

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 873**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

G01N 33/94 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2011** **E 11742895 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015** **EP 2533768**

54 Título: **Métodos para normalizar las concentraciones de oxycodona medidas y los ensayos para un incumplimiento de un régimen de tratamiento**

30 Prioridad:

11.02.2010 US 303467 P

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

04.09.2015

73 Titular/es:

**AMERITOX LIMITED PARTNERSHIP (100.0%)
300 E. Lombard Street Suite 1610
Baltimore, MD 21202, US**

72 Inventor/es:

**LEIDER, HARRY y
LINDEN, ARIEL**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 544 873 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

Métodos para normalizar las concentraciones de oxycodona medidas y los ensayos para un incumplimiento de un régimen de tratamiento

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos para reducir un riesgo de mal uso en un sujeto, donde el fármaco comprende oxycodona, oxycodona de liberación controlada o un metabolito de oxycodona mediante, entre otros, ensayar una orina de dicho sujeto.

10

Antecedentes de la invención

Aunque la hidrocodona está representada como el opiáceo más prescrito en los Estados Unidos, el opiáceo que es responsable de la mayor parte de las visitas al departamento de urgencias (DU) en los Estados Unidos es la oxycodona. De acuerdo con la Drug Abuse Warning Network, aproximadamente 77.000 visitas al DU en 2007 fueron debidas al uso no médico de la oxycodona. La Encuesta Nacional sobre Uso de Fármacos y Salud de 2007 estima que 4,3 millones de Estadounidenses abusarán del OXYCONTIN® alguna vez durante del curso su vida. Dada la propensión para el abuso de medicaciones que contienen oxycodona y la alta frecuencia de visitas al DU asociadas con el abuso, el control del cumplimiento de los pacientes a los que se prescribe un régimen contra el dolor es un componente importante de su cuidado.

15

20

Debido a los riesgos conocidos de dependencia, se explora a los sujetos en regímenes de terapia con opiáceos periódicamente para controlar el cumplimiento y la eficacia de la terapia prescrita. Debido a los límites de las técnicas de exploración conocidas, sin embargo, los sujetos que hacen un mal uso de los opiáceos prescritos, a menudo pasan los ensayos de exploración básicos realizados en una clínica y continúan recibiendo el opiáceo. Además, también se ha documentado que los pacientes tratados con opiáceos para el control del dolor crónico notifican a la baja su uso de medicaciones. Como resultado, los profesionales sanitarios a menudo usan fuentes externas de información tales como entrevistas con el cónyuge del sujeto y/o sus amigos, revisión de los registros médicos, la entrada a partir de programas de control de la prescripción y el ensayo de muestras biológicas (por ejemplo, fluidos) para detectar el mal uso de fármacos y el incumplimiento del régimen de opiáceos prescrito.

25

30

Los métodos de exploración de fármacos conocidos generalmente pueden detectar la presencia o ausencia de un fármaco en una muestra. Las muestras de fluido se obtienen generalmente a partir del sujeto, por ejemplo, de la orina, la sangre o el plasma. Dichos métodos conocidos de exploración, sin embargo, no permiten que el profesional sanitario examine el resultado de laboratorio para determinar si el sujeto no está cumpliendo de un régimen prescrito. Couto *et al.* (2009; J Opioid Manag.) divulgan el uso de un algoritmo aplicado a la exploración de la orina para evaluar la adherencia a un régimen de oxycodona.

35

40

Sumario de la invención

En diversas realizaciones, la presente invención se refiere a métodos para detectar o controlar el incumplimiento de un sujeto de un régimen farmacológico prescrito, donde el fármaco comprende oxycodona, oxycodona de liberación controlada (OXYCONTIN®) o un metabolito de oxycodona.

45

La invención proporciona un método para reducir un riesgo de mal uso de un fármaco en un sujeto que comprende: determinar una dosis diaria prescrita de fármaco en el sujeto, donde el fármaco comprende oxycodona, oxycodona de liberación controlada o un metabolito de oxycodona; midiendo una concentración del fármaco en la orina del sujeto; midiendo los parámetros asociados con el sujeto que consisten en la gravedad específica de la orina, el pH de la orina y la masa corporal magra del sujeto; calculando un valor normalizado (N) como una función de (i) la concentración de fármacos y (ii) los parámetros usando la siguiente ecuación: $[N] = [C] \times ((GE_N - 1,00)/(GE - 1,00)) \times (PCM/122) \times (pH/8,50)^{0,56}$, donde [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml, GE_N es la gravedad específica de la orina normalizada, GE es la gravedad específica de la orina, PCM es peso corporal magro del sujeto y pH es el pH de la orina; comparar el valor normalizado con una estimación de la media o la mediana normalizada correspondiente a la dosis diaria prescrita del fármaco; identificar al sujeto con un alto riesgo de mal uso de fármaco si la concentración de fármaco normalizada está fuera de la estimación de la media o la mediana normalizada correspondiente a la dosis diaria prescrita del fármaco; y, posteriormente, alterar la dosis diaria del fármaco prescrita al sujeto.

50

55

60

Estas y otras realizaciones de la invención se divulgarán más detalladamente más adelante en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

65

La FIG. 1 muestra las medianas de referencia brutas (FIG. 1A, 1C) y normalizadas (FIG. 1B, 1D) y correspondientes a intervalos de confianza del 95 % para cada estimación de la mediana.

Descripción detallada de la Invención

- Mientras que la presente invención puede realizarse de diversas formas, se hace la descripción de varias realizaciones más adelante con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como una ejemplificación de la invención, y no pretende limitar la invención a las realizaciones específicas ilustradas. Los títulos se proporcionan únicamente por conveniencia y no debe interpretarse que limitan la invención de ningún modo. Las realizaciones ilustradas bajo cualquiera de los títulos pueden combinarse con las realizaciones ilustradas bajo cualquier otro título.
- El uso de valores numéricos en los diversos valores cuantitativos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, están indicados como aproximaciones, tal como se cree tanto los valores máximos como los mínimos dentro de los intervalos expuestos estaban precedidos por la palabra "aproximado". También, se pretende que la divulgación de intervalos sea un intervalo continuo que incluye cada uno de los valores entre los valores máximos y mínimos indicados, así como cualquiera de los intervalos que pueden formarse por dichos valores. También se divulgan en el presente documento cualquiera y todas las proporciones (e intervalos de cualquiera de dichas proporciones) que pueden formarse dividiendo un valor numérico divulgado por cualquier otro valor numérico divulgado. Por consiguiente, la persona experta apreciará que muchas de dichas proporciones, intervalos e intervalos de proporciones pueden derivar sin ambigüedad de los valores numéricos presentados en el presente documento y en todos los casos de dichas proporciones, intervalos e intervalos de proporciones representan diversas realizaciones de la presente invención.

Regímenes terapéuticos

- El método puede usarse en la detección del incumplimiento del régimen de opiáceos en un sujeto. El término "incumplimiento" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier desviación sustancial de un curso de tratamiento que se ha prescrito por un médico, enfermera, practicante de la enfermería, asistente médico u otro profesional sanitario. Una desviación sustancial de un curso de tratamiento puede incluir cualquier conducta intencionada o no intencionada por parte del sujeto que aumente o disminuya la cantidad, el tiempo o la frecuencia de opiáceo ingerido en comparación con la terapia prescrita. Los ejemplos no limitantes de desviaciones sustanciales de un curso de tratamiento incluyen: tomar más opiáceo del prescrito, tomar menos opiáceo del prescrito, tomar el opiáceo más a menudo de lo prescrito, tomar el opiáceo menos a menudo de lo prescrito, desviar intencionadamente al menos una parte del opiáceo prescrito, desviar no intencionadamente al menos una parte del opiáceo prescrito, etc. Por ejemplo, un sujeto sustancialmente se desvía de un curso de tratamiento tomando de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 1000 % de la dosis diaria o del régimen farmacológico prescrito, por ejemplo aproximadamente el 5 % aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 105 %, aproximadamente el 110 %, aproximadamente el 115 %, aproximadamente el 120 %, aproximadamente el 125 %, aproximadamente el 150 %, aproximadamente el 175 %, aproximadamente el 200 %, aproximadamente el 225 %, aproximadamente el 250 %, aproximadamente el 275 %, aproximadamente el 300 %, aproximadamente el 350 %, aproximadamente el 400 %, aproximadamente el 450 %, aproximadamente el 500 %, aproximadamente el 550 %, aproximadamente el 600 %, aproximadamente el 650 %, aproximadamente el 700 %, aproximadamente el 750 %, aproximadamente el 800 %, aproximadamente el 850 %, aproximadamente el 900 %, aproximadamente el 950 % o aproximadamente el 1000 % del régimen farmacológico prescrito. Un sujeto también puede desviarse sustancialmente de un curso de tratamiento tomando de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 1000 % más o menos de la dosis prescrita, por ejemplo aproximadamente el 5 % aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 100 %, aproximadamente el 125 %, aproximadamente el 150 %, aproximadamente el 175 %, aproximadamente el 200 %, aproximadamente el 225 %, aproximadamente el 250 %, aproximadamente el 275 %, aproximadamente el 300 %, aproximadamente el 350 %, aproximadamente el 400 %, aproximadamente el 450 %, aproximadamente el 500 %, aproximadamente el 550 %, aproximadamente el 600 %, aproximadamente el 650 %, aproximadamente el 700 %, aproximadamente el 750 %, aproximadamente el 800 %, aproximadamente el 850 %, aproximadamente el 900 %, aproximadamente el 950 % o aproximadamente el 1000 % menos de la dosis prescrita. Un sujeto también puede desviarse sustancialmente de un curso de tratamiento, por ejemplo, tomando la dosis prescrita de un opiáceo de aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 100 %, aproximadamente el 125 %, aproximadamente el 150 %, aproximadamente el 175 %, aproximadamente el 200 %, aproximadamente el 225 %, aproximadamente el 250 %, aproximadamente el 275 %, aproximadamente el 300 %, aproximadamente el 350 %, aproximadamente el 400 %, aproximadamente el 450 %, aproximadamente el 500 %, aproximadamente el 550 %, aproximadamente el 600 %, aproximadamente el 650 %, aproximadamente el 700 %, aproximadamente el 750 %, aproximadamente el 800 %, aproximadamente el 850 %, aproximadamente el 900 %, aproximadamente el 950 %, aproximadamente el 1000 %

aproximadamente el 275 %, aproximadamente el 300 %, el 350 %, el 400 %, el 450 %, el 500 %, el 550 %, el 600 %, aproximadamente el 650 %, 700 %, el 750 %, el 800 %, el 850 %, el 900 % o aproximadamente el 1000 % más a menudo o menos a menudo que el especificado en el curso del tratamiento o prescrito en el régimen de tratamiento.

- 5 Las expresiones "dosis diaria" o "dosis diaria prescrita" tal como se usan en el presente documento se refieren a cualquier administración periódica de un fármaco al sujeto a lo largo de un periodo de tiempo dado, por ejemplo a la hora, al día, en días alternos, a la semana, al mes, al año, etc. Preferentemente, la dosis diaria o dosis diaria prescrita es la cantidad del fármaco prescrita a un sujeto en un periodo de 24 horas. El fármaco puede administrarse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica incluyendo, por ejemplo, la vía oral, intravenosa, tópica, transdérmica, subcutánea, rectal, etc. La dosis diaria prescrita del fármaco puede aprobarse por la Food & Drug Administration ("FDA") para una indicación dada. Como alternativa, una dosis diaria o una dosis diaria prescrita puede ser un uso no aprobado o "sin etiqueta" para un fármaco para el que la FDA ha aprobado otras indicaciones. Como ejemplo no limitante, la FDA ha aprobado los comprimidos de oxycodona HCl de liberación controlada (OXYCONTIN®) para su uso en el control del dolor de moderado a grave en comprimidos de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 160 mg. Cualquier uso de los comprimidos de oxycodona HCl de liberación controlada (OXYCONTIN®) distinto al del control del dolor de moderado a grave es un uso "sin etiqueta".

- 20 El método de acuerdo con la presente invención implica la etapa de determinar una dosis prescrita de un fármaco. La expresión "determinar una dosis prescrita" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier método conocido para los expertos en la materia para evaluar, descubrir, deducir o aprender de otro modo la dosis de un fármaco en particular que se le ha prescrito al sujeto. Los ejemplos no limitantes incluyen la entrevista con el sujeto, la consulta del historial médico del sujeto, la consulta con otro profesional sanitario que esté familiarizado con el sujeto, la consulta con un registro médico asociado con el sujeto, etc.

- 25 La expresión "fármaco" tal como se usa en el presente documento se refiere a un ingrediente farmacéutico ("API") y sus metabolitos, productos de descomposición, enantiómeros, diastereómeros, derivados, etc.

- 30 El fármaco comprende oxycodona, un metabolito de la misma o una formulación de liberación controlada de la misma.

- 35 El método puede usarse para confirmar la no adherencia de un sujeto a una terapia crónica con opiáceos ("TCO"). La expresión "terapia crónica con opiáceos", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier régimen de tratamiento a corto plazo, medio plazo o largo plazo que comprende al menos un opiáceo. Como ejemplo no limitante, un sujeto que padece dolor crónico puede ingerir una dosis diaria de oxycodona para aliviar el dolor persistente resultante de un traumatismo, afecciones crónicas, etc. La TCO se prescribe generalmente a un sujeto que necesite dicha terapia; a los sujetos en TCO les controla periódicamente un profesional sanitario con respecto a la adicción, tolerancia u otros resultados comunes asociados con la TCO. El método de acuerdo con la presente invención puede ayudar a un profesional sanitario en la confirmación de una adherencia o una no adherencia de un sujeto a un régimen de TCO.

- 40 Los sujetos con TCO a veces desarrollan una adicción al opiáceo prescrito. Los estudios han mostrado que es más probable que un sujeto en TCO desarrolle una adicción a un opiáceo prescrito cuando él o ella tienen un historial de conductas relacionadas con el uso aberrante de fármacos, o que tiene un riesgo de una conducta aberrante relacionada con fármacos. La expresión "conducta aberrante relacionada con fármacos", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier característica conductual, genética, social u otra del sujeto que tienda a predisponer al sujeto para el desarrollo de una adicción a un opiáceo. Los ejemplos no limitantes de dichos factores de riesgo incluyen un historial de abuso de fármacos, un historial de abuso de opiáceos, un historial de abuso de fármacos no opiáceos, un historial de abuso de alcohol, un historial de abuso de sustancias, un historial de abuso de fármacos de prescripción, una baja tolerancia al dolor, una tasa alta del metabolismo de opiáceos, un historial de sobreadministración intencionada, cambios del estado anímico negativos, apariencia de intoxicación, una frecuencia aumentada de la apariencia desaliñada o alterada, un historial de accidentes automovilísticos u otros, renovaciones tempranas de prescripciones de medicación frecuentes, un historial de o intentos de aumentar la dosis sin autorización, informes de pérdida o robo de medicaciones, un historial de obtención simultánea de prescripciones de más de un facultativo, un historial de alteración de la vía de administración de fármacos, un historial de uso de medicaciones para aliviar el dolor en respuesta a situaciones de estrés, insistencia en determinadas medicaciones, un historial de contacto con la narcocultura callejera, un historial de abuso de alcohol, un historial de abuso de drogas ilegales, un historial de atesoramiento o almacenamiento de medicaciones, un historial de detenciones policiales, casos de abuso o violencia, un historial de visita a los profesionales sanitarios sin una cita previa, un historial de consumo excesivo de medicaciones de la dosis prescrita, alergias y/o intolerancias a múltiples fármacos, visitas y llamadas frecuentes a la oficina, una mutación genética que regula positivamente o regula negativamente la producción de enzimas metabolizadoras de fármacos, una función reducida del alelo CYP2D6, y/o un alelo CYP2D6 no funcional.

- 65 El presente método puede ayudar a un profesional sanitario en la evaluación de un riesgo de que un sujeto use mal un fármaco prescrito. Por ejemplo, un método de la divulgación que comprende la medición de una concentración de fármaco en un fluido, normalizando la concentración de fármaco en un fluido y comparando dicha concentración de

fármaco normalizada a un intervalo de concentración o un valor de referencia normalizado esperado y opcionalmente para intervalos de confianza superiores e inferiores asociados con dicho valor de referencia normalizado para calcular una probabilidad de que el sujeto haya usado mal el fármaco prescrito. Un trabajador sanitario puede intervenir (por ejemplo, por medio del asesoramiento, modificando el régimen/dosis del sujeto, etc.) en el mal uso del sujeto basándose en la evaluación del riesgo.

Medición de la muestra

El método de acuerdo con la presente invención incluye la medición de una concentración del fármaco en la orina de un sujeto, donde el fármaco comprende oxycodona, oxycodona de liberación controlada o un metabolito de oxycodona.

La determinación de la cantidad de un fármaco en un fluido del sujeto puede llevarse a cabo mediante el uso de cualquier método conocido para los expertos en la materia. Los ejemplos no limitantes para la determinación de la cantidad de un fármaco en un fluido de un sujeto incluyen el inmunoensayo de polarización de fluorescencia ("IEPF", Abbott Diagnostics), espectrometría de masas (SM), cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS-MS), cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS-MS), y similares. En una realización, los métodos de LC-MS-MS conocidos para los expertos en la materia se usan para determinar el nivel, cantidad o concentración bruta de un fármaco en la orina de un sujeto. En una realización, un nivel o concentración de un fármaco en un fluido de un sujeto se mide y se notifica como una proporción, porcentaje o en relación con la cantidad de fluido. La cantidad de fluido puede expresarse como una unidad de volumen, por ejemplo, en l, ml, µl, pl, onzas, etc. La cantidad bruta de un fármaco en un fluido de un sujeto puede expresarse como un nivel o valor absoluto, por ejemplo, en g, mg, µg, ng, pg, etc.

En una realización, se normaliza el nivel, concentración o cantidad de un fármaco determinado en un fluido de un sujeto. El término "normalizado", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un nivel o concentración de un fármaco que se ha ajustado para corregir uno o más parámetros asociados con el sujeto. Dicho parámetro puede incluir, por ejemplo, una característica del sujeto, un rasgo genético del sujeto, una predisposición conductual del sujeto, una propiedad medible o cuantificable asociada con el sujeto y similares. Por ejemplo, un pequeño porcentaje de la población de los EE.UU. presenta variaciones en el alelo del citocromo p450. En general, un individuo puede tener un alelo CYP2D6 normal, una función reducida del alelo CYP2D6, o un alelo CYP2D6 no funcional. Como resultado, algunos individuos expresan más o menos (o no expresan) la enzima CYP2D6, que es un factor importante en el metabolismo de determinados fármacos. Se espera, por lo tanto, que individuo que expresa más enzima CYP2D6 tenga una concentración inferior de determinados fármacos en las mediciones en los fluidos en comparación con individuos con niveles normales de CYP2D6. La normalización de las mediciones para tener en cuenta dichas variaciones permite comparaciones más precisas. La presente invención implica la medición de parámetros asociados con el sujeto que consisten en el pH de la orina, la gravedad específica de la orina y la masa magra del sujeto. Los parámetros pueden medirse por cualquier medio que se conozca en la técnica. Por ejemplo, el pH de la muestra de fluido puede medirse usando un pH metro, papel de litmus, tiras reactivas, etc.

También se divulga que en el presente documento la concentración bruta medida en el fluido del sujeto se normaliza como una función de una gravedad específica de un fluido de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[N] = [C] \times ((GE_N - 1,00)/(GE - 1,00)), \quad (I)$$

donde [N] es el nivel de fármaco normalizado, [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml, GEN es la gravedad específica del fluido normalizada y GE es la gravedad específica de la muestra de fluido,

También se divulga en el presente documento una concentración plasmática que se determina a partir de una concentración bruta de fármaco como una función de una gravedad específica de la muestra de fluido, el peso corporal magro del sujeto y el pH de la muestra de fluidos de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[CEPN] = \{ 0,58 \times ([C] \times ((GE_N - 1,00)/(GE - 1,00))) / ((PCM / 122) \times (154857 \times (pH - 5,06))), \quad (II)$$

donde [CEPN] es la concentración estimada en plasma normalizada, [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml, GEN es la gravedad específica del fluido normalizada, GE es la gravedad específica de la orina, pH es el pH de la muestra de fluido y PCM es el peso corporal magro del sujeto.

También se divulga en el presente documento un nivel de fármaco normalizado a partir de una concentración bruta de fármaco como una función de la gravedad específica de la muestra de fluido y el peso del sujeto de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[N] = [C] \times ((GE_N - 1,00)/(GE - 1,00)) \times (P/154), \quad (III)$$

donde [N] es el nivel de fármaco normalizado, [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml, GEN es la gravedad específica del fluido normalizada, GE es la gravedad específica de la muestra de fluido y P es el peso del sujeto en libras.

5 En la invención, el nivel de fármaco normalizado se determina a partir de una concentración bruta de fármaco como una función de la gravedad específica de la muestra, el peso corporal magro del sujeto y el pH de la muestra de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[N] = [C] \frac{((GE_N - 1,00)(GE - 1,00))}{((PCM / 122) \times (pH / 8,5)^{26}} \quad (IV)$$

10 donde [N] es el nivel de fármaco normalizado, [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml, GEN es la gravedad específica del fluido normalizada, GE es la gravedad específica de la muestra, PCM es el peso corporal magro del sujeto y pH es el pH de la muestra;

15 En la invención, el nivel de fármaco normalizado se determina a partir de una concentración bruta de fármaco como una función de la gravedad específica de la muestra, el peso corporal magro del sujeto y el pH de la muestra de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[N] = [C] \times \frac{((GE_N - 1,00)(GE - 1,00))}{((PCM / 122) \times (pH / 8,50)^{26}} \quad (V)$$

20 donde [N] es el nivel de fármaco normalizado, [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml, GEN es la gravedad específica del fluido normalizada, GE es la gravedad específica de la muestra, PCM es el peso corporal magro del sujeto en libras y pH es el pH de la muestra; un nivel de oxicodona normalizado puede determinarse a partir de un nivel bruto de oxicodona en la orina como una función de la gravedad específica de la muestra de orina, el peso corporal magro del sujeto y el pH de la muestra de orina de acuerdo con la Ecuación (V) donde GEN es igual a 1,03. También se divulga en el presente documento, que un nivel de oxicodona normalizado se determina a partir de un nivel bruto de oxicodona en la orina como una función de la gravedad específica de la muestra de orina, la masa corporal magra del sujeto y el pH de la muestra de orina de acuerdo con la Ecuación (V), donde el nivel bruto de oxicodona en la orina se mide por GC-MS-MS o LC-MS-MS y representa la concentración de bruta total de oxicodona, oximorfona y noroxicodona en la orina.

25 También se divulga en el presente documento, que las concentraciones de fármaco brutas se normalizan como una función de la concentración de creatinina en la muestra de fluido de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[N] = [C] \times \frac{((GE_N - 1,00)(GE - 1,00))}{[CRN]} \quad (VI)$$

30 donde [N] es el nivel de fármaco normalizado, [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml, CRN es la concentración normalizada de creatinina en un fluido del mismo tipo que la muestra de fluidos obtenida a partir del sujeto y CR es la concentración bruta de creatinina de la muestra obtenida a partir del sujeto.

35 "Peso corporal magro" o "PCM" tal como se usa en el presente documento se refiere a un peso de un sujeto excluyendo el peso de la grasa del sujeto. El peso corporal magro puede calcularse por cualquier de las siguientes ecuaciones:

$$PCM = \text{Peso corporal} - \text{Peso Graso} \quad (VII)$$

$$PCM = (\text{Peso corporal}) \times (\% \text{ de Peso corporal}) / 100 \quad (VIII)$$

$$PCM = (\text{Peso corporal del Sujeto}) \times [1 - (\% \text{ de Grasa Corporal}) / 100] \quad (IX)$$

40 Como alternativa, el peso graso corporal o PCM puede estimarse por cualquier método conocido en la técnica. Los ejemplos no limitantes de las estimaciones de PCM incluyen:

$$PCM_{hombres} = (0,32810x \text{ (peso corporal}_{kg}) + (0,33929 x \text{ (altura}_{cm})) - 29,5336 \quad (X)$$

$$PCM_{hombres} = \frac{2,2 x (2,447 - (0,09516 x \text{ edad}_{años}) + (0,2728 x \text{ altura}_{cm}) + (0,1528 x \text{ peso}_{lbs}))}{0,73} \quad (XI)$$

$$PCM_{mujeres} = (0,29569x \text{ (peso corporal}_{kg}) + (0,41813 x \text{ (altura}_{cm})) - 43,2933 \quad (XII)$$

$$PCM_{mujeres} = \{2,2x (-2,097 + (-2,097 + (0,2715x \text{ altura}_{cm}) + (0,1121 x \text{ peso}_{lbs}))/0,73 \quad (XIII)$$

También se divulga en el presente documento, el nivel o concentración de fármaco en un fluido del sujeto se normaliza como una función del área de superficie corporal del sujeto. Un ejemplo no limitante de un método para estimar una superficie de área corporal del sujeto en metros cuadrados es mediante la ecuación:

$$ASC = (\text{altura}_{cm} \times \text{peso}_{kg}/3600)^{0,5} \quad (XIV)$$

En una realización, la concentración o nivel de fármaco en un fluido del sujeto es una concentración o nivel de estado estacionario. La expresión "estado estacionario", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un nivel o concentración de equilibrio de un fármaco obtenido al final de un determinado número de administraciones (por ejemplo, de 1 a aproximadamente 5). Se alcanza el estado estacionario cuando la concentración o el nivel del fármaco permanecerán sustancialmente constantes si la dosis y la frecuencia de administración permanecen sustancialmente constante.

Normalización de los datos clínicos

La cantidad de fármaco medida o determinada en un fluido de un sujeto puede compararse a un nivel de referencia del mismo fármaco. La expresión "nivel de referencia" tal como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad patrón de un fármaco que se espera que esté presente en un fluido de un sujeto al que se le ha administrado una dosis dada del fármaco. Un nivel de referencia puede ser un nivel de estado estacionario de un fármaco o puede ser un nivel alcanzado en un solo punto temporal del fármaco. Generalmente, el nivel de referencia de un fármaco en un tipo de fluido puede no ser el mismo que el nivel de referencia para el mismo fármaco en un tipo de fluido distinto. Por ejemplo, un fármaco que se excreta rápidamente a través de la orina puede tener un nivel de referencia más alto en la orina que en la sangre o en el plasma. Por el contrario, un fármaco que se excrete despacio puede tener un nivel de referencia más alto en la sangre o en el plasma que en la orina.

Un nivel de referencia para un fármaco dado puede expresarse de diversos modos. Los niveles de referencia pueden expresarse como una media, mediana, promedio o un valor de referencia promedio ponderado. Opcionalmente, los intervalos de confianza para un valor de referencia dado, pueden establecerse por cualquier método o modelo estadístico adecuado. Por ejemplo, un valor de referencia bruto para la oxidodona medido en orina puede ser de 3,172 ng/ml para una dosis diaria de 80 mg. Los intervalos de confianza proporcionan a los profesionales sanitarios datos útiles para determinar si un nivel dado de oxidodona en un sujeto tiene una buena correlación con la dosis prescrita al sujeto. Por lo tanto, niveles de confianza del 95 % para el ejemplo anterior de, por ejemplo, 2.730-3.613 ng/ml proporcionan al profesional sanitario límites superiores e inferiores. Los intervalos de confianza del 95 % representan el intervalo de los niveles de oxidodona en la orina en los se espera que estén las muestras del 95 % de la población que cumple con la dosis diaria prescrita. Otros intervalos de confianza pueden estar establecidos para un valor de referencia dado. Los ejemplos no limitantes de intervalos de confianza incluyen aproximadamente el 99,9 %, el 99,5 %, el 99 %, el 98 %, el 97 %, el 96 %, el 95 %, el 94 %, el 93 %, el 92 %, el 91 %, el 90 %, el 85 %, el 80 %, el 75 %, el 70 %, el 65 %, el 60 %, el 55 %, el 50 %, el 45 %, el 40 %, el 35 %, el 30 %, el 25 %, el 20 %, el 15 %, el 10 % y el 5 %. Los valores de referencia e intervalos de confianza asociados pueden establecerse para un conjunto de dosis diarias prescritas de un fármaco. Los intervalos de confianza para cada dosis diaria prescrita pueden no solaparse sustancialmente. Cada dosis diaria prescrita puede diferir de otras dosis diarias en al menos el 50 %, al menos el 75 %, al menos 100 % o al menos 150 %.

Los intervalos de confianza para cada dosis diaria de un fármaco no se solapan. La frase "no se solapan" tal como se usa en el presente contexto significa, por ejemplo, que el intervalo de confianza inferior para una dosis diaria de un fármaco no se solapa con el intervalo de confianza superior para una segunda dosis diaria más pequeña del mismo fármaco.

Los niveles de referencia pueden proporcionarse como un intervalo de concentración. La expresión "intervalo de concentraciones", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un intervalo continuo de concentraciones en un fluido de un sujeto al que se le ha administrado un fármaco dado. Los intervalos de concentración son generalmente únicos para un fármaco dado y una dosis diaria de ese fármaco. Los intervalos de concentración pueden establecerse por cualquier método adecuado para los expertos en la materia y puede basarse en un solo sujeto o una población de sujetos. Por ejemplo, los intervalos de concentración pueden determinarse basándose en un valor de referencia de un fármaco y los intervalos de confianza asociados. Como ejemplo no limitante, y tal como

se muestra en la FIG. 1A, un intervalo de concentraciones brutas para una dosis diaria prescrita de oxicodona de 160 mg puede ser de 4.311-6.178 ng/ml, derivadas de un valor de referencia de 5.245 ng/ml, un intervalo de confianza inferior asociado del 95 % de 4.311 ng/ml y un intervalo de confianza superior asociado del 95 % de 6.178 ng/ml. Dicho intervalo de concentración también puede notificarse como una media, mediana o un valor promedio con un valor de error, por ejemplo como $5.245 \pm 933,5$ ng/ml para una dosis diaria de oxicodona de 160 mg. Los intervalos de concentración pueden establecerse para cada una de las dosis diarias de un fármaco de un conjunto. Los intervalos de concentración para cada una de un conjunto de dosis diarias de un fármaco pueden no solapar sustancialmente.

- 5
- 10 Los intervalos de concentración para cada dosis diaria prescrita de un fármaco pueden no solaparse. Por ejemplo, el límite superior del intervalo de concentración de una dosis diaria prescrita de un fármaco es menor que o igual al límite inferior del intervalo de concentración de una segunda dosis diaria prescrita, más alta del mismo fármaco. Preferentemente, en el ejemplo descrito, el límite superior del intervalo de concentración de una dosis diaria prescrita de un fármaco es menor que o pero no igual al límite inferior del intervalo de concentración de una segunda dosis diaria prescrita más alta del mismo fármaco.
- 15

Los niveles de referencia, valores de referencia e intervalos de confianza asociados y/o intervalos de concentración pueden derivar de una población de sujetos. La expresión "una población", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier grupo o selección de sujetos para los cuales se desea un nivel de referencia, valor de referencia e intervalos de confianza asociados o un intervalo de concentraciones. Pueden asignarse uno o un conjunto de sujetos a una población. Tal como se usa en el presente documento, "conjunto de sujetos" se refiere a dos o más sujetos, por ejemplo aproximadamente 2 sujetos, aproximadamente 3 sujetos, aproximadamente 4 sujetos, aproximadamente 5 sujetos, aproximadamente 6 sujetos, aproximadamente 7 sujetos, aproximadamente 8 sujetos, aproximadamente 9 sujetos, aproximadamente 10 sujetos, aproximadamente 15 sujetos, aproximadamente 20 sujetos, aproximadamente 25 sujetos, aproximadamente 30 sujetos, aproximadamente 35 sujetos, aproximadamente 40 sujetos, aproximadamente 45 sujetos, aproximadamente 50 sujetos, aproximadamente 55 sujetos, aproximadamente 60 sujetos, aproximadamente 65 sujetos, aproximadamente 70 sujetos, aproximadamente 75 sujetos, aproximadamente 80 sujetos, aproximadamente 85 sujetos, aproximadamente 90 sujetos, aproximadamente 95 sujetos, aproximadamente 100 sujetos, aproximadamente 110 sujetos, aproximadamente 120 sujetos, aproximadamente 130 sujetos, aproximadamente 140 sujetos, aproximadamente 150 sujetos, aproximadamente 160 sujetos, aproximadamente 170 sujetos, aproximadamente 180 sujetos, aproximadamente 190 sujetos, aproximadamente 200 sujetos, aproximadamente 225 sujetos, aproximadamente 250 sujetos, aproximadamente 275 sujetos, aproximadamente 300 sujetos, aproximadamente 325 sujetos, aproximadamente 350 sujetos, aproximadamente 375 sujetos, aproximadamente 400 sujetos, aproximadamente 425 sujetos, aproximadamente 450 sujetos, aproximadamente 475 sujetos, aproximadamente 500 sujetos, aproximadamente 525 sujetos, aproximadamente 550 sujetos, aproximadamente 575 sujetos, aproximadamente 600 sujetos, aproximadamente 625 sujetos, aproximadamente 650 sujetos, aproximadamente 675 sujetos, aproximadamente 700 sujetos, aproximadamente 725 sujetos, aproximadamente 750 sujetos, aproximadamente 775 sujetos, aproximadamente 800 sujetos, aproximadamente 825 sujetos, aproximadamente 850 sujetos, aproximadamente 875 sujetos, aproximadamente 900 sujetos, aproximadamente 925 sujetos, aproximadamente 950 sujetos, aproximadamente 975 sujetos, aproximadamente 1000 sujetos, aproximadamente 1250 sujetos, aproximadamente 1500 sujetos, aproximadamente 1750 sujetos, aproximadamente 2000 sujetos, aproximadamente 2250 sujetos, aproximadamente 2500 sujetos, aproximadamente 2750 sujetos, aproximadamente 3000 sujetos, aproximadamente 3500 sujetos, aproximadamente 4000 sujetos, aproximadamente 4500 sujetos, aproximadamente 5000 sujetos, aproximadamente 5500 sujetos, aproximadamente 6000 sujetos, aproximadamente 6500 sujetos, aproximadamente 7000 sujetos, aproximadamente 7500 sujetos, aproximadamente 8000 sujetos, aproximadamente 8500 sujetos, aproximadamente 9000 sujetos, aproximadamente 9500 sujetos o aproximadamente 10000 sujetos. Tal como se usa en el presente documento con respecto a una población, el término "sujeto" es un sinónimo del término "miembro" y se refiere a un individuo que se ha asignado a la población. Las subpoblaciones pueden establecerse para un conjunto de dosis diarias de un fármaco.

20

25

30

35

40

45

50

A cada uno de los sujetos de un conjunto de una población se le prescribe la misma dosis diaria de un fármaco. A cada uno de los sujetos a los que se les puede asignar a una población se le prescribe una primera dosis diaria de un fármaco mientras que a cada uno de un conjunto de sujetos asignados a una segunda subpoblación distinta se le prescribe una segunda dosis diaria distinta de un fármaco. A un conjunto de sujetos al que se le puede asignar una población o una subpoblación se le prescribe una dosis diaria de un fármaco durante un tiempo suficiente como para alcanzar el estado estacionario. La expresión "tiempo suficiente para alcanzar el estado estacionario" se refiere a la cantidad de tiempo necesaria, dada la farmacocinética del fármaco particular y la dosis administrada al sujeto, para establecer una concentración o nivel sustancialmente constante del fármaco asumiendo que la dosis y la frecuencia de administración permanece sustancialmente constante. El tiempo suficiente para alcanzar el estado estacionario puede determinarse a partir de la bibliografía u otra información correspondiente al fármaco. Por ejemplo, las etiquetas o prospectos para los fármacos aprobados por la FDA incluyen a menudo información con respecto a los tiempos típicos suficientes para alcanzar concentraciones de estado estacionario en el plasma a partir de una dosificación inicial. Otros medios no limitantes para determinar el tiempo suficiente para alcanzar el estado estacionario incluyen experimentos, estudios de laboratorio, analogía a fármacos similares con unas características de absorción y excreción similares, etc.

55

60

65

La asignación de sujetos a una población o subpoblación puede llevarse a cabo por cualquier método conocido para los expertos en la materia. Por ejemplo, los sujetos pueden asignarse aleatoriamente a una de un conjunto de subpoblaciones. Se explora a los sujetos para uno o más parámetros antes o después de que se les asigne a una población. Por ejemplo, los sujetos que presentan uno o más parámetros que puedan tender a afectar a los niveles de un fármaco en un fluido pueden excluirse de una población, no asignarse a una población, asignarse a una de un conjunto de subpoblaciones, o puede eliminarse de una población o una subpoblación durante o después de una fase de recogida de datos de un estudio. Los sujetos con función reducida de los alelos CYP2D2 o alelos CYP2D6 no funcionales pueden excluirse de una población dado que dichas variantes son conocidas porque afectan a la tasa metabólica normal de los opiáceos. Los sujetos con función reducida de los alelos CYP2D6 pueden asignarse a una primera subpoblación, los sujetos con unos alelos CYP2D6 no funcionales se asignan a una segunda subpoblación y los sujetos con alelos CYP2D6 normales se asignan a una tercera subpoblación. Otros ejemplos no limitantes de criterios de exclusión incluyen: historiales de abuso de sustancias; una enfermedad significativa tal como cáncer, enfermedad cardíaca, enfermedades autoinmunitaria, enfermedad neurológica y similares; enfermedad reciente; hallazgos anormales en el examen físico, electrocardiograma, estudios de laboratorio o exploraciones farmacológicas; un historial de abuso de fármacos de prescripción, uso de fármacos sin prescripción ("SP") o uso de fármacos de herbolario; alergias o hipersensibilidades a la naltrexona, opiáceos o compuestos similares; historial reciente de uso de alcohol, ingestión de pomelo, ingestión de zumo de pomelo, ingestión de cafeína o ingestión de productos de productos que contienen xanteno; y participación en otro ensayo o estudio clínico de terapia farmacológica o relacionado con opiáceos.

Pueden medirse o evaluarse uno o más de los parámetros de un conjunto de sujetos en una población o subpoblación de acuerdo con la divulgación. Los ejemplos no limitantes de los parámetros incluyen el pH del fluido, la gravedad específica del fluido, la concentración de creatinina en el fluido, la altura del sujeto, el peso del sujeto, la edad del sujeto, el índice de masa corporal del sujeto, el género del sujeto, y la masa magra del sujeto y el área de superficie corporal del sujeto. Los parámetros pueden incluir la gravedad específica del fluido, el pH del fluido, el peso corporal del sujeto, el género del sujeto y la altura del sujeto. Los parámetros pueden incluir la gravedad específica del fluido, el pH del fluido, y la masa magra del sujeto. La masa corporal magra puede calcularse o estimarse tal como ya se explica, anteriormente mencionado. En la invención, los parámetros consisten en la gravedad específica de la orina, el pH de la orina y la masa magra del sujeto.

Los niveles se miden en los fluidos de un conjunto de sujetos en una población. Los niveles de fármaco en un fluido del sujeto pueden medirse por cualquier medio adecuado para los expertos en la materia. Los ejemplos no limitantes para la determinación de la cantidad de un fármaco en un fluido de un sujeto incluyen el inmunoensayo de polarización de fluorescencia ("IEPF", Abbott Diagnostics), la espectrometría de masas (SM), la cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS-MS), cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS-MS) y similares. En una realización, se usan los métodos de LC-MS-MS conocidos para los expertos en la materia para determinar la cantidad de un fármaco de un fármaco en la orina del sujeto. La concentración de un fármaco en el fluido de un sujeto puede medirse y notificarse como una relación, porcentaje o en relación con la cantidad de fluido. La cantidad de fluido puede expresarse como una unidad de volumen, por ejemplo, en l, ml, µl, pl, onzas, etc. La cantidad de un fármaco en un fluido de un sujeto puede expresarse como un nivel o valor absoluto, por ejemplo, en g, mg, µg, ng, pg, etc.

En la siguiente sección, se divulgan diversos métodos y ecuaciones para normalizar concentraciones de brutas de fármaco. La ecuación usada en la invención que se especifica en la reivindicación 1, es decir la ecuación XIX.

Las concentraciones brutas de fármaco medidas en los fluidos de un conjunto de sujetos en una población pueden normalizarse como una función de la gravedad específica de la muestra de fluido de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[N] = [C] \times ((G_{E_N-1,00}) / (G_{E-1,00})), \quad (XV)$$

donde [N] es el nivel de fármaco normalizado, [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml, GEN es la gravedad específica del fluido normalizada y GEN es la gravedad específica de la muestra de fluidos normalizada,

Una concentración de plasma estimada puede determinarse a partir de los niveles de concentración de fármaco en un conjunto de sujetos de una población como una función de la gravedad específica de la muestra, la masa corporal magra del sujeto y el pH de la muestra de fluidos de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[CEPN] = \{0,58 \times ([C] \times ((G_{E_N-1,00}) / (G_{E-1,00})) / \{(PCM/122) \times (154857 \times (pH-5,06))\}\}, \quad (XVI)$$

donde [CEPN] es la concentración estimada en plasma normalizada, [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml, GEN es la gravedad específica del fluido normalizada, GE es la gravedad específica de la muestra de fluido, pH es el pH de la muestra de fluido y PCM es el peso corporal magro del sujeto.

Los niveles de fármaco normalizados de un conjunto de sujetos en una población pueden determinarse a partir de las concentraciones brutas de fármacos como una función de la gravedad específica de la muestra de fluidos y el peso del sujeto de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[N] = [C] \times ((GE_N - 1,00) / (SG - 1,00)) \times (P/154), \quad (XVII)$$

donde [N] es el nivel de fármaco normalizado, [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml, GEN es la gravedad específica del fluido normalizada, GE es la gravedad específica de la muestra y P es el peso del sujeto en libras.

Los niveles de fármaco normalizados pueden determinarse a partir de las concentraciones brutas de fármacos de un conjunto de sujetos de una población como una función de la gravedad específica de la muestra, la masa corporal magra del sujeto y el pH de la muestra de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[N] = [C] \times ((GE_N - 1,00) / (GE - 1,00)) \times (PCM/122) \times (pH/8,50)^{56}, \quad (XVIII)$$

donde [N] es el nivel de fármaco normalizado, [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml, GEN es la gravedad específica del fluido normalizada, GE es la gravedad específica de la muestra, PCM es el peso corporal magro del sujeto y pH es el pH de la muestra.

Las concentraciones brutas de fármaco que pueden medirse en los fluidos de un conjunto de sujetos se normalizan como una función de la gravedad específica de la muestra, la masa corporal magra del sujeto y el pH de la muestra de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[N] = [C] \times ((GE_N - 1,00) / (GE - 1,00)) \times (PCM/122) \times (pH/8,50)^{56}, \quad (XIX)$$

donde [N] es el nivel de fármaco normalizado, [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml, GEN es la gravedad específica del fluido normalizada, GE es la gravedad específica de la muestra, PCM es la masa corporal magra del sujeto en libras y pH es el pH de la muestra. Los niveles brutos de oxicodona que pueden medirse en la orina de un conjunto de sujetos se normaliza como una función de la gravedad específica de la muestra de orina, el peso corporal magro del sujeto y el pH de la muestra de orina de acuerdo con la Ecuación (XIX) donde GEN es igual a 1,03. Los niveles brutos de oxicodona que pueden medirse en la orina de un conjunto de sujetos se normalizan como una función de la gravedad específica de la muestra de orina, la peso corporal magro del sujeto y el pH de la muestra de orina de acuerdo con la Ecuación (XVIII), donde el nivel bruto de oxicodona en la orina se mide por GC-MS-MS o LC-MS-MS y representa la concentración bruta total de oxicodona, oximorfona, y noroxicodona en la orina.

Los niveles de fármaco normalizados de un conjunto de sujetos en una población pueden determinarse a partir de las concentraciones brutas de fármaco como una función de la concentración de creatinina en la muestra de fluidos de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[N] = [C] \times ((GE_N - 1,00) / (GE - 1,00)), \quad (XX)$$

donde [N] es el nivel de fármaco normalizado, [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml medida en los fluidos de un conjunto de sujetos, CRN es la concentración de creatinina normalizada en un fluido del mismo tipo que la muestra de fluido obtenida a partir del conjunto de sujetos y CR es la concentración bruta de creatinina de la muestra obtenida a partir de un conjunto de sujetos.

"Peso corporal magro" o "PCM" tal como se usa en el presente documento se refiere a un peso de un sujeto o excluye el peso de la grasa corporal del sujeto. El peso corporal magro puede calcularse por cualquiera de las siguientes ecuaciones:

$$PCM = \text{Peso corporal} - \text{Peso grasa} \quad (XXI)$$

$$PCM = (\text{Peso corporal}) \times (\text{Peso corporal } \%) / 100 \quad (XXII)$$

$$PCM = (\text{Peso corporal del Sujeto}) \times [1 - (\% \text{ de Grasa Corporal}) / 100] \quad (XXIII)$$

Como alternativa, el peso corporal magro o PCM puede estimarse por cualquier método conocido en la técnica. Los ejemplos no limitantes de las estimaciones de PCM incluyen:

$$PCM_{hombres} = (0,32810x (\text{peso corporal}_{kg})) + (0,33929 x (\text{altura}_{cm})) - 29,5336 \quad (XXIV)$$

$$PCM_{hombres} = \frac{2,2 x (2,447 - (0,09516 x \text{edad}_{años}) + 0,2728 x \text{altura}_{cm}) + (0,1528 x \text{peso}_{kg})}{0,73} \quad (XXV)$$

$$PCM_{mujeres} = (0,29569 x (\text{peso corporal}_{kg})) + (0,41813 x (\text{altura}_{cm})) - 43,2933 \quad (XXVI)$$

$$PCM_{mujeres} = \frac{2,2 x (-2,097 + (-2,097 + 0,2715 x \text{altura}_{cm})) + (0,1121 x \text{peso}_{lbs})}{0,73} \quad (XXVII)$$

5 El nivel o concentración de fármaco de los fluidos de un conjunto de sujetos puede normalizarse como una función del área de superficie corporal del sujeto. Un ejemplo no limitante de un medio para estimar un área de superficie corporal en metros cuadrados es por la ecuación:

$$ASC = (\text{altura}_{cm} X \text{peso}_{kg} / 3600)^{0,5} \quad (XXVIII)$$

La concentración o nivel de fármaco en los fluidos de un conjunto de sujetos puede estar a un nivel o concentración de estado estacionario.

10 Un valor de referencia de un fármaco para una población puede estar determinado por la agregación de concentraciones de fármaco o niveles de fármaco para un conjunto de sujetos asignados a una población. Un valor de referencia de un fármaco para una población puede determinarse a partir de la agregación de un conjunto de concentraciones de fármaco o niveles de fármaco normalizados de un conjunto de sujetos asignados a la población.

15 La agregación de concentraciones de fármaco, niveles de fármaco, las concentraciones de fármaco normalizadas y/o niveles de fármaco normalizados puede llevarse a cabo mediante cualquier método adecuado conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, un nivel de fármaco para una población puede determinarse como la media, mediana, promedio o promedio ponderado de un conjunto de los niveles de fármaco medidos en un conjunto de sujetos asignados a la población. Pueden determinarse los intervalos de confianza para un valor de fármaco de referencia para una población. Los ejemplos no limitantes de intervalos de confianza incluyen el 99,9 %, el 99,5 %, el 99 %, el 98 %, el 97 %, el 96 %, el 95 %, el 94 %, el 93 %, el 92 %, el 91 %, el 90 %, el 85 %, el 80 %, el 75 %, el 70 %, el 65 %, el 60 %, el 55 %, el 50 %, el 45 %, el 40 %, el 35 %, el 30 %, el 25 %, el 20 %, el 15 %, el 10 % y el 5 %.

20 Los valores de referencia e intervalos de confianza asociados para una población pueden establecerse para un conjunto de unas dosis diarias de un fármaco. Los intervalos de confianza para cada dosis diaria pueden no solaparse sustancialmente. Los intervalos de confianza para cada dosis diaria de un fármaco pueden no solaparse.

Los niveles de referencia para una población se proporcionan como un intervalo de concentración normalizado. Los intervalos de concentración normalizados para una población pueden establecerse por cualquier método adecuado conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, los intervalos de concentración normalizados pueden determinarse basándose en un valor de referencia normalizado de un fármaco para una población y los intervalos de confianza asociados. Como ejemplo no limitante, tal como se muestra en la FIG. 1B, un intervalo de concentración normalizado para una población de sujetos a la que se le prescribe una dosis diaria de oxicodona de 160 mg puede ser de 9.004-11.765; derivada de un valor de referencia normalizado de 10.385 y un intervalo de confianza inferior del 95 % de 9004 y un intervalo de confianza superior asociado del 95 % de 11.765. Dicho intervalo de concentración normalizado también puede notificarse como una media, mediana o un valor promedio con un valor de error, por ejemplo como $9,004 \pm 1.385$ ng/ml para un dosis diaria de oxicodona prescrita de 160 mg. Los intervalos de concentración normalizados para una población pueden establecerse para cada una de un conjunto de dosis diarias prescritas de un fármaco. Los intervalos de concentración normalizados para cada una de un conjunto de dosis diarias prescritas de un fármaco pueden no solapar sustancialmente. Los intervalos de concentración normalizados para cada una de un conjunto de dosis diarias prescritas de un fármaco pueden no solapar.

Un intervalo de concentración normalizada puede determinarse a partir de la agregación de un conjunto de niveles de fármaco normalizados en un fluido. Por ejemplo, un intervalo de concentración normalizado para una dosis diaria de oxicodona dada se determina como el promedio de un conjunto de niveles de fármaco de oxicodona de los sujetos en una población. Los métodos estadísticos convencionales conocidos por los expertos en la materia pueden usarse para determinar un intervalo de concentración, por ejemplo, usando las desviaciones típicas, el análisis de Bonett-Price o los ajustes de Bonferroni para comparaciones múltiples.

La normalización de los intervalos de concentración puede usarse para distinguir los intervalos de concentración para un conjunto de dosis diarias de un fármaco. Por ejemplo, la FIG. 1 muestra que usa las medianas de las concentraciones en la orina (medidas por LC-MS-MS) y asociadas a intervalos de confianza del 95 % para las tres

dosis diarias de oxycodona de liberación controlada (OXYCONTIN®): 80 mg, 160 mg y 240 mg. Los datos de la FIG. 1B no se han normalizado ni se han ajustado por ajustes de Bonferroni para comparaciones múltiples. Los datos de la FIG. 1B se han normalizado como una función del pH de la orina, la gravedad específica de la orina y el peso corporal magro y muestran una distinción mayor entre las tres dosis diarias. Los datos de la FIG. 1C no se han normalizado pero se han ajustado por ajustes de Bonferroni para comparaciones múltiples. En este caso los intervalos de confianza de Bonett-Price del 95 % se solapan: el intervalo de confianza superior para una dosis diaria prescrita de 160 mg se solapa con el intervalo de confianza inferior para 240 mg. Cuando se normalizan los mismos datos como una función del pH en la orina, la gravedad específica de la orina y la masa corporal magra y después se ajustan por ajustes de Bonferroni para comparaciones múltiples (FIG. 1D), los intervalos de confianza de Bonett-Price del 95 % para las tres dosis diarias ya no se solapan.

Un nivel de fármaco de referencia y los intervalos de confianza asociados pueden determinarse a partir de la agregación de un conjunto de niveles de fármaco normalizados en un fluido. Por ejemplo, un nivel de fármaco normalizado de referencia para una dosis diaria de oxycodona dada se determina como la media de un conjunto de niveles de oxycodona de los sujetos de una población. Pueden usarse entonces, métodos estadísticos convencionales para determinar los intervalos de confianza superiores e inferiores, por ejemplo, usando las desviaciones típicas o métodos de acuerdo con Bonett y Price, y opcionalmente ajustes de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Las estimaciones de la mediana del fármaco de referencia y los intervalos de confianza asociados pueden establecerse de acuerdo con los métodos de Bonett y Price, por ejemplo tal como se describe en *Psychological Methods*, volumen 7, págs. 370-383 (2002), *J. Stat. Comput. Simul.*, volumen 68, págs. 295-305 (2001), y *J. Stat. Comput. Simul.*, volumen 72, págs. 119-124 (2002).

Los ajustes de Bonferroni, a veces también mencionados como el método de Bonferroni, permiten hacer comparaciones múltiples mientras que se mantiene un coeficiente de confianza total satisfactorio.

Comparación con un Nivel de Referencia

Un incumplimiento con un protocolo de tratamiento prescrito o régimen de tratamiento puede confirmarse comparando el nivel de fármaco en los fluidos del sujeto con respecto a un nivel de fármaco de referencia. El método puede usarse en combinación con cualquier otro método conocido para los expertos en la materia para detectar un incumplimiento potencial de un sujeto con un protocolo de tratamiento prescrito. Los ejemplos no limitantes de dichos métodos incluyen: entrevistas con el sujeto, los ensayos de los fluidos para la presencia o ausencia de niveles detectables de un fármaco, la observación de la conducta de un sujeto, la apreciación de los informes de desviación del fármaco prescrito al sujeto a otros, etc.

El nivel de fármaco de los fluidos del sujeto puede normalizarse para uno o más parámetros. El nivel de fármaco de referencia puede normalizarse para uno o más parámetros. El nivel de fármaco de los fluidos del sujeto y el nivel de fármaco de referencia pueden normalizarse para uno o más parámetros. Tanto el nivel de fármaco en los fluidos del sujeto como el nivel de fármaco del sujeto pueden normalizarse como una función del mismo conjunto de uno o más parámetros. Por ejemplo, el nivel de fármaco del sujeto puede normalizarse como una función de los fluidos del pH, la gravedad específica del fluido y el peso corporal del sujeto; el nivel de fármaco de referencia se normaliza como una función del pH del fluido, la gravedad específica del fluido y el peso corporal del sujeto.

El incumplimiento de un sujeto puede confirmarse si el nivel o la concentración de fármaco en el fluido del sujeto está fuera del nivel de fármaco de referencia, valor de fármaco de referencia e intervalos de confianza asociados y/o intervalo de concentración de referencia para la dosis diaria prescrita al sujeto. El nivel o la concentración en el fluido del sujeto pueden normalizarse para uno o más parámetros asociados con el sujeto. El valor de fármaco de referencia, valor de fármaco de referencia e intervalos de confianza asociados y/o el intervalo de concentración de fármaco de referencia puede normalizarse para uno o más parámetros asociados con los miembros de la población. El nivel o concentración de fármaco en el fluido del sujeto puede normalizarse y el nivel de fármaco de referencia, valor de fármaco de referencia e intervalos de confianza asociados y/o intervalo de concentración de fármaco de referencia también se normalizan. El nivel de fármaco en el fluido del sujeto puede ser un nivel de fármaco del fluido en estado estacionario. El nivel de fármaco de referencia, valor de fármaco de referencia e intervalos de confianza asociados y/o el intervalo de concentración de fármaco de referencia pueden determinarse a partir de los niveles de fármaco en el fluido en estado estacionario para un conjunto de miembros de la población relevante.

Todos los niveles de fármaco en el fluido medidos en el sujeto y el conjunto de miembros de la población relevante pueden ser los niveles de fármaco en el fluido en estado estacionario. El fluido de los sujetos es del mismo tipo de fluido que el fluido de los miembros de la población relevante. El fluido es la orina.

Puede usarse un método de acuerdo con la presente divulgación para identificar o determinar un incumplimiento de un sujeto con un protocolo de tratamiento prescrito. El método puede comprender medir una concentración de fármaco en un fluido del sujeto; medir uno o más parámetros asociados con el sujeto; calcular un valor de la concentración de fármaco normalizado para el sujeto como una función de la concentración de fármaco y uno o más

de los parámetros medidos; desarrollar, en una población que no incluye al sujeto, un intervalo de concentración de fármaco normalizado correspondiente al protocolo de tratamiento prescrito; comparando el valor de concentración de fármaco normalizada del sujeto con el intervalo de concentración de fármaco de referencia normalizado; y determinar que el sujeto no está cumpliéndolo si la concentración de fármaco normalizada del sujeto está fuera del intervalo de concentración de fármaco de referencia normalizado.

También se divulga en el presente documento un método usado para identificar a un sujeto con riesgo de mal uso de la oxycodona. El método puede comprender la determinación de una dosis diaria de oxycodona prescrita en el sujeto; midiendo una concentración de oxycodona en la orina del sujeto; midiendo uno o más parámetros en el sujeto y/o la orina del sujeto; calcular un valor de la concentración de oxycodona normalizada como una función de la concentración de oxycodona y uno o más de los parámetros; comparar el valor de concentración de oxycodona normalizada con una estimación de la media o la mediana normalizada correspondiente a la dosis diaria de oxycodona prescrita; e identificar el sujeto que tenga alto riesgo de mal uso de oxycodona si el valor normalizado de oxycodona está fuera de los niveles de confianza superiores e inferiores correspondientes a la dosis diaria prescrita de oxycodona.

En una realización de la invención, la estimación de la media o la mediana normalizada y los niveles de confianza superiores e inferiores correspondientes a la dosis diaria de oxycodona prescrita se determinan midiendo una concentración de fármaco de estado estacionario en la orina de cada uno de un conjunto de miembros de una población; medir uno o más parámetros en cada miembro; normalizar la concentración de fármaco para cada miembro como una función de uno o más de los parámetros; determinar las estimaciones de la media o la mediana normalizada correspondientes a la dosis diaria del fármaco prescrita a partir de las concentraciones de fármaco normalizadas de la población; y determinar los intervalos de confianza superiores e inferiores para la estimación normalizada de la media o la mediana normalizada.

La invención proporciona un método para reducir un riesgo de mal uso de un fármaco en un sujeto que comprende: determinar una dosis diaria de fármaco prescrita en el sujeto, midiendo una concentración del fármaco en la orina del sujeto; medir los parámetros asociados con el sujeto que consisten en la gravedad específica de la orina, el pH de la orina y la masa corporal magra del sujeto; calculando un valor normalizado (N) como una función de (i) la concentración de fármacos y (ii) los parámetros usando la siguiente ecuación: $[N] = [C] \times ((GEN-1,00)/(GE-1,00) \times (PCM/122) \times (pH/8,50)^{0,56})$, donde [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml, GE_N es la gravedad específica de la orina normalizada, GE es la gravedad específica de la orina, PCM es el peso corporal magro del sujeto y pH es el pH de la orina; comparar el valor normalizado con una estimación de la media o la mediana normalizada correspondiente a la dosis diaria del fármaco prescrita; identificar al sujeto con un alto riesgo de mal uso de fármaco si el valor de la concentración de fármaco normalizada está fuera de la estimación de la media o la mediana normalizada correspondiente a la dosis diaria del fármaco prescrita; y, posteriormente, alterar la dosis diaria del fármaco prescrita al sujeto. El fármaco comprende oxycodona, oxycodona de liberación controlada o un metabolito de oxycodona.

Puede usarse un método divulgado en el presente documento para confirmar la no adherencia de un sujeto a un régimen de terapia crónica con opiáceos (TCO), por ejemplo, que comprende la prescripción al sujeto de un régimen de terapia crónica con opiáceos, comprendiendo dicho régimen una dosis diaria de un opiáceo; determinar después de un tiempo suficiente para alcanzar el estado estacionario un valor de concentración normalizada de opiáceo en el sujeto; desarrollar, en una población secundaria que no incluye al sujeto, una estimación de la media o la mediana normalizada y los intervalos de confianza superiores e inferiores asociados que corresponden a la dosis diaria del opiáceo prescrita; comparar el valor de concentración normalizada de opiáceo en el sujeto con respecto a la estimación de la media o la mediana normalizada correspondiente a la dosis diaria prescrita del opiáceo; y determinar la no adherencia del sujeto al régimen de terapia crónica con opiáceos si el valor de la concentración normalizada del opiáceo en el sujeto está fuera de los intervalos de confianza correspondientes a la dosis diaria del opiáceo prescrita. El opiáceo puede comprender oxycodona, oxycodona de liberación controlada, un metabolito de oxycodona o combinaciones de los mismos. El sujeto tiene un historial o tiene riesgo de desarrollar una condición de riesgo conducta aberrante relacionada con fármacos.

La concentración de opiáceo normalizada en el sujeto puede determinarse midiendo una concentración de estado estacionario en la orina del sujeto; midiendo uno o más parámetros en el sujeto y/o la orina del sujeto; y calculando la concentración normalizada de opiáceo en el sujeto como una función de uno o más de los parámetros medidos en el sujeto y/o la orina del sujeto. Uno o más de los parámetros pueden seleccionarse del grupo que consiste en el pH de la orina, la gravedad específica de la orina, la concentración de creatinina en la orina, la altura del sujeto, el peso del sujeto, la edad del sujeto, el índice de masa corporal, el género del sujeto y la masa corporal magra del sujeto; y el área de superficie del sujeto.

Puede usarse un método de acuerdo con la presente divulgación para identificar un riesgo de mal uso de un fármaco en una población. También se divulga en el presente documento un método que comprende un conjunto de sujetos a una primera población; administrándole al conjunto de sujetos una dosis diaria de un fármaco; determinar un nivel de dicho fármaco en el conjunto los sujetos; medir uno o más parámetros asociados con el conjunto de sujetos; normalizar dichos niveles de dicho fármaco como una función de al menos uno de dichos parámetros; desarrollar, en

una segunda población que no incluye dicho conjunto de sujetos, un nivel de fármaco de referencia normalizado y los intervalos de confianza asociados correspondientes a la dosis diaria del fármaco; comparando los niveles normalizados de dicho fármaco en la primera población con el nivel de fármaco de referencia normalizado y los intervalos de confianza asociados; e identificar un riesgo de mal uso del fármaco en una primera población si los niveles normalizados de dicho fármaco en la primera población están fuera de los intervalos de confianza asociados correspondientes a la dosis diaria del fármaco.

También se divulga en el presente documento un método que proporciona una probabilidad de que un sujeto incumpla de un régimen farmacológico prescrito. Un nivel de fármaco bruto medido en un fluido obtenido a partir de un sujeto puede normalizarse como una función de uno o más parámetros asociados con el sujeto. Una probabilidad de que el sujeto no esté cumpliendo de un régimen farmacológico prescrito se determina entonces comparando el nivel normalizado de fármaco a al menos uno de: un nivel de fármaco normalizado asociado con el régimen farmacológico prescrito, los intervalos de confianza superiores e inferiores asociados con dicho nivel de fármaco de referencia normalizado, y/o un intervalo de concentración normalizado asociado con el régimen farmacológico prescrito.

También se divulga en el presente documento, que una probabilidad refinada de que el sujeto incumpla de un régimen farmacológico es el resultado de la combinación de la probabilidad de que el sujeto incumpla (por ejemplo, determinada comparando un nivel de fármaco normalizado en el fluido del sujeto con respecto a al menos uno de los niveles de fármaco de referencia normalizados asociados con el régimen de tratamiento prescrito, los intervalos de confianza superiores e inferiores asociados con dicho nivel de fármaco de referencia normalizado y/o un intervalo de concentración normalizado asociado con el régimen farmacológico prescrito) con un ensayo previo de probabilidad. La frase "ensayo previo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier herramienta de evaluación conocida por los expertos en la materia distintos al ensayo diagnóstico del fluido obtenido a partir de un sujeto, tal como se expone en el presente documento, que tiende a predecir o demostrar un cumplimiento de un sujeto de un régimen farmacológico prescrito. La probabilidad del ensayo previo puede derivar de al menos uno de: administración de uno o más cuestionarios, administración de uno o más instrumentos de exploración del riesgo convencionales, la apreciación de una o más conductas farmacológicas aberrantes, la realización de una o más entrevistas a los amigos del sujeto, la realización de una o más entrevistas a los parientes del sujeto, la realización de una o más entrevistas a los conocidos del sujeto, y similares. La probabilidad refinada de que un sujeto no lo esté cumpliendo puede ser el resultado de la multiplicación de la probabilidad del ensayo previo por la probabilidad determinada a partir de la comparación de un nivel de fármaco normalizado en el fluido al sujeto para al menos uno de los niveles de fármaco de referencia normalizados asociados con el régimen farmacológico prescrito, los intervalos de confianza superiores e inferiores asociados con dicho nivel de fármaco de referencia normalizado y/o un intervalo de concentración normalizado asociado con el régimen farmacológico prescrito.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son para fines ilustrativos únicamente y no debe interpretarse que limitan el alcance de la invención en absoluto en ningún sentido.

Ejemplo 1

Treintaseis sujetos adultos sanos, no fumadores, de 18-50 años de edad, con un índice de masa corporal entre los 18-50 años de edad con un índice de masa corporal entre 18 y 32 kg/m³ se estudiaron en un estudio de grupo simple, de dosis múltiples, con una dosis diaria de 80, 160 y 240 mg de oxycodona de liberación controlada (OXYCONTIN®). Quince de los sujetos fueron mujeres; 21 fueron hombres. Fue necesario que las mujeres tuvieran una prueba de embarazo en orina negativa antes del inicio del estudio así como el un método anticonceptivo médicamente aceptado a lo largo de la duración del estudio. Se exploró a todos los participantes con respecto a la variación fenotípica de las enzimas CYP2D6 usando un ensayo de exploración comercialmente disponible (PGXL Laboratories, Louisville, KY) y se excluyeron los metabolizadoras ultrarrápidos, rápidos y pobres del estudio. Otras exclusiones incluyeron individuos con historial de abuso de sustancias, enfermedad significativa, enfermedad reciente o hallazgos anormales en el examen físico, electrocardiograma, estudios de laboratorio o exploraciones farmacológicas. Adicionalmente, aquellos con historiales recientes de uso de fármacos por prescripción, sin receta y de herbolario. Los sujetos con alergias o hipersensibilidades a la naltrexona, oxycodona, otros opiáceos o compuestos similares no fueron elegibles para la participación. Se les prohibió a los sujetos el uso de alcohol, ingestión de pomelo, zumo de pomelo, cafeína o productos que contenían xanteno 48 horas antes de la dosificación y durante los periodos de dosificación.

Cada uno de los sujetos recibió un bloqueo de naltrexona a lo largo del estudio (se inició la dosificación de naltrexona 12 horas antes de la administración de oxycodona y este continuó hasta el día 4) de acuerdo con el protocolo del estudio. Los sujetos la edad de los sujetos variaba de los 18 a los 50 años (media = 23,58) y tuvieron una estatura promedio de 172 centímetros y 72,12 kilogramos (159 libras) de peso. Treintadós de los participantes fueron Caucásicos.

Se distribuyó aleatoriamente a los sujetos en una de las tres dosificaciones de oxycodona de liberación controlada:

- 80, 160, o 240 mg/d dosificados cada 12 horas a lo largo de 4 días. En el día 2, se recogieron dos muestras de orina anteriores al estado estacionario cada 12 horas. La semivida de la oxycodona de liberación controlada es de 4,5 horas y la mayor parte de los pacientes alcanzará el estado estacionario después de 4-5 semividas de un fármaco, dejando la mayor parte de los pacientes de tomar oxycodona de liberación controlada antes del día 3. Los estudios farmacocinéticos anteriores han confirmado que después de la dosificación repetida de oxycodona de liberación controlada, los pacientes alcanzan niveles de estado estacionario dentro de las 24-36 horas. Comenzando en el día 3 a media noche, se recogieron muestras de orina de todos los sujetos a hasta las 23:59 del día 4, mientras que los sujetos estaban en el estado estacionario. Se recogieron un total de 373 muestras de orina mientras que los sujetos estuvieron en el estado estacionario para cada dosis de oxycodona de liberación controlada. Además, se recogieron muestras para el pK de sangre y fluidos orales tres veces en los días 3 y 4. Se registraron los hallazgos de laboratorio, medicación, examen físico y efectos adversos en el caso de finalización anticipada o en la visita de seguimiento. Los niveles brutos de oxycodona en las muestras de orina se determinaron por LC-MS-MS e incluyeron las mediciones detectables totales para la noroxicodona, oximorfona y la oxycodona en la orina.
- Se llevó a cabo un análisis de las medianas para cada uno de los grupos de dosificación diaria usando intervalos de confianza de Bonett-Price tanto para los niveles de fármaco brutos como para los normalizados. Fue apropiado un análisis de las medianas, más que de las medias en este caso, ya que (a) la distribución de los valores de esta muestra relativamente pequeña aparece sesgada en cada nivel de dosis; (b) no había información disponible de la verdadera distribución de los niveles de fármaco en la población, y (c) el análisis de las medianas es robusto para casi cualquier tipo de no normalidad que probablemente podría encontrarse en la práctica. El método de intervalos de confianza de Bonett-Price se eligió en particular debido a su rendimiento superior en experimentos de simulación de muestras pequeñas. Para fines comparativos y para establecer estimaciones incluso más conservadoras, se aplicó un ajuste de Bonferroni a los intervalos de confianza.

25

TABLA 1.

A Dosis Diaria Prescrita (mg)	B Mediana del Nivel de Fármaco en la orina	C Confianza Inferior del 95 %	D Intervalo de Confianza Superior del 95 %	E		F	
				Confianza Inferior del 95 %		Confianza Superior del 95 %	
Datos Brutos (ng/ml)							
80	3.172	2.730	3.613	2.632		3.711	
160	5.245	4.311	6.178	4.105		6.384	
240	8.249	6.647	9.851	6.292		10.206	
Datos Normalizados							
80	5.471	4.796	6.147	4.646		6.296	
160	10.385	9.004	11.765	8.699		12.071	
240	13.894	12.426	15.361	12.101		15.686	

- TABLA 1 y FIG. 1A-1D correspondiente representa los resultados del estudio de Ejemplo 1. Los niveles de fármaco de referencia en el fluido se calcularon como las medianas de las mediciones de LC-MS-MS de los niveles de oxycodona de cada uno de los sujetos asignados a cada subpoblación de dosis diaria (columna B). Las medianas brutas (es decir, no normalizadas) para dosis diarias de 80, 160, y 240 mg fueron 3.172; 5.245; y 8.249 ng/ml, respectivamente. Para cada uno de estos niveles de la mediana, se calcularon los intervalos de confianza de Bonett-Price del 95 % (columnas C-D). Para la comparación, también se calcularon los intervalos de confianza de Bonett-Price del 95 %, ajustados con Bonferroni (columnas E-F). Una representación gráfica de estos datos se muestra en las FIG. 1A y 1C.

35

- Los niveles de fármaco normalizados en el fluido también se determinaron como una función del pH de la orina, la gravedad específica de la orina y la masa corporal magra (columna B). Los niveles de la mediana de oxycodona normalizados en la orina para dosis diarias fueron de 80, 160 y 240 mg de oxycodona de liberación controlada (OXYCONTIN®). 10.385; y 13.894, respectivamente. Los intervalos de confianza de Bonett-Price del 95 % (columnas C-D) y los intervalos de confianza de Bonett-Price ajustados a Bonferroni (columnas E-F) también se determinaron para los niveles de la mediana de oxycodona normalizados en la orina tal como se muestra en la TABLA 1. Una representación gráfica de estos datos se muestra en las FIG. 1B y 1D.

40

REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir un riesgo de mal uso de un fármaco en un sujeto que comprende:
 - 5 determinar una dosis diaria de un fármaco prescrita en el sujeto, donde el fármaco comprende oxicodona, oxicodona de liberación controlada o un metabolito de oxicodona; medir una concentración del fármaco en la orina del sujeto; medir los parámetros asociados con el sujeto que consisten en la gravedad específica de la orina, el pH de la orina y la masa corporal magra del sujeto;
 - 10 calcular un valor normalizado (N) como una función de (i) la concentración de fármaco y (ii) los parámetros que usan la siguiente ecuación: $[N] = [C] \times ((G_{E_N} - 1,00)/(G_E - 1,00)) \times (PCM/122) \times (pH/8,50)^{0,56}$, donde [C] es la concentración bruta de fármaco en ng/ml, G_{E_N} es la gravedad específica de la orina normalizada, G_E es la gravedad específica de la orina, PCM es el peso corporal magro del sujeto y pH es el pH de la orina;
 - 15 comparar el valor normalizado con una estimación de la media o la mediana normalizada correspondiente a la dosis diaria del fármaco prescrita; identificar al sujeto con un alto riesgo de mal uso del fármaco si la concentración de fármaco normalizada está fuera de la estimación de la media o la mediana normalizada correspondiente a la dosis diaria del fármaco prescrita; y, posteriormente, alterar la dosis diaria del fármaco prescrita al sujeto.
- 20 2. El método de la reivindicación 1 donde la concentración del fármaco se mide usando LC-MS-MS o GC-MS-MS.
3. El método de la reivindicación 1 donde la estimación de la mediana normalizada y niveles de confianza superiores e inferiores asociados correspondientes a la dosis diaria prescrita del fármaco se determinan por:
 - 25 la medición de una concentración de fármaco de estado estacionario en la orina de cada uno de un conjunto de miembros de una población;
 - la medición de uno o más parámetros en cada miembro;
 - la normalización de la concentración de fármaco para cada miembro como una función de uno o más de los parámetros;
 - 30 la determinación de la estimación de la mediana normalizada correspondiente a la dosis diaria prescrita del fármaco a partir de las concentraciones de fármaco normalizadas de la población; y
 - la determinación de los intervalos de confianza superiores e inferiores para la estimación de la mediana normalizada.

