17,4	42,3	72,5
	16,6	36,5	64,2

10 En la figura 11 se proporciona un gráfico de los valores de registro Dv10, Dv50, Dv90 y de la pluma frente a la colocación. Los datos no mostraron ninguna tendencia significativa en el intervalo completo de colocaciones. Para minimizar la posibilidad de deposición de gotas sobre la lente del instrumento durante los ensayos, se seleccionó la colocación de 14 cm (aproximadamente centrado entre el láser y los soportes de la lente del instrumento) y se utilizó para todos los ensayos posteriores.

15 Con el fin de evaluar la colocación de la aspiración en la pluma durante los ensayos, se recogieron datos de DTP (diámetro de tamaños de partícula) y se evaluaron en cuatro distancias de aspiración-a-haz láser. Se resumen los datos en la Tabla 43, a continuación.

20

Tabla 43

Colocación de dispositivo-a-haz láser de 7 cm			
Altura de aspiración (cm)	Dv10 (µm)	Dv50 (µm)	Dv90 (µm)
Ninguna aspiración	14,4	28,1	51,7
	13,3	28,6	54,0
3	19,8	37,1	60,9
	18,1	36,3	61,0
Colocación de dispositivo-a-haz láser de 4 cm			
Altura de aspiración (cm)	Dv10 (µm)	Dv50 (µm)	Dv90 (µm)
Ninguna aspiración	17,8	35,0	57,9
	18,7	36,3	60,5
1	14,6	29,4	51,0
	12,6	28,0	56,6
3	15,1	30,0	52,0
	13,6	27,6	49,0
5	14,3	32,8	79,8
	13,4	28,7	51,7
7	11,2	25,5	55,7
	15,9	30,0	50,8

25 En la figura 12 se incluye un resumen gráfico de los valores Dv10, Dv50 y Dv90 frente a la colocación. No se produjeron cambios significativos en los valores de Dv10, Dv50, Dv90 o de duración de la pluma para las plumas recogidas sin aspiración, o eyecciones de 1, 3, 5 o 7 cm detrás del haz. Se seleccionó la colocación de aspiración-detrás de haz láser de 3 cm para reducir la probabilidad de deposición fuera de la carcasa del extractor, de las pulverizaciones realizadas a una distancia dispositivo-a-haz de 7 cm.

30 El método debía incluir dos distancias para el análisis desde la punta del dispositivo hasta el camino del láser para una caracterización más completa de la distribución de tamaños de gota. Se evaluaron cuatro distancias y se incluyen los resultados en la Tabla 44, a continuación.

Tabla 44

Distancia (cm)	Dv10 (μm)	Dv50 (μm)	Dv90 (μm)
7	16,7	34,5	67,8
	15,8	33,4	60,0
6	17,8	35,0	57,9
	18,7	36,3	60,5
5	19,1	35,5	58,5
	16,9	32,4	55,1
4	11,8	27,8	57,5
	13,0	28,1	50,3
3	14,4	28,1	51,7
	13,3	28,6	54,0

En la figura 3 se incluye un resumen gráfico de los valores Dv10, Dv50 y Dv90 frente a la colocación. No se detectó ninguna tendencia observable en los datos de diversas alturas. Aunque no existe ningún documento guía para las pulverizaciones sublinguales, el documento de guía de la FDA "Bioequivalence and Bioavailability Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action" [Estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad para aerosoles nasales y pulverizadores nasales de acción local] especifica dos distancias entre 3 y 7 cm. Se seleccionó una pareja más grande de distancias (4 y 7 cm) respecto al haz con el fin de caracterizar una pluma más completamente desarrollada.

Validación del método

Un analista sometió a ensayo seis dispositivos a ambas distancias, 4 y 7 cm. Un segundo analista repitió los análisis a ambas distancias con los siguientes accionamientos tras realizar una prueba con cada dispositivo en un segundo día. Los resultados de validación se resumen en las Tablas 45 y 46, a continuación, en las que se comparan los resultados de Dv10, Dv50 y Dv90.

Tabla 45. Validación de resultados de DTP con una colocación de dispositivo-a-haz láser de 4 cm

Dispositivo	Dv10 (μm)	Dv50 (μm)	Dv90 (μm)	Peso de inyección (mg)	% de la media
1	18,9	31,2	52,3	60,4	76
2	16,4	30,8	52,6	78,8	100
3	17,2	29,8	51,3	65,0	82
4	18,3	31,6	54,2	80,1	101
5	13,5	28,5	51,7	81,6	103
6	15,0	30,1	52,3	77,2	98
Media	16,5	30,3	52,4	73,9	
% de DER	12,3	3,7	1,9	12,0	
Analista 2					
1	14,2	28,8	57,5	76,8	
2	11,3	26,8	54,9	76,9	
3	11,8	27,2	52,2	79,9	
4	15,4	29,2	52,6	80,0	
5	12,3	27,8	60,2	76,9	
6	11,8	26,8	52,2	84,5	
Media	12,8	27,8	54,9	79,2	
% de DER	12,8	3,7	6,0	3,8	
Media global	14,7	29,0	53,7	76,5	
% de DER global	17,9	5,8	5,0	9,0	
Media del analista 1 como % del analista 2	129	109	95		
Estad. t	3,50	4,20	-1,80		
t crítica	1,81	1,81	1,81		
Resultado	Poblaciones diferentes	Poblaciones diferentes	Poblaciones equivalentes		

Tabla 46. Validación de los resultados de DTP con una colocación de dispositivo-a-haz láser de 7 cm

Analista 1-7 cm					
Archivo	Dv10 (µm)	Dv50 (µm)	Dv90 (µm)	Peso de inyección (mg)	% de la media
a009	23,3	37,0	58,8	80,1	104
a010	16,1	34,0	57,3	76,9	99
a011	16,0	34,9	59,7	79,0	102
a012	17,6	34,0	57,1	80,7	104
a013	20,0	35,5	58,0	82,3	106
a014	19,6	36,1	57,2	80,6	104
% de DER	18,8	35,3	58,0	79,9	
	14,8	3,4	1,8	2,3	
Analista 2 - 7 cm					
b009	11,8	28,7	55,0	72,6	
b010	17,0	33,9	61,7	79,8	
b011	15,3	31,8	55,8	74,8	
b012	13,8	31,1	54,6	79,7	
b013	13,3	30,7	55,1	80,8	
b015	16,6	32,8	56,7	76,3	
Media	14,6	31,5	56,5	77,3	
% de DER	13,8	5,8	4,7	4,2	
Media global	16,7	33,4	57,2	78,6	
% de DER global	18,9	7,3	3,6	3,6	
Media del analista 1 como % del analista 2	128	112	103		
Estad. t	2,93	4,25	1,32		
t crítica	1,81	1,83	1,81		
Resultado	Poblaciones diferentes	Poblaciones diferentes	Poblaciones equivalentes		

Criterios de aceptación

5 Los resultados de peso de inyección del analista 1 se encontraban comprendidos entre 76% y 103% de la media del analista 2 para la distancia de 4 m, y entre 99% y 106% para la distancia de 7 cm, cumpliendo los criterios de aceptación de 75% a 125%. La Dv10 media para el analista 1 era 129% de la del analista 2 para la distancia de 4 cm y de 128% para la distancia de 7 cm. La Dv50 media para el analista 1 era 109% de la del analista 2 para la distancia de 4 cm y de 112% para la distancia de 7 cm. La Dv90 media del analista 1 era 95% de la del analista 2 para la distancia de 4 cm y de 103% para la distancia de 7 cm. Aunque Dv10 no cumplía los criterios de aceptación de 75% a 125%, ésta es una medición de las gotas más pequeñas en la pluma y por ello se espera una variabilidad más elevada. Los resultados para Dv50 y Dv90 cumplían los criterios de aceptación de 75% a 125%. Las pruebas t de Student, aunque no necesariamente adecuadas para estos conjuntos de datos pequeños, indicaban que los conjuntos de datos para el analista 1 y el analista 2 eran equivalentes para Dv90 a ambas distancias, pero no para Dv10 o Dv50 a ambas distancias.

Conclusión

20 Se ha desarrollado y posteriormente cualificado un método para el análisis de la distribución de tamaños de gota mediante difracción láser para la utilización con una pulverización sublingual de fentanilo. Los criterios de aceptación basados en el análisis estadístico con pruebas t de Student se consideraron inadecuados para estos conjuntos de datos pequeños. Se determinó que los criterios de aceptación para la validación del método de concordancia entre los analistas 1 y 2 eran excesivamente restrictivos para la elevada variabilidad asociada a la medición de las gotas más pequeñas en la pluma (Dv10). Aunque no se cumplieron estos criterios, se consideró que el método era aceptable para su uso. El método resulta adecuado para la utilización dentro de los parámetros operativos especificados en la presente memoria.

Ejemplo 17

30 En el Ejemplo 17 se llevó a cabo un estudio para determinar la dosis respirable inferior a 9 µm para el fentanilo en muestras de pulverización sublingual de fentanilo de 1, 2, 4, 6 y 8 mg/ml con una concentración de trabajo de entre 0,1 µg/ml y 5 µg/ml de fentanilo en solución. El método utilizado se cualificó en cumplimiento con los requisitos de

GMP. Se determinó que las soluciones de muestra eran estables durante un periodo de siete días en material de vidrio volumétrico y viales ámbar de HPLC bajo condiciones refrigeradas y ambiente.

5 El procedimiento de HPLC era consistente con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, anteriormente. Los materiales y suministros utilizados en el estudio incluían acetonitrilo (grado HPLC), fosfato potásico monobásico (grado ACS), ácido fosfórico (grado ACS), agua desionizada, alcohol (etanol, absoluto), conjunto impactador en cascada de Andersen de apilado corto consistente de una cámara de expansión de 5 litros, puerto de inducción, etapas 0, 1, 2 y posterior al filtro, fuente de vacío, caudalímetro en línea (Sierra Top-Track o equivalente), bolsas de muestreo estériles de VWR, filtro de fibra de vidrio de 8,1 cm, caudalímetro calibrado externo (caudalímetro Dry-Cal o equivalente) y un accionador neumático (Innova Systems Mighty Runt o equivalente).

Preparación de solución

15 Se prepararon preparaciones de solución siguiendo los métodos descritos en el Ejemplo 15, anteriormente, y pueden escalarse según resulte apropiado.

20 La solución de extracción era 50:50 (etanol/acetonitrilo:agua 95/5). Por cada litro de solución preparada se agruparon 475 ml de etanol, 25 ml de acetonitrilo y 500 ml de agua en un recipiente adecuado y se mezclaron bien. Esta solución caduca tras un mes.

25 Se preparó solución de tampón de fosfato a una concentración de KH_2PO_4 de 50 mM con un pH de 2,8. Por cada litro de solución preparada se agruparon 6,8 g de fosfato potásico monobásico y 1 litro de agua en un recipiente adecuado y se mezclaron bien. Se ajustó el pH de la solución a pH 2,8 con la adición gota a gota de ácido fosfórico. La solución se filtró a través de nilón de 0,45 μm . Esta solución caduca tras un mes.

30 El conjunto impactador consistía de una cámara de expansión de 5 litros, puerto de inducción, etapas 0, 1, 2 y de filtro preparadas según el procedimiento siguiente.

35 Se colocó la etapa de filtro sobre la base del impactador.

40 Se colocó un filtro de fibra de vidrio de 8,1 cm en la etapa posterior al filtro y se fijó con una junta tórica de goma limpia.

45 Se colocó una placa sólida sobre la parte superior de la etapa d filtro y después se colocó en posición la etapa 2.

50 Se colocó una placa con un orificio central recortado sobre la etapa 2 y después se colocó en posición la etapa 1.

55 Se colocó una placa con orificio central recortado sobre la etapa 1 y después se colocó en posición la etapa 0.

60 Se colocó en posición el cono y el impactador se fijó con las pinzas de sujeción.

Se fijó al cono el puerto de inducción y se colocó la cámara de expansión de 5 litros sobre el puerto de inducción.

Configuración de los ensayos

45 La instrumentación de ensayo se preparó colocando un caudalímetro en línea entre la fuente de vacío y el impactador en cascada con tubos apropiados. Se llevó a cabo un ensayo de fugas en el impactador. Se inició un flujo a través del impactador mediante la apertura de la fuente de vacío y se ajustó el caudal a aproximadamente 28,3 l/min. Se colocó la mano sobre el puerto de accionamiento de pulverización sobre la cámara de expansión. Se esperaba que el caudal indicado por el medidor en línea cayese a cero. En caso de registrarse todavía un flujo, se comprobaba el estado de las juntas tóricas del impactador y se repetía el ensayo. Para fijar el caudal, se extrajo la cámara de expansión del puerto de inducción y se fijó un caudalímetro calibrado externo al puerto de inducción y se activó el flujo. Se ajustó el caudal a $28,3 \pm 1$ l/min con el medidor calibrado externo y se registró la medición visualizada en el caudalímetro en línea para la utilización durante el procedimiento de ensayo.

Procedimiento de ensayo

60 Se accionaron dos dispositivos para la concentración de producto de 1 mg/ml para cada resultado de ensayo. Un dispositivo se accionó para las concentraciones de producto de 2, 4, 6 y 8 mg/ml. Con la cámara de expansión en su lugar, se activó el vacío y se ajustó el flujo a la medición obtenida durante la configuración de los ensayos.

65 Se registró el peso previo al accionamiento del dispositivo en gramos hasta un mínimo de 4 decimales. Se colocó el dispositivo de manera que la pulverización se desplazase directamente hacia la pared frente al puerto de accionamiento. Se accionó el dispositivo de pulverización sublingual en la cámara de expansión con los parámetros del método de accionador neumático automático listados en la Tabla 47.

Tabla 47

Parámetro	Configuración
Fuerza de accionamiento (kg)	5,0
Tiempo de aumento de la fuerza (s)	0,1
Tiempo de retención (s)	1,0
Tiempo de caída de la fuerza (s)	1,0
Retardo de la pulverización (s)	1
Distancia de desplazamiento mínima (mm)	10,0
Tiempo de desplazamiento máximo (s)	4,0
Retardo de la señal de inducción (s)	0,0
Etapa	Sí

Se registró el peso posterior al accionamiento del dispositivo en gramos hasta un mínimo de 4 decimales.

5 Procedimiento de extracción

Se llevó a cabo la extracción descomponiendo la configuración del impactador y extrayendo cada componente mediante el procedimiento siguiente.

10 Las placas y el filtro se extrajeron separadamente en bolsas con 10,0 ml de solución de extracción. Se extrajo la muestra agitando con la mano y amasándola durante por lo menos un minuto. Se transfirieron 6,0 ml de la muestra extraída a un matraz volumétrico de 10 ml y se diluyeron hasta el volumen final con solución de tampón de fosfato y se mezclaron bien. Ésta es la solución de muestra. Esta solución caduca tras siete días.

15 Se invirtió la cámara de expansión y se colocó en un soporte. Se insertó el puerto de inducción y el cono en la junta de vidrio esmerilado de la cámara de expansión. Se enjuagaron aproximadamente 40 ml de la solución de extracción a través del cono y puerto de inducción en la cámara de expansión. Se hizo girar la solución en la cámara de expansión en un intento de extraer la totalidad de la superficie interior. Se decantó la solución en un matraz volumétrico de 200 ml. Se repitió el enjuague dos veces más hasta un volumen de enjuague total de aproximadamente 120 ml. Se llevó el matraz a volumen con solución de tampón de fosfato y se mezcló bien. Ésta es la solución de muestra. Esta solución caduca en siete días.

Ensayo

25 Se sometieron a ensayo las soluciones de muestra siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 15, anteriormente. Se llevaron a cabo los cálculos tal como se indica a continuación.

Factor de respuesta (Rf)=

área del pico de fentanilo

concentración del fentanilo (µg/ml)

30

Se determinó el fentanilo en las muestras de placa y de filtro realizando el cálculo siguiente:

Cantidad de fentanilo, en µg =

35

$$\frac{A_{\text{samp}} * D_f}{R_f \text{ de ETI DLO}}$$

A_{samp}=Área de fentanilo en la preparación de muestra
 D_f=factor de dilución de la preparación de solución de muestra de fentanilo (10,0 ml X 10,0 ml / 6,0 ml)
 R_f de ETIDLO = factor de respuesta de estándar de trabajo I durante la operación

40

El fentanilo en el cono, puerto de inducción y cámara de expansión se determinó realizando el cálculo siguiente:

Cantidad de fentanilo, en µg =

$$\frac{A_{\text{samp}} * V_{\text{samp}}}{R_f \text{ de ETI DLO}}$$

ES 2 535 233 T3

A_{samp} = Área de fentanilo en la preparación de muestra

V_{samp} = volumen de fentanilo de la preparación de solución de muestra (200 ml)

R_f de ETI DLO = factor de respuesta de estándar de trabajo I durante la operación

5 Se calculó la dosis respirable para 2, 4, 6 y 8 mg/ml de la manera siguiente:

Dosis respirable, en μg =

Suma de la masa de fármaco en la fracción de tamaño de partícula inferior a $9 \mu\text{m}$ (μg)

10

Se calculó la dosis respirable para 1 mg/ml de la manera siguiente:

Dosis respirable (μg) =

15 Suma de la masa de fármaco en la fracción de tamaño de partícula inferior a $9 \mu\text{m}$ (μg) / 2 (número de accionamientos)

La fracción respirable se calculó de la manera siguiente:

20 **Fracción respirable en porcentaje (%) =**

[Masa de fármaco en fracción de tamaño de partícula inferior a $9 \mu\text{m}$ (μg) (dosis respirable) / masa total de fármaco (μg)] x 100

25 Los diámetros de corte de tamaño de partícula para los informes se proporcionan en la Tabla 48, a continuación.

Tabla 48

Componente del impactador	Agrupación de tamaño de partícula
Cámara de expansión, puerto de inducción y cono	$\geq 9 \mu\text{m}$
Placa 0	
Placa 1	$9 \mu\text{m} > X \geq 5,8 \mu\text{m}$
Placa 2	$< 5,8 \mu\text{m}$
F	

30 Se proporcionan los resultados del ensayo de la muestra de fentanilo en μg , la dosis respirable en la fracción de tamaño de partícula inferior a $9 \mu\text{m}$ (tal como se indica en la Tabla 48), en μg , y la dosis respirable en porcentaje inferior a $9 \mu\text{m}$ expresada con un decimal.

Tabla 49

Determinación de la dosis respirable, fentanilo 1 mg/ml							
Ensayo			Método			Especificación	
Ensayo de fentanilo en muestras de pulverización sublingual			Descrito en el Ejemplo 17			Resultados del informe	
Determinación de la dosis respirable en pulverización sublingual de fentanilo mediante impacto en cascada						Resultados del informe	
Operación IC	Muestra	Fentanilo ($\mu\text{g}/\text{dosis}$)	Agrupaciones de tamaño de partícula	Porcentaje de agrupación	Peso de inyección medio (mg)	Masa total $< 9 \mu\text{m}$ (μg)	Dosis respirable $< 9 \mu\text{m}$ (μg)
1	Globo	76,5694	$\geq 9 \mu\text{m}$	96,4	85,4	2,9	3,6
	Placa 0	0,5479					
	Placa 1	0,6228	$9 \mu\text{m} > X \geq 5,8 \mu\text{m}$	0,8			
2	Placa 2	0,4746	$< 5,8 \mu\text{m}$	2,9		2,8	3,4
	Filtro	1,8149					
	Globo	78,6941	$\geq 9 \mu\text{m}$	96,6	84,0		
3	Placa 0	0,6746				2,3	2,9
	Placa 1	0,6217	$9 \mu\text{m} > X \geq 5,8 \mu\text{m}$	0,8			
	Placa 2	0,5000	$< 5,8 \mu\text{m}$	2,6			
	Globo	78,0529	$\geq 9 \mu\text{m}$	97,1	85,3		

ES 2 535 233 T3

	Placa 0	0,5082					
	Placa 1	0,5429	$9 \mu\text{m} > X \geq 5,8 \mu\text{m}$	0,7			
	Placa 2	0,4185	$< 5,8 \mu\text{m}$	2,2			
	Filtro	1,3596					
Dosis respirable en porcentaje media							3,3

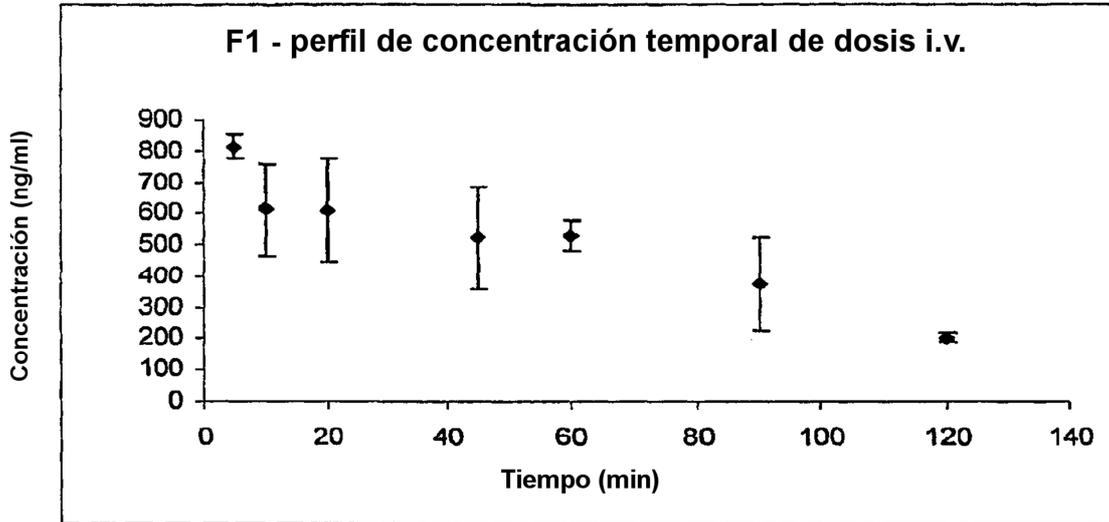
5 Muchas otras variaciones de la presente invención resultarán evidentes para el experto en la materia y pretenden encontrarse comprendidas dentro del alcance según las reivindicaciones adjuntas, incluyendo de manera no limitativa los dispositivos de dosis unitaria y bidosis particulares y el intervalo particular de tamaños de partícula de fentanilo producido, así como otros parámetros numéricos indicados en los ejemplos y cualquier combinación de los mismos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación de fentanilo sublingual no propelente que comprende unas gotitas de líquido discretas de una cantidad eficaz de fentanilo en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, presentando dichas gotas un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, en la que dicha formulación de fentanilo está configurada para el suministro sublingual y en la que la formulación sublingual comprende desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,8% en peso de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, desde aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de etanol; y desde aproximadamente 4% a aproximadamente 6% en peso de propilenglicol.
- 10 2. Formulación de fentanilo sublingual según la reivindicación 1, en la que dichas gotitas de líquido discretas presentan una distribución de tamaños desde aproximadamente 10 µm a aproximadamente 200 µm.
- 15 3. Formulación de fentanilo sublingual según la reivindicación 1, en la que dichas gotitas de líquido presentan un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 20 micrómetros.
- 20 4. Formulación de fentanilo sublingual según la reivindicación 1, que comprende además un intensificador de la absorción, comprendiendo la formulación desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en peso de un intensificador de la absorción.
- 25 5. Formulación de fentanilo sublingual según la reivindicación 4, en la que dicho intensificador de la absorción es la triacetina.
6. Dispositivo de dosis unitaria para la administración sublingual de una formulación de fentanilo sublingual según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
- un depósito que contiene una dosis unitaria de dicha formulación de fentanilo sublingual; y
- 30 un accionador que cuando es accionado suministra una dosis terapéuticamente eficaz de la formulación líquida en forma de gotitas de líquido que presentan un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, y en el que dicha dosis unitaria suministrada comprende desde aproximadamente 10 µg a aproximadamente 10 mg de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 7. Dispositivo de dosis unitaria según la reivindicación 6, que comprende además un tapón que comprende un material que impide o impide sustancialmente la absorción del fentanilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el tapón es un componente de un embalaje primario del dispositivo que afecta a las características de pulverización de la formulación líquida.
- 40 8. Dispositivo según la reivindicación 7, en el que el dispositivo comprende además una junta que comprende un material que impide o impide sustancialmente la absorción del fentanilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 9. Dispositivo según la reivindicación 7 u 8, en el que dichas gotitas de líquido presentan un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 20 micrómetros.
- 50 10. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que dichas gotitas de líquido presentan una distribución de tamaños desde aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros.
11. Dispositivo según la reivindicación 6, que incluye además un mecanismo de bloqueo que permite la administración de una dosis y bloquea la administración adicional durante un periodo de tiempo determinado.

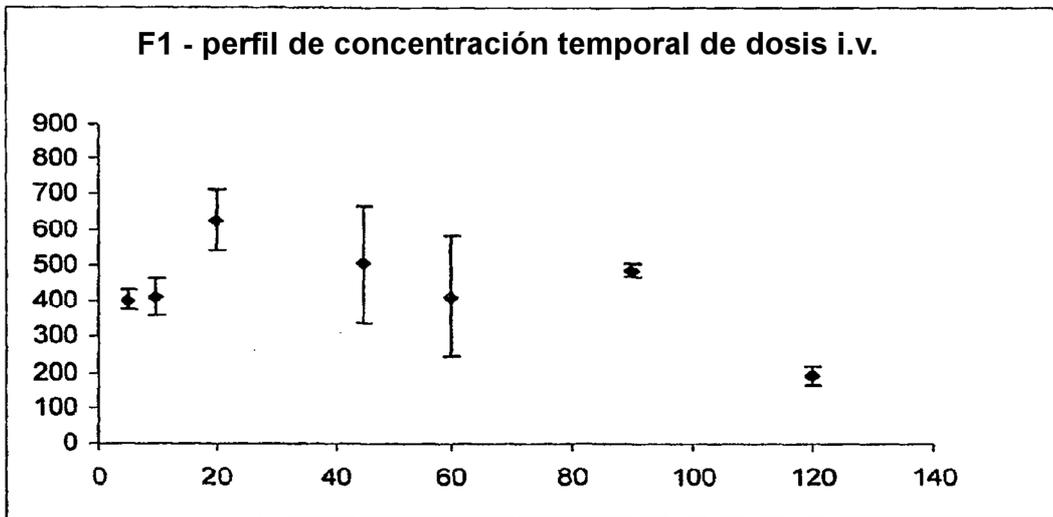
Curvas de concentración plasmática-tiempo tras dosis i.v. y s.l. de fentanilo

Figura 1: Fórmula del Ejemplo 1, dosis i.v. de 50 µg



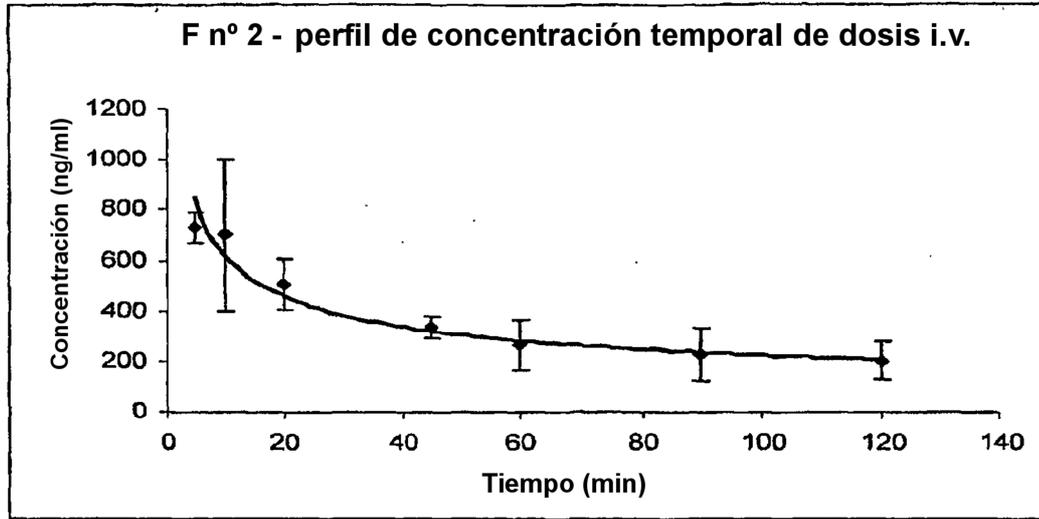
Perfiles de tiempo-concentración plasmática media (\pm S.E.) tras la administración intravenosa de fentanilo (n=3).

Figura 2: Fórmula del Ejemplo 1, dosis sublingual de 50 µg



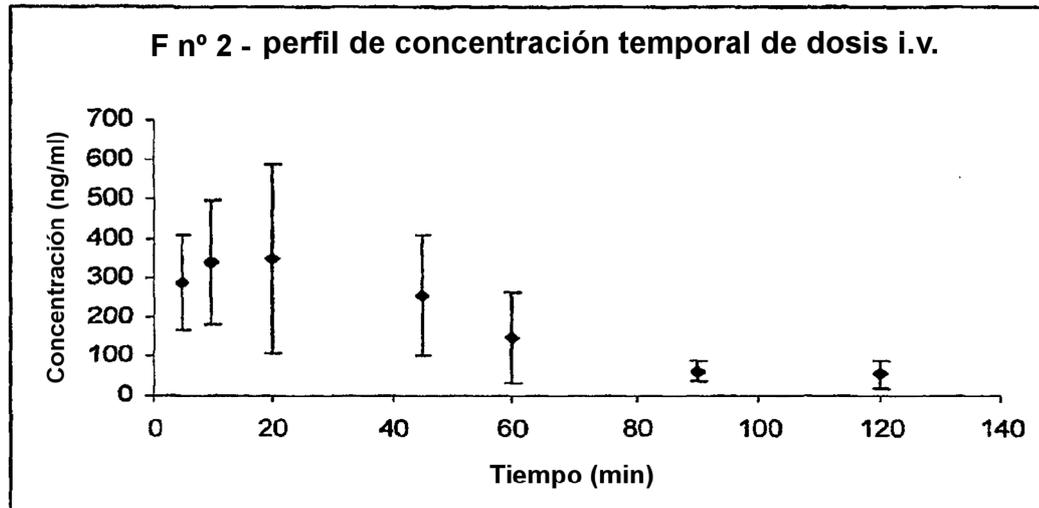
Perfiles de tiempo-concentración plasmática media (\pm S.E.) tras la administración sublingual de fentanilo (n=3).

Figura 3: Fórmula del Ejemplo 2, dosis i.v. de 80 µg



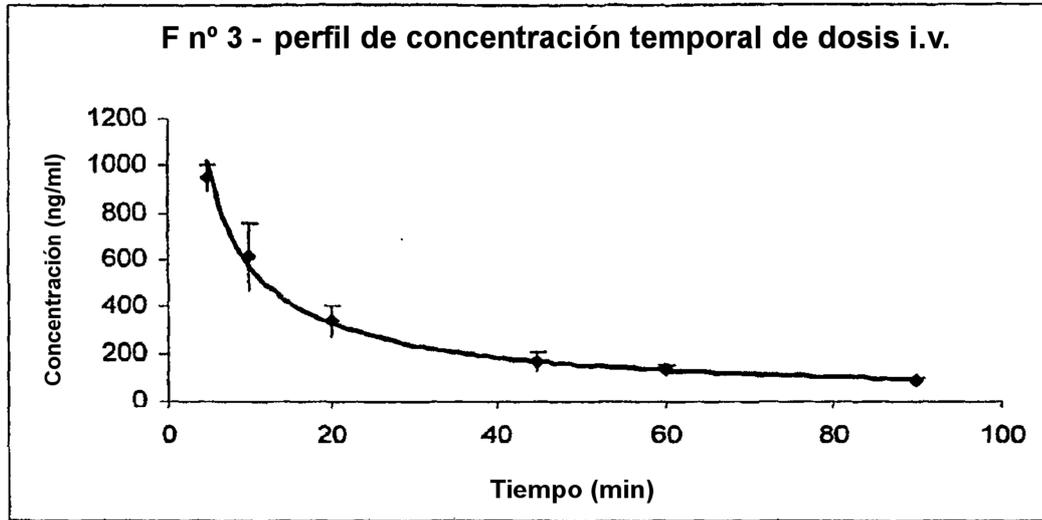
Perfiles de tiempo-concentración plasmática media (\pm S.E.) tras la administración intravenosa de fentanilo (n=3).

Figura 4: Fórmula del Ejemplo 2, dosis s.l. de 80 µg



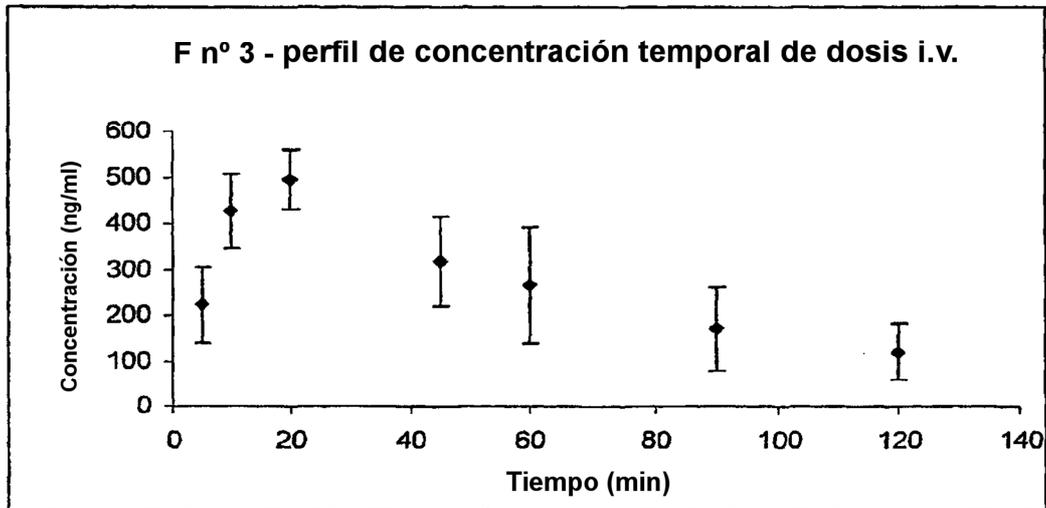
Perfiles de tiempo-concentración plasmática media (\pm S.E.) tras la administración sublingual de fentanilo (n=3).

Figura 5: Fórmula del Ejemplo 3, dosis s.l. de 50 µg



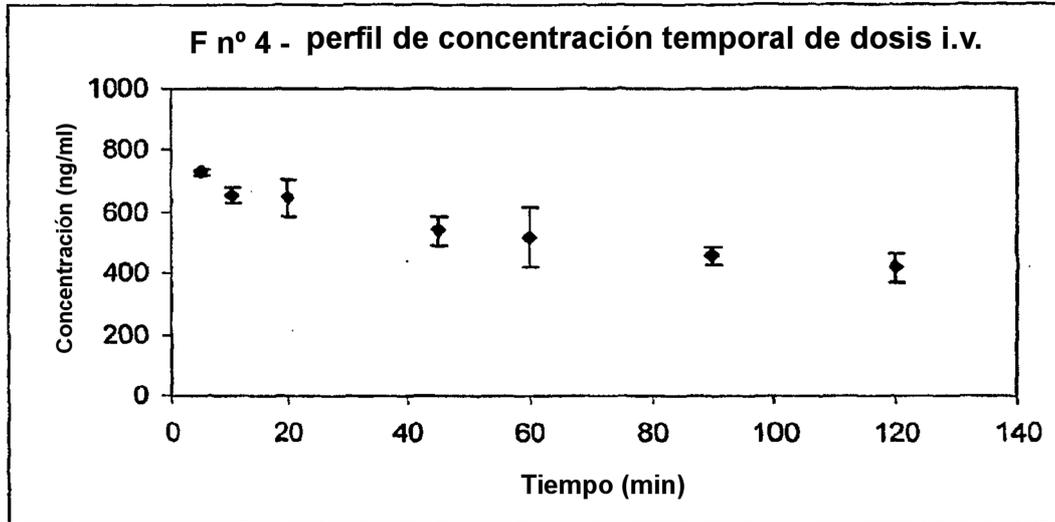
Perfiles de tiempo-concentración plasmática media (\pm S.E.) tras la administración sublingual de fentanilo (n=3).

Figura 6: Fórmula del Ejemplo 3, dosis s.l. de 50 µg



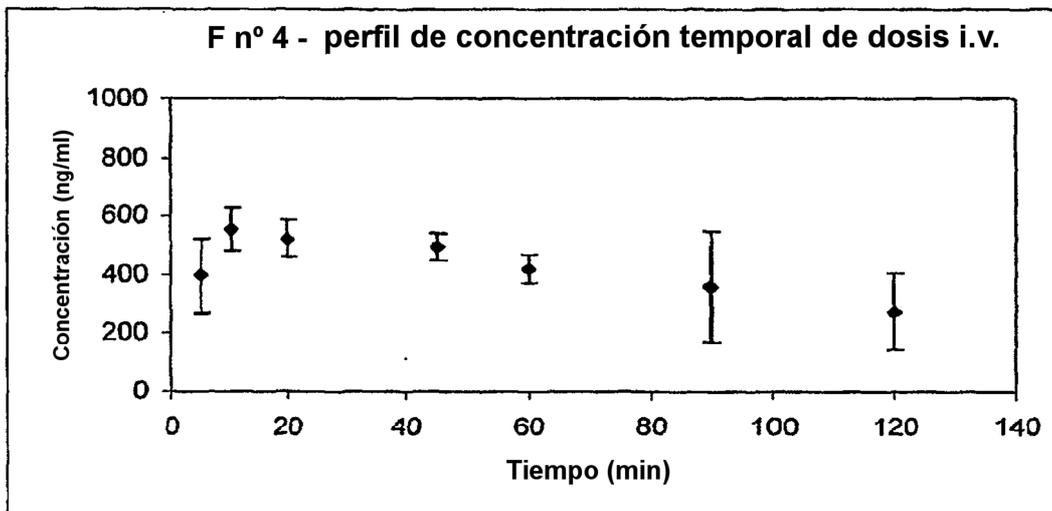
Perfiles de tiempo-concentración plasmática media (\pm S.E.) tras la administración sublingual de fentanilo (n=3).

Figura 7: Fórmula del Ejemplo 4, dosis s.l. de 50 µg



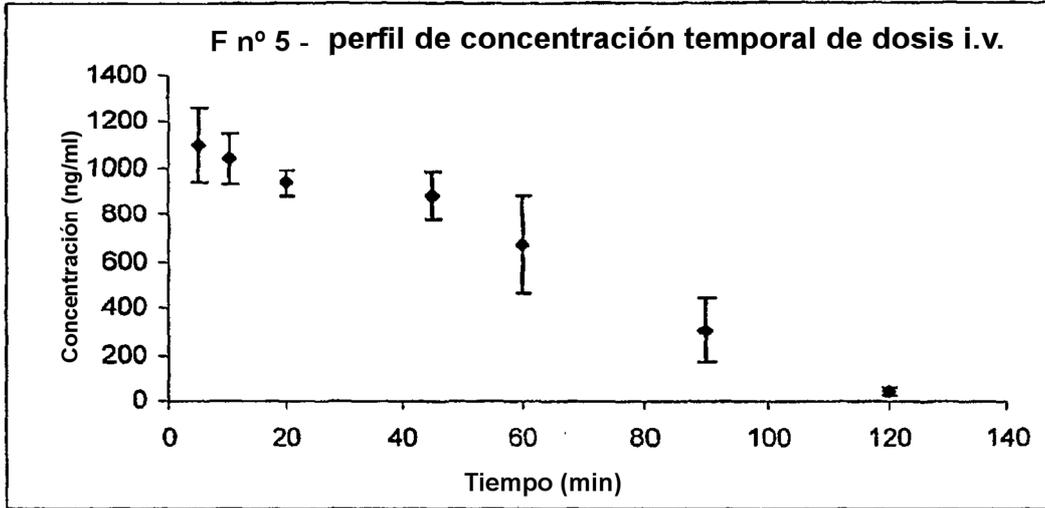
Perfiles de tiempo-concentración plasmática media (\pm S.E.) tras la administración sublingual de fentanilo (n=3).

Figura 8: Fórmula del Ejemplo 4, dosis s.l. de 50 µg



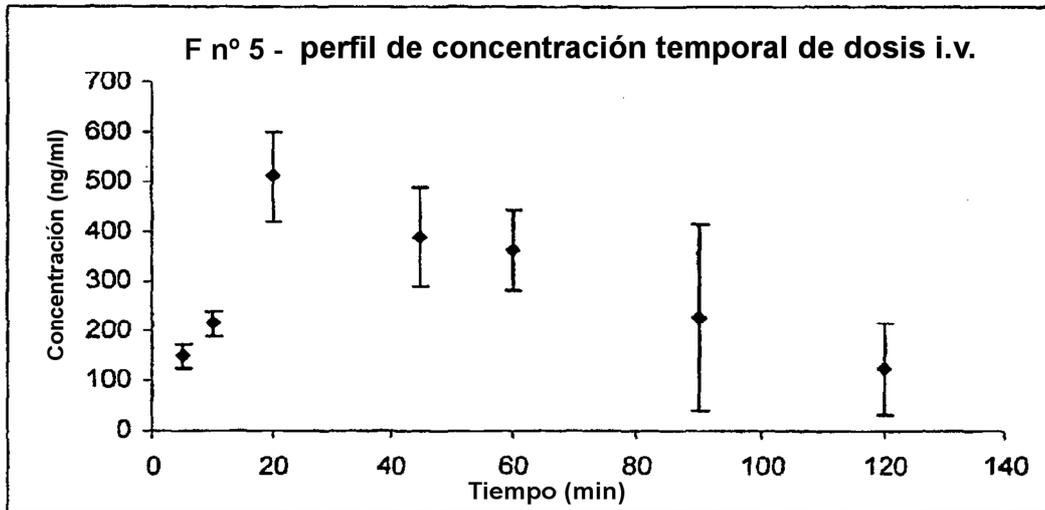
Perfiles de tiempo-concentración plasmática media (\pm S.E.) tras la administración sublingual de fentanilo (n=3).

Figura 9: Fórmula del Ejemplo 5, dosis s.l. de 50 µg



Perfiles de tiempo-concentración plasmática media (\pm S.E.) tras la administración sublingual de fentanilo (n=3).

Figura 10: Fórmula del Ejemplo 5, dosis s.l. de 50 µg



Perfiles de tiempo-concentración plasmática media (\pm S.E.) tras la administración sublingual de fentanilo (n=3).

Figura 11: Resultados de viñeteado Dv10, Dv50, Dv90 vs. distancia a la lente del instrumento

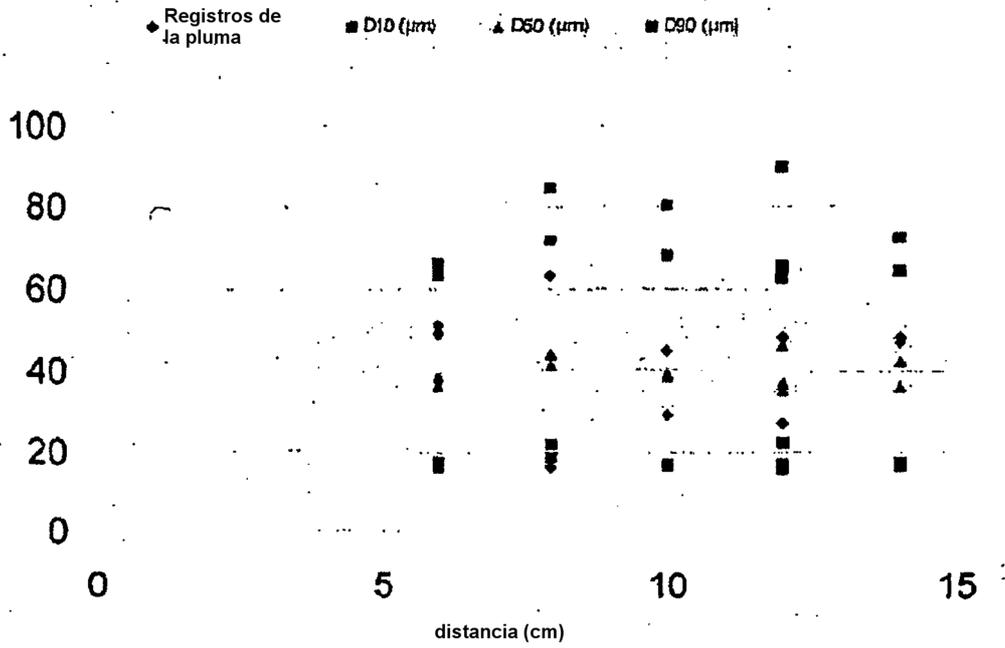
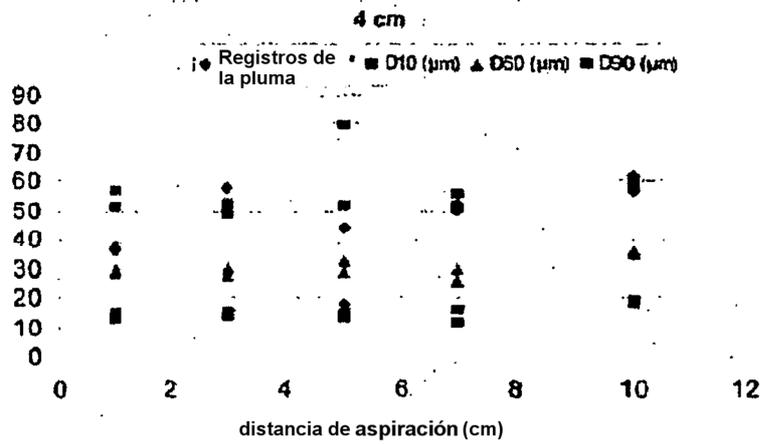
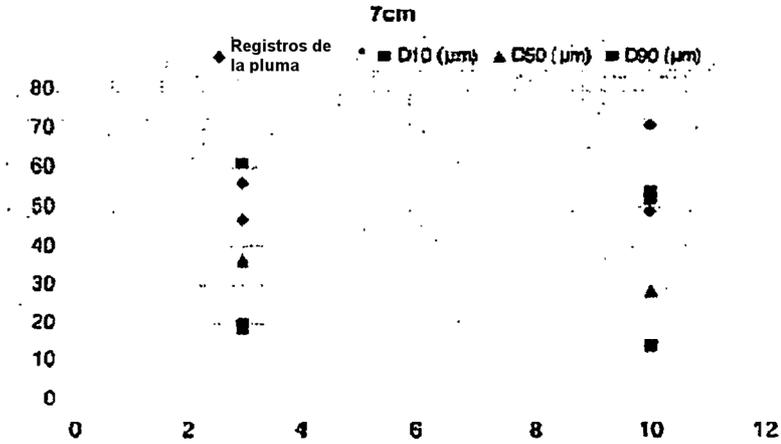


Figura 12: Resultados de aspiración Dv10, Dv50, Dv90 vs. distancia a aspiración con 4 cm de distancia dispositivo-haz láser



Nota: distancia de 10 cm utilizada para la representación de los resultados en ausencia de extractor
Referencia: Notebook I, LDR 108

Figura 13: Resultados de aspiración Dv10, Dv50, Dv90 vs. distancia a aspiración con 7 cm de distancia dispositivo-haz láser



Nota: distancia de 10 cm utilizada para la representación de los resultados en ausencia de extractor
Referencia: Notebook I, LDR 108

Figura 14: Resultados de colocación de dispositivo a haz láser, Dv10, Dv50, Dv90 vs. distancia a haz láser

