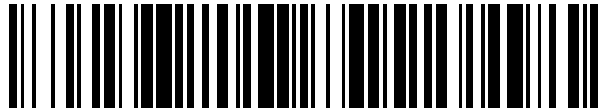


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 390**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2007 E 07796992 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2054031**

54 Título: **Dispositivos de administración transmucosa con mayor captación**

30 Prioridad:

21.07.2006 US 832726 P

21.07.2006 US 832725 P

23.08.2006 US 839504 P

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

14.07.2016

73 Titular/es:

BIODELIVERY SCIENCES INTERNATIONAL, INC.

(100.0%)

4131 Parklake Ave., Suite 225

Raleigh, NC 27612, US

72 Inventor/es:

VASISHT, NIRAJ y

FINN, ANDREW

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 577 390 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

Dispositivos de administración transmucosa con mayor captación

5 **Antecedentes**

La patente de EE.UU. n.º 6.264.981 (Zhang *et al.*) describe dispositivos de administración, por ejemplo, comprimidos de polvos comprimidos que incluyen un micromedio de solución sólida formado dentro de la formulación farmacológica. El micromedio incluye un agente farmacéutico sólido en solución sólida con un agente de disolución que facilita la rápida disolución del fármaco en la saliva. El micromedio proporciona una barrera física para evitar que el agente farmacéutico entre en contacto con otros productos químicos de la formulación. El micromedio también puede crear una segregación del pH en la formulación sólida. El pH del micromedio se selecciona para mantener el fármaco en una forma ionizada con fines de estabilidad. El resto de la formulación puede incluir tampones de modo que, tras la disolución en la cavidad oral, se controle el pH en la saliva de modo que se controle la absorción del fármaco.

La publicación de EE.UU. n.º 2004/0253307 también describe formas de dosificación sólidas que incluyen tampones que, tras la disolución de la forma de dosificación sólida, mantienen el agente farmacéutico a un pH deseado para controlar la absorción, es decir, para superar la influencia de las condiciones en el medio circundante, tales como la velocidad de de la secreción de saliva, el pH de la saliva y otros factores.

El documento WO0158447 desvela parches para la mucosa oral que comprenden buprenorfina sin el uso de un medio tamponado y en un intervalo de pH inespecífico.

25 **Breve resumen de la invención**

La presente invención proporciona dispositivos de administración transmucosa para mejorar la captación de un medicamento, y métodos de fabricación y uso de los mismos. En general, los dispositivos incluyen un medio de difusión polimérico mucoadhesivo que facilita no solo la absorción del medicamento a través de la membrana de la mucosa en la que se aplica, sino también la permeabilidad y/o la motilidad del medicamento a través del medio de difusión polimérico mucoadhesivo a la mucosa.

En el presente documento, se desvelan métodos de aumento de la administración transmucosa directa de un fentanilo o derivado de fentanilo a un sujeto. El método incluye, en general, la administración de un dispositivo de administración de fármacos bioerosionable en una superficie de la mucosa oral del sujeto, comprendiendo el dispositivo: un fentanilo o derivado de fentanilo dispuesto en un medio de difusión polimérico mucoadhesivo; y un medio de barrera dispuesto en relación con el medio de difusión polimérico de modo que se crea un gradiente unidireccional tras la aplicación en la superficie de la mucosa, y se administra el fentanilo o derivado de fentanilo al sujeto.

En el presente documento, también se desvelan métodos de tratamiento del dolor en un sujeto. El método incluye, en general, administrar por vía transmucosa a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un fentanilo o derivado de fentanilo dispuesto en un medio de difusión polimérico mucoadhesivo de modo que se administra la cantidad eficaz del fentanilo o derivado de fentanilo en menos de aproximadamente 30 minutos. En algunos casos, se alivia un dolor crónico en el sujeto. En otros casos, se alivia un dolor agudo en el sujeto. En otros casos, el dolor es dolor intercurrente por cáncer.

En el presente documento, se desvelan además dispositivos de administración mucoadhesiva adecuados para la administración transmucosa directa de una cantidad eficaz de un fentanilo o derivado de fentanilo a un sujeto. El dispositivo mucoadhesivo incluye, en general, un fentanilo o derivado de fentanilo dispuesto en un medio de difusión polimérico; y un medio de barrera dispuesto en relación con el medio de difusión polimérico de manera que se crea un gradiente unidireccional tras la aplicación en una superficie de la mucosa.

La presente divulgación también incluye dispositivos de administración transmucosa que administran un fentanilo o derivado de fentanilo con al menos un 50 % de absorción bucal directa y una biodisponibilidad absoluta de al menos aproximadamente un 70 %. En el presente documento, también se desvelan dispositivos de administración transmucosa que administran un fentanilo o derivado de fentanilo directamente en la mucosa para lograr el inicio del alivio del dolor (T_{inicial}) en aproximadamente 0,20 horas o menos y un tiempo hasta la concentración máxima en plasma ($T_{\text{máx}}$) de aproximadamente 1,6 horas o superior. También se desvelan dispositivos que comprenden aproximadamente 800 μg de fentanilo, que presentan, tras la administración transmucosa a un sujeto, al menos el siguiente perfil en plasma *in vivo*: una $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente 1,10 ng/ml o superior; un T_{inicial} de aproximadamente 0,20 horas o inferior; y una AUC_{0-24} de aproximadamente 10,00 h*ng/ml o superior. Se desvelan además dispositivos de administración transmucosa que incluyen un fentanilo o derivado de fentanilo que administran el fentanilo o derivado de fentanilo en una cantidad eficaz para tratar el dolor, siendo la irritación oral, la ulceración oral y/o el estreñimiento asociados con la administración del fentanilo o derivado de fentanilo insignificantes o eliminándose. En un aspecto de la divulgación, el pH del medio de difusión polimérico

mucoadhesivo está entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 8, por ejemplo, de aproximadamente 7,25. En un aspecto de la presente divulgación, el dispositivo comprende aproximadamente 800 µg de fentanilo. En otro aspecto, el dispositivo comprende además al menos una capa adicional que facilita la administración unidireccional del fentanilo o derivado de fentanilo en la mucosa. En otro aspecto, el fentanilo es citrato de fentanilo.

5 En un aspecto de la presente divulgación, más del 30 % del fentanilo, por ejemplo, más del 55 % del fentanilo, del dispositivo se vuelve disponible sistémicamente a través de la absorción de la mucosa.

10 La presente invención se dirige a dispositivos adecuados para su uso en métodos de mejora de la administración transmucosa directa de buprenorfina a un sujeto. El método, en general, incluye la administración de un dispositivo de administración de fármacos bioerosionable en una superficie de la mucosa oral del sujeto, comprendiendo el dispositivo: buprenorfina dispuesta en un medio de difusión polimérico mucoadhesivo; y un medio de barrera dispuesto en relación con el medio de difusión polimérico de manera que se cree un gradiente unidireccional tras la aplicación en la superficie de la mucosa, y se administre la buprenorfina al sujeto.

15 En el presente documento, también se desvelan métodos de tratamiento del dolor en un sujeto. El método incluye, en general, administrar por vía transmucosa a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de buprenorfina dispuesta en un medio de difusión polimérico mucoadhesivo, de manera que la cantidad eficaz de la buprenorfina se administre en menos de aproximadamente 30 minutos. En algunos aspectos, se alivia un dolor crónico en el sujeto.
20 En otras realizaciones, se alivia un dolor agudo en el sujeto. En otras realizaciones, el dolor es dolor intercurrente por cáncer.

25 En otra realización más, la presente invención se dirige a dispositivos de administración mucoadhesiva adecuados para la administración transmucosa directa de una cantidad eficaz de buprenorfina a un sujeto. El dispositivo mucoadhesivo incluye, en general, buprenorfina dispuesta en un medio de difusión polimérico; y un medio de barrera dispuesto en relación con el medio de difusión polimérico de manera que se cree un gradiente unidireccional tras la aplicación en una superficie de la mucosa. En una realización, el dispositivo comprende además al menos una capa adicional que facilita la administración unidireccional de la buprenorfina en la mucosa.

30 En la presente invención, el dispositivo comprende un agente de tamponamiento del pH. En una realización de los dispositivos de la presente invención, el dispositivo está adaptado para la administración bucal o sublingual.

35 En una realización de los dispositivos de la presente invención, el dispositivo es un disco mucoadhesivo. En una realización de los dispositivos de la presente invención, el medicamento se formula como una película mucoadhesiva formada para definir diferentes dosis. En una realización de los dispositivos de la presente invención, el dispositivo comprende una capa de soporte dispuesta adyacente al medio de difusión polimérico mucoadhesivo.

40 En una realización de los dispositivos de la presente invención, el dispositivo comprende además un antagonista opioide. En una realización de los dispositivos de la presente invención, el dispositivo comprende además naloxona.

45 En una realización de los dispositivos de la presente invención, el dispositivo es un dispositivo flexible, en capas. En la presente invención, el medio de difusión polimérico mucoadhesivo tiene un medio tamponado para la administración transmucosa.

50 En una realización de los dispositivos de la presente invención, no se produce esencialmente ninguna irritación en el sitio de la administración transmucosa. En una realización de los dispositivos de la presente invención, el sujeto experimentó una reducción del aproximadamente 50 % del dolor durante aproximadamente 30 minutos.

55 En una realización de los dispositivos de la presente invención, el medio de difusión polimérico comprende al menos un sistema polímero iónico, por ejemplo, ácido poliacrílico (opcionalmente reticulado), carboximetilcelulosa de sodio y mezclas de los mismos. El medio de difusión polimérico comprende un sistema tampón, por ejemplo, ácido cítrico, benzoato de sodio o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el dispositivo tiene un espesor de modo que se nota mínimamente en la boca. En algunas realizaciones, el dispositivo tiene un espesor de aproximadamente 0,25 mm.

60 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo de administración mucoadhesiva bioerosionable, flexible, adecuado para la administración transmucosa directa de una cantidad eficaz de buprenorfina a un sujeto. El dispositivo mucoadhesivo incluye una capa de mucoadhesivo que comprende buprenorfina dispuesta en un medio de difusión polimérico, en el que el medio de difusión polimérico tiene un pH de aproximadamente 6 para la buprenorfina; y una capa de soporte que comprende un medio de barrera que está dispuesto adyacente a y colindante con la capa de mucoadhesivo. El dispositivo no se nota nada o se nota mínimamente en la boca y es capaz de administrar por vía transmucosa la cantidad eficaz de la buprenorfina en menos de aproximadamente 30 minutos; y en el que se crea un gradiente unidireccional tras la aplicación del dispositivo en una superficie de mucosa.

65

Breve descripción de las figuras

Los anteriores y otros aspectos, realizaciones, objetos, características y ventajas de la invención se pueden entender de manera más completa a partir de la siguiente descripción en combinación con las figuras adjuntas.

5 Las *Figuras 1 y 2* son gráficos que comparan la captación del citrato de fentanilo en seres humanos durante 2 días después de la administración, y 1 hora después de la administración, respectivamente, para las realizaciones ilustrativas de la presente invención y un dispositivo de administración disponible en el mercado (citrato de fentanilo de administración transmucosa oral Actiq®) como se describe en los Ejemplos 1 y 2.

10 La *Figura 3* es un gráfico que compara la captación de la buprenorfina en seres humanos durante 16 horas después de la administración, respectivamente, para las realizaciones ilustrativas de la presente invención y un dispositivo de administración disponible en el mercado descrito en los Ejemplos 3 y 4.

15 Las *Figuras 4A-C* son representaciones esquemáticas de realizaciones ilustrativas de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

20 El dispositivo de administración de fármacos bioerosionable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que se puede mejorar la captación transmucosa de medicamentos mediante el empleo de un nuevo medio de difusión polimérico. Dicho medio de difusión polimérico es ventajoso, por ejemplo, debido a que la biodisponibilidad absoluta del medicamento contenido en el mismo es mayor, proporcionando a la vez un inicio rápido. Además, se necesita menos medicamento en el dispositivo para proporcionar un efecto terapéutico frente a los dispositivos de la técnica anterior. Esto hace que se pueda abusar menos del dispositivo, una consideración importante cuando el medicamento es una sustancia controlada, tal como un opiáceo. El medio de difusión polimérico, descrito con más detalle en el presente documento, proporciona un mejor perfil de administración y una administración más eficaz del medicamento. En el presente documento, también se describen ventajas adicionales de un medio de difusión polimérico.

30 Para describir de manera más clara y concisa la materia objeto de las reivindicaciones, las siguientes definiciones pretenden proporcionar orientación en cuanto al significado de los términos usados en el presente documento.

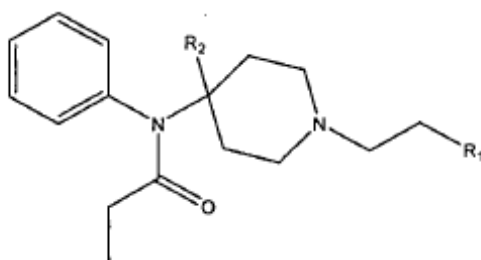
35 Como se usan en el presente documento, los artículos "un" y "una" significan "uno/a o más" o "al menos uno/a", a no ser que se indique lo contrario. Es decir, la referencia a cualquier elemento de la presente invención mediante el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que esté presente más de uno de los elementos.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "dolor agudo" se refiere al dolor que se caracteriza por una duración corta, por ejemplo, de tres a seis meses. Por lo general, el dolor agudo se asocia con un daño tisular, y se manifiesta en formas que se pueden describir y observar fácilmente. Puede, por ejemplo, causar sudoración o aumento del ritmo cardíaco. El dolor agudo también puede aumentar con el tiempo y/o producirse de forma intermitente.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "dolor crónico" se refiere al dolor que persiste más allá del período de recuperación habitual de una lesión o enfermedad. El dolor crónico puede ser constante o intermitente. Las causas comunes del dolor crónico incluyen, pero sin limitación, artritis, cáncer, síndrome de distrofia simpática refleja (RSDS), lesiones por esfuerzo repetitivo, herpes, dolores de cabeza, fibromialgia y neuropatía diabética.

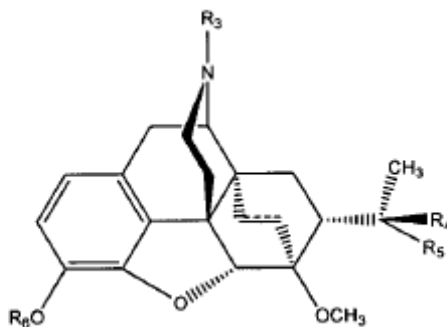
50 Como se usa en el presente documento, la expresión "dolor intercurrente" se refiere al dolor que se caracteriza por erupciones frecuentes e intensas de dolor moderado a grave, que se producen durante el dolor crónico, incluso cuando un sujeto está tomando medicamentos para el dolor regularmente. Las características de dolor intercurrente, incluyen, en general: un corto período de tiempo hasta la gravedad máxima (por ejemplo, de tres a cinco minutos); gravedad insoportable; duración relativamente corta del dolor (por ejemplo, de 15 a 30 minutos); y ocurrencia frecuente (por ejemplo, de uno a cinco episodios al día). El dolor intercurrente puede ocurrir inesperadamente sin un hecho evidente que lo desencadene, o puede ser desencadenado por un hecho. La aparición del dolor intercurrente es predecible del aproximadamente 50 % al 60 % de las veces. A pesar de que se encuentra comúnmente en pacientes con cáncer, el dolor intercurrente también se produce en los pacientes con dolor de lumbares, dolor de cuello y hombros, artrosis de moderada a grave, y en pacientes con migraña grave.

60 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "fentanilo" incluye cualquier forma farmacéuticamente aceptable de fentanilo, incluyendo, pero sin limitación, sales, ésteres y profármacos de los mismos. El término "fentanilo" incluye citrato de fentanilo. Como se usa en el presente documento, la expresión "derivado de fentanilo" se refiere a compuestos que tienen estructura y función similares al fentanilo. En algunos aspectos de la presente divulgación, los derivados de fentanilo incluyen los de la siguiente fórmula:

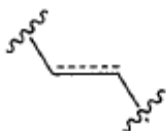


5 o sales o ésteres o farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R₁ se selecciona entre un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo -COO-alquilo C₁₋₄; y R₂ se selecciona entre -H, un grupo -alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -COO-alquilo C₁₋₄. Los derivados de fentanilo incluyen, pero sin limitación, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y carfentanilo.

10 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "buprenorfina" incluye cualquier forma farmacéuticamente aceptable de buprenorfina, incluyendo, pero sin limitación, sales, ésteres y profármacos de la misma. Como se usa en el presente documento, la expresión "derivado de buprenorfina" se refiere a compuestos que tienen estructura y función similares a la buprenorfina. En algunas realizaciones, los derivados de fentanilo incluyen los de la siguiente fórmula:



o sales o ésteres o farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:



15 es un enlace doble o sencillo; R₃ se selecciona entre un grupo -alquilo C₁₋₄ o un grupo -alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo; R₄ se selecciona entre un -alquilo C₁₋₄; R₅ es -OH, o en conjunto, R₄ y R₅ forman un grupo =O; y R₆ se selecciona entre -H o un grupo -alquilo C₁₋₄. Los derivados de buprenorfina incluyen, pero sin limitación, etorfina y diprenorfina.

20 Como se usa en el presente documento, "medio de difusión polimérico" se refiere a un medio capaz de permitir el flujo de un medicamento hacia la superficie de una mucosa tras crearse un gradiente por adhesión del medio de difusión polimérico hacia la superficie de una mucosa. El flujo de un medicamento transportado es proporcional a la difusividad del medio, que se puede manipular mediante, por ejemplo, el pH, teniendo en cuenta la naturaleza iónica del medicamento y/o el polímero o los polímeros de naturaleza iónica incluidos en el medio.

25 Como se usa en el presente documento, "medio de barrera" se refiere a un medio en forma de, por ejemplo, una capa o un recubrimiento, capaz de retardar o detener el flujo de un medicamento en su dirección. En algunas realizaciones, el medio de barrera detiene el flujo de un medicamento, excepto en la dirección de la mucosa. En algunas realizaciones, la barrera retrasa significativamente el flujo de un medicamento, por ejemplo, lo suficiente para que poco o nada de medicamento sea arrastrado por la saliva.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "gradiente unidireccional" se refiere a un gradiente que permite el flujo de un medicamento (por ejemplo, fentanilo o buprenorfina) a través del dispositivo, por ejemplo, a través de un medio de difusión polimérico, esencialmente en una dirección, por ejemplo, hacia la mucosa de un sujeto. Por ejemplo, el medio de difusión polimérico puede ser un medio de difusión polimérico mucoadhesivo en forma de una
35 capa o película dispuesta adyacente a una capa o película de soporte. Tras la administración por la mucosa, se crea un gradiente entre el medio de difusión polimérico mucoadhesivo y la mucosa, y el medicamento fluye desde el medio de difusión polimérico mucoadhesivo, esencialmente en una dirección hacia la mucosa. En algunas realizaciones, parte del flujo del medicamento no es completamente unidireccional a través del gradiente. Sin embargo, normalmente no hay flujo libre del medicamento en todas las direcciones. Dicho flujo unidireccional se describe con más detalle en el presente documento, por ejemplo, en relación con la Figura. 4.
40

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" de un sujeto incluye la administración de un fármaco a un sujeto con el fin de prevenir, curar, sanar, aliviar, paliar, alterar, remediar, mejorar, estabilizar o afectar a una enfermedad o trastorno, o un síntoma de una enfermedad o de un trastorno (por ejemplo, aliviar el dolor).

5 El término "sujeto" se refiere a los organismos vivos tales como seres humanos, perros, gatos y otros mamíferos. La administración de los medicamentos incluidos en los dispositivos de la presente invención se puede llevar a cabo a dosis y durante períodos de tiempo eficaces para el tratamiento de un sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones, los perfiles farmacocinéticos de los dispositivos de la presente invención son similares para los sujetos de género masculino y femenino. Una "cantidad eficaz" de un fármaco necesaria para
10 conseguir un efecto terapéutico puede variar de acuerdo con factores tales como la edad, el género y el peso del sujeto. Las pautas posológicas pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas diariamente o las dosis se pueden reducir proporcionalmente según lo indicado por las exigencias de la situación terapéutica.

15 El término "transmucosa" como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier vía de administración a través de la membrana de una mucosa. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bucal, sublingual, nasal, vaginal y rectal. En una realización, la administración es bucal. En una realización, la administración es sublingual. Como se usa en el presente documento, la expresión "transmucosa directa" se refiere a la administración mucosa a través de la mucosa oral, por ejemplo, bucal y/o sublingual.

20 Como se usa en el presente documento, el término "hidroerosionable" o la expresión "al menos parcialmente hidroerosionable" se refieren a una sustancia que presenta una capacidad para erosionarse en el agua que varía de insignificante a completamente hidroerosionable. La sustancia puede disolverse fácilmente en agua o puede disolverse solo parcialmente en agua con dificultad durante un largo período de tiempo. Además, la sustancia puede
25 presentar una capacidad para erosionarse diferente en los fluidos corporales en comparación con el agua, debido a la naturaleza más compleja de los fluidos corporales. Por ejemplo, una sustancia que es insignificamente hidroerosionable puede mostrar una capacidad para erosionarse en los fluidos corporales que sea de leve a moderada. Sin embargo, en otros casos, la capacidad para erosionarse en el agua y en el fluido corporal puede ser aproximadamente similar.

30 La presente invención proporciona dispositivos de administración transmucosa que administran de manera uniforme y predecible un medicamento a un sujeto. La presente divulgación también proporciona métodos de administración de un medicamento a un sujeto que emplean dispositivos de acuerdo con la presente invención. Por consiguiente, en una realización, la presente invención se dirige a dispositivos de administración mucoadhesiva adecuados para la
35 administración transmucosa directa de una cantidad eficaz de buprenorfina a un sujeto. El dispositivo mucoadhesivo incluye, en general, un medicamento dispuesto en un medio de difusión polimérico; y que tiene una barrera de manera que se crea un gradiente unidireccional tras la aplicación en la superficie de una mucosa, en el que el dispositivo es capaz de administrar de una manera unidireccional el medicamento al sujeto. La presente divulgación también proporciona métodos de administración de un medicamento a un sujeto empleando los dispositivos de
40 acuerdo con la presente invención.

En otra realización, la presente divulgación se dirige a métodos de mejora de la administración transmucosa directa de un medicamento, por ejemplo, buprenorfina, a un sujeto. El método incluye, en general, la administración de un dispositivo de administración de fármacos bioerosionable en una superficie de la mucosa oral del sujeto, comprendiendo el dispositivo: un medicamento dispuesto en un medio de difusión polimérico mucoadhesivo; y un
45 medio de barrera dispuesto en relación con el medio de difusión polimérico para que se cree un gradiente unidireccional tras la aplicación en la superficie de la mucosa, en el que se administra una cantidad eficaz del medicamento al sujeto.

50 En otro aspecto, la presente divulgación se dirige a métodos de tratamiento del dolor en un sujeto. El método, en general, incluye administrar por vía transmucosa a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un medicamento, por ejemplo, buprenorfina, dispuesto en un medio de difusión polimérico mucoadhesivo que tiene un espesor que permite la administración de la cantidad eficaz del medicamento en menos de aproximadamente 30 minutos y de manera que se trate el dolor. En algunas realizaciones, el medicamento se administra en menos de
55 aproximadamente 25 minutos. En algunas realizaciones, el medicamento se administra en menos de aproximadamente 20 minutos.

En algunas realizaciones de los dispositivos anteriores, se administra una cantidad eficaz por vía transmucosa. En otras realizaciones, se administra una cantidad eficaz por vía transmucosa y por absorción gastrointestinal. En otras
60 realizaciones más, se administra una cantidad eficaz por vía transmucosa, y la administración por absorción gastrointestinal aumenta y/o mantiene el tratamiento, por ejemplo, el alivio del dolor durante un período de tiempo deseado, por ejemplo, de al menos 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 o 4, o más horas.

La presente divulgación se dirige, entre otras cosas, a dispositivos de administración transmucosa que administran
65 un fentanilo o derivado de fentanilo directamente en la mucosa para lograr el inicio del alivio del dolor ($T_{inicial}$) en aproximadamente 0,20 horas o menos y un tiempo hasta la concentración máxima en plasma ($T_{máx}$) de

aproximadamente 1,6 horas o superior. La combinación de un inicio rápido con una concentración máxima retardada es particularmente ventajosa cuando se trata el dolor, por ejemplo, el dolor intercurrente (DI) por cáncer en pacientes con cáncer tolerantes a los opiáceos, ya que se proporciona un alivio inmediato para paliar un brote de dolor moderado a grave, pero también perdura para paliar los brotes sucesivos. Los sistemas de administración convencionales pueden dirigirse bien al alivio inmediato o a brotes posteriores, pero los dispositivos de la presente invención son ventajosos porque se dirigen a ambos.

Tabla 1: Propiedades farmacocinéticas seleccionadas de los dispositivos transmucosos

	T _{inicial}	T _{máx}	Biodisponibilidad total
BEMA pH 7,25	0,15 horas	1,61 horas	70 %
Actiq®	0,23 horas	2,28 horas	47 %
Fentora®	0,25 horas*	0,50 horas	65 %

* publicado como el inicio del alivio principal, primer punto de tiempo medido.

Los dispositivos de la presente divulgación pueden tener una serie de propiedades deseables adicionales o alternativas, como se describe en más detalle en el presente documento. Por consiguiente, en otro aspecto, la presente divulgación se dirige a dispositivos de administración transmucosa que administran un fentanilo o derivado de fentanilo con al menos el 50 % de absorción bucal directa y una biodisponibilidad absoluta de al menos aproximadamente el 70 %. En otro aspecto más, la presente divulgación se dirige a dispositivos que comprenden aproximadamente 800 µg de fentanilo, que presentan, tras la administración transmucosa en un sujeto, al menos el siguiente perfil en plasma *in vivo*: una C_{máx} de aproximadamente 1,10 ng/ml o superior, un T_{inicial} de aproximadamente 0,20 horas o inferior; y una AUC₀₋₂₄ de aproximadamente 10,00 h•ng/ml o superior.

El dolor puede ser cualquier dolor conocido en la técnica, causado por cualquier enfermedad, trastorno, afección y/o circunstancia. En algunos aspectos, se alivia un dolor crónico en el sujeto usando los métodos de la presente divulgación. En otros aspectos, se alivia un dolor agudo en el sujeto usando los métodos de la presente divulgación. El dolor crónico puede tener muchos orígenes, incluyendo, cáncer, síndrome de distrofia simpática refleja (RSDS) y migrañas. Por lo general, el dolor agudo está directamente relacionado con el daño tisular, y tiene una duración de un período relativamente corto de tiempo, por ejemplo, de tres a seis meses. En otras realizaciones, el dolor es dolor intercurrente por cáncer. En algunas realizaciones, los dispositivos de la presente invención se pueden usar para aliviar un dolor intercurrente en un sujeto. Por ejemplo, los dispositivos de la presente invención se pueden usar para tratar el dolor intercurrente en un sujeto ya sometido a una terapia crónica con opiáceos. En algunas realizaciones, los dispositivos de la presente invención proporcionan analgesia rápida, produciendo un alivio más rápido del dolor intercurrente que otros tratamientos, por ejemplo, medicamentos orales.

En una realización de los dispositivos de la presente invención, el sujeto experimentó una reducción del dolor del aproximadamente 50 % durante aproximadamente 30 minutos. En una realización de los dispositivos de la presente invención, el sujeto experimentó una reducción del dolor del aproximadamente 60 % durante aproximadamente 30 minutos. En una realización de los dispositivos de la presente invención, el sujeto experimentó una reducción del dolor del aproximadamente 70 % durante aproximadamente 30 minutos. En una realización de los dispositivos de la presente invención, el sujeto experimentó una reducción del dolor del aproximadamente 80 % durante aproximadamente 30 minutos. En una realización de los dispositivos de la presente invención, el sujeto experimentó una reducción del dolor del aproximadamente 90 % durante aproximadamente 30 minutos. En una realización de los dispositivos de la presente invención, el sujeto experimentó una reducción del dolor del aproximadamente 100 % durante aproximadamente 30 minutos. En una realización de los dispositivos de la presente invención, el sujeto experimentó una reducción del dolor del aproximadamente 50 % durante aproximadamente 25 minutos. En una realización de los dispositivos de la presente invención, el sujeto experimentó una reducción del dolor del aproximadamente 50 % durante aproximadamente 20 minutos.

Sin el deseo de quedar ligados a teoría alguna, se cree que la administración del medicamento es particularmente eficaz debido a que el medio de difusión polimérico mucoadhesivo (por ejemplo, el pH y la naturaleza iónica de los polímeros) es tal que el medicamento (un fármaco de buprenorfina débilmente básico) puede moverse rápidamente a través del medio de difusión polimérico mucoadhesivo hacia la mucosa, permitiendo a la vez una absorción eficaz por la mucosa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el pH es lo suficientemente bajo como para permitir el movimiento del medicamento, pero lo suficientemente alto como para permitir la absorción.

En la invención, el medio de difusión polimérico mucoadhesivo es una capa con un pH tamponado, de modo que se mantiene un pH deseado en el sitio de administración de la mucosa. Por consiguiente, el efecto de cualquier variación en el pH encontrado en un sujeto o entre sujetos (por ejemplo, debido a alimentos o bebidas recientemente consumidos), incluyendo cualquier efecto sobre la captación, se reduce o se elimina.

Por consiguiente, una ventaja de la presente invención es que la variabilidad en las propiedades del dispositivo (por ejemplo, debida a cambios en el pH de los ingredientes) entre los dispositivos y de lote a lote, se reduce o se elimina. Sin el deseo de quedar ligados a teoría alguna, se cree que el medio de difusión polimérico de la presente invención reduce la variación mediante el mantenimiento de un pH tamponado. Otra ventaja más es que la

variabilidad del pH en el sitio de la administración (por ejemplo, debida a la comida o bebida u otros medicamentos que se hayan consumido recientemente) se reduce o se elimina, de manera que, por ejemplo, la variabilidad de los dispositivos se reduce o se elimina.

5 El medicamento para su uso en la presente invención es adecuado para la administración local en una determinada membrana o región de una mucosa, tal como las cavidades bucal y nasal, garganta, vagina, canal alimentario o peritoneo. Como alternativa, el medicamento es adecuado para la administración sistémica a través de dichas membranas mucosas.

10 En la invención, el medicamento es un opiáceo, en concreto, buprenorfina.

La cantidad de medicamento, por ejemplo, buprenorfina, que se incorporará en el dispositivo de la presente invención depende de la dosificación del tratamiento que se desee administrar, por ejemplo, la buprenorfina puede estar presente del aproximadamente 0,001 % al aproximadamente 50 % en peso del dispositivo de la presente invención, y en algunas realizaciones, entre aproximadamente el 0,005 y aproximadamente el 35 % en peso. En un aspecto de la presente divulgación, el dispositivo comprende del aproximadamente 3,5 % al aproximadamente 4,5 % de fentanilo o derivado de fentanilo en peso. En una realización, el dispositivo comprende del aproximadamente 3,5 % al aproximadamente 4,5 % en peso de buprenorfina. En otro aspecto de la presente divulgación, el dispositivo comprende aproximadamente 800 µg de un fentanilo tal como citrato de fentanilo. En otro aspecto de la presente divulgación, el dispositivo comprende aproximadamente 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 900, 1.000, 1.200, 1.500, 1.600 o 2.000 µg de un fentanilo tal como citrato de fentanilo o derivado de fentanilo. Se ha de entender que todos los valores e intervalos entre estos valores e intervalos pretenden estar englobados por la presente invención. En otra realización, el dispositivo comprende aproximadamente 800 µg de buprenorfina. En otra realización, el dispositivo comprende aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 900, 1.000, 1.200, 1.500 o 2.000 µg de buprenorfina. En otra realización, el dispositivo comprende aproximadamente 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 900, 1.000, 1.200, 1.500, 1.600 o 2.000 µg de cualquiera de los medicamentos descritos en el presente documento.

Una metodología para alcanzar una dosis eficaz es a través de la valoración con múltiples unidades de dosificación, de modo que los pacientes comienzan con una sola unidad de 200 µg y se aumenta progresivamente el número de unidades aplicadas hasta alcanzar una dosis eficaz o dosis de 800 µg (4 unidades) en forma de múltiples discos, una vez que se haya identificado una dosis eficaz. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los métodos de la presente invención también incluyen una fase de valoración para identificar una dosis que alivie el dolor y produzca una toxicidad mínima, debido a que la dosis de opiáceo necesaria para controlar los episodios de dolor intercurrente no se suele predecir con facilidad. La relación lineal entre el área superficial de los dispositivos de la presente invención y el perfil farmacocinético se puede aprovechar en el proceso de valoración de la dosis mediante la aplicación de uno o varios discos para identificar una dosis apropiada, y luego la sustitución de un solo disco que contenga la misma cantidad de medicamento.

En un aspecto de la presente divulgación, los dispositivos de la presente divulgación son capaces de administrar una mayor cantidad de fentanilo por vía sistémica al sujeto que los dispositivos convencionales. De acuerdo con la etiqueta del citrato de fentanilo de administración transmucosa oral Actiq®, aproximadamente el 25 % del fentanilo del producto ACTIQ se absorbe a través de la mucosa bucal, y del 75 % restante que se traga, otro 25 % del fentanilo total se vuelve disponible a través de la absorción en el tracto GI para un total de biodisponibilidad total del 50 %. De acuerdo con el material publicado sobre los comprimidos bucales de fentanilo Fentora, aproximadamente el 48 % del fentanilo del producto FENTORA se absorbe a través de la mucosa bucal y del 52 % restante, otro 17 % del fentanilo total se vuelve disponible a través de la absorción en el tracto GI para un total del 65 % de la biodisponibilidad total. Por consiguiente, en algunos aspectos, más del aproximadamente 30 % del fentanilo dispuesto en los dispositivos de la presente invención se vuelve disponible sistémicamente o biodisponible mediante la absorción por la mucosa. En algunos aspectos, más del aproximadamente 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % o 80 % se vuelve disponible sistémicamente a través de la absorción de la mucosa. En algunos aspectos, más del aproximadamente 55 %, 60 %, 65 % o 70 % del fentanilo dispuesto en los dispositivos de la presente divulgación se vuelve disponible sistémicamente o biodisponible por cualquier vía, mucosa y/o el tracto GI. En algunas realizaciones, más del aproximadamente 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % se vuelve disponible sistémicamente.

Por consiguiente, otra ventaja de los dispositivos de la presente invención es que, debido a que los dispositivos de la presente invención administran de manera más eficaz el medicamento, la buprenorfina, que los dispositivos convencionales, se puede incluir menos medicamento del que se debe incluir en los dispositivos convencionales para administrar la misma cantidad de medicamento. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los dispositivos de la presente invención no son irritantes para la superficie de la mucosa con la que entran en contacto. En algunas realizaciones, los dispositivos de la presente invención causan poco o ningún estreñimiento, incluso cuando los dispositivos incluyen un antagonista opioide tal como la naloxona. En otro aspecto más, la presente divulgación se dirige a dispositivos de administración transmucosa que incluyen un fentanilo o derivado de fentanilo que proporcionan el fentanilo o derivado de fentanilo en una cantidad eficaz para tratar el dolor, siendo insignificantes o eliminándose la irritación oral, la ulceración oral y/o el estreñimiento asociados con la administración del fentanilo o

derivado de fentanilo.

Otra ventaja es que los dispositivos de la presente invención son menos susceptibles al consumo excesivo que los dispositivos convencionales, porque se requiere menos medicamento, buprenorfina, en el dispositivo, es decir, hay menos medicamento por extraer por parte de un usuario que lo pretenda usar en exceso para la inyección en el torrente sanguíneo.

En algunas realizaciones, los dispositivos de la presente invención tienen una respuesta a la dosis que es esencialmente directamente proporcional a la cantidad de medicamento presente en el dispositivo. Por ejemplo, si la $C_{m\acute{a}x}$ es de 10 ng/ml para una dosis de 500, entonces se espera que, en algunas realizaciones, una dosis de 1.000 μ g proporcione una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 20 ng/ml. Sin el deseo de quedar ligados a teoría alguna, se cree que esto es ventajoso para determinar la dosis adecuada en un sujeto.

En algunas realizaciones, los dispositivos de la presente invención comprenden además un antagonista opioide en cualquiera de varias formas, por ejemplo, como sales, bases, derivados u otras formas fisiológicamente aceptables correspondientes. Los antagonistas opioides para su uso con la presente invención incluyen, pero sin limitación, naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexona, nalorfina, nalufina, ciclazocina, levalorfan, y sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos, o combinaciones de los mismos. En una realización, el dispositivo comprende además naloxona.

En algunas realizaciones, las propiedades del medio de difusión polimérico se efectúan por su pH. En un aspecto de la divulgación, por ejemplo, cuando el medicamento es fentanilo, el pH del medio de difusión polimérico mucoadhesivo en los dispositivos de la presente invención está entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 8. En otro aspecto, el pH del medio de difusión polimérico mucoadhesivo es de aproximadamente 7,25. En otro aspecto, el pH está entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 7,5, o entre aproximadamente 7,25 y 7,5. En otro aspecto, el pH es de aproximadamente 6,5; 7,0; 7,5; 8,0 o 8,5, o cualquier valor incremental del mismo. Se ha de entender que todos los valores e intervalos entre estos valores e intervalos pretenden estar englobados por la presente invención.

En la presente invención, el medicamento es buprenorfina, y el pH del medio de difusión polimérico mucoadhesivo de los dispositivos de la presente invención está entre aproximadamente 4,0 y 6,5. En otra realización, el pH del medio de difusión polimérico mucoadhesivo es de aproximadamente 6,0. En una realización, el pH del medio de difusión polimérico mucoadhesivo es de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5, o de entre aproximadamente 6,0 y 6,5. En otras realizaciones, el pH del dispositivo puede ser de aproximadamente 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0 o 6,5, o cualquier valor incremental de los mismos. Se ha de entender que todos los valores e intervalos entre estos valores e intervalos pretenden estar englobados por la presente invención.

El pH del medio de difusión polimérico mucoadhesivo se puede ajustar y/o mantener mediante el uso de agentes de tamponamiento.

En algunas realizaciones, las propiedades del medio de difusión polimérico se efectúan por su capacidad de tamponamiento. En el medio de difusión polimérico mucoadhesivo, se incluyen agentes de tamponamiento. Los agentes de tamponamiento adecuados para su uso con la presente invención incluyen, por ejemplo, fosfatos tales como fosfato de sodio; fosfatos monobásicos tales como fosfato dihidrogenado sódico y fosfato dihidrogenado potásico; fosfatos dibásicos tales como fosfato hidrogenado disódico y fosfato hidrogenado dipotásico; citratos tales como citrato de sodio (anhidro o deshidratado); bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio. En una realización, se usa un solo agente de tamponamiento, por ejemplo, un agente de tamponamiento dibásico. En otra realización, se emplea una combinación de agentes de tamponamiento, por ejemplo, una combinación de un agente de tamponamiento tribásico y un agente de tamponamiento monobásico.

El medio de difusión polimérico mucoadhesivo del dispositivo tiene un medio tamponado, es decir, un pH estabilizado, para la administración transmucosa de un medicamento. El medio tamponado del dispositivo permite la administración óptima del medicamento a un sujeto. Por ejemplo, el medio tamponado puede proporcionar un pH deseado en la mucosa cuando está en uso, independientemente de las circunstancias de la mucosa antes de la administración.

Por consiguiente, en diversas realizaciones, los dispositivos incluyen un medio de difusión polimérico mucoadhesivo que tiene un medio tamponado que reduce o elimina la variabilidad del pH en el sitio de administración, debido, por ejemplo, a los medicamentos, alimentos y/o bebidas consumidos por el sujeto antes de o durante la administración. Por lo tanto, la variación del pH encontrada en el sitio de administración en un sujeto de una administración a la siguiente puede tener un efecto mínimo o ningún efecto sobre la absorción del medicamento. Además, la variación del pH en el sitio de administración entre diferentes pacientes tendrá poco o ningún efecto sobre la absorción del medicamento. Por lo tanto, el medio tamponado permite la reducción de la variabilidad entre sujetos y en un sujeto durante la administración transmucosa del medicamento. En otro aspecto, la presente divulgación se dirige a métodos de mejora de la captación de un medicamento que incluyen administrar a un sujeto un dispositivo que incluye un medicamento dispuesto en un medio de difusión polimérico mucoadhesivo que tiene un medio tamponado

para la administración transmucosa. En otros aspectos más, la presente divulgación se dirige a métodos de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un medicamento a un sujeto que incluyen la administración de un dispositivo que incluye un medicamento dispuesto en un medio de difusión polimérico mucoadhesivo que tiene un medio tamponado para la administración transmucosa.

5 Los dispositivos de la presente invención pueden incluir cualquier combinación o subcombinación de ingredientes, capas y/o composiciones de, por ejemplo, los dispositivos descritos en la patente de EE.UU. n.º 6.159.493, la patente de EE.UU. n.º 5.800.832, la patente de EE.UU. n.º 6.585.997, la patente de EE.UU. n.º 6.200.604, la patente de EE.UU. n.º 6.759.059 y/o la Publicación PCT n.º WO 05/06321, siempre y cuando pertenezcan al alcance de las reivindicaciones adjuntas.

15 En algunas realizaciones, las propiedades del medio de difusión polimérico son efectuadas por la naturaleza iónica de los polímeros empleados en el medio. En una realización, el medio de difusión polimérico mucoadhesivo es hidroerosionable y puede estar hecho de uno o varios polímeros bioadhesivos y, opcionalmente, un primer o varios primeros polímeros hidroerosionables filmógenos. En una realización, el medio de difusión polimérico comprende al menos un sistema polimérico iónico, por ejemplo, ácido poliacrílico (opcionalmente reticulado), carboximetilcelulosa de sodio y mezclas de los mismos.

20 En algunas realizaciones, el medio de difusión polimérico mucoadhesivo puede incluir al menos un polímero farmacológicamente aceptable capaz de efectuar la bioadhesión (el "polímero bioadhesivo") y puede incluir, opcionalmente, al menos un primer polímero hidroerosionable filmógeno (el "polímero filmógeno"). Como alternativa, el medio de difusión polimérico mucoadhesivo puede estar formado de un solo polímero que actúe como el polímero bioadhesivo y como el primer polímero filmógeno. Además o como alternativa, el medio de difusión polimérico mucoadhesivo hidroerosionable puede incluir otro/s primer/os polímero/s hidroerosionable/s filmógeno/s y plastificante/s hidroerosionable/s tales como glicerina y/o polietilenglicol (PEG).

30 En algunas realizaciones, el polímero bioadhesivo del medio de difusión polimérico mucoadhesivo hidroerosionable puede incluir cualquier polímero celulósico sustituido hidroerosionable o polímero olefínico sustituido hidroerosionable en el que los sustituyentes pueden ser enlaces iónicos o de hidrógeno tales como grupos de ácido carboxílico, grupos de hidroxialquilo, grupos amina y grupos amida. Para los polímeros celulósicos que contienen hidroxilo, se preferirá una combinación de grupos alquilo e hidroxialquilo para aportar el carácter bioadhesivo, y la proporción de estos dos grupos tendrá un efecto sobre la capacidad de hinchamiento y de dispersión en el agua. Los ejemplos incluyen ácido poliacrílico (PAA) que, opcionalmente, puede estar parcialmente reticulado, carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de moderada a altamente sustituida, polivinilpirrolidona (PVP, que opcionalmente puede estar parcialmente reticulada), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC) de moderada a altamente sustituida o combinaciones de los mismos. En una realización, la HEMC se puede usar como el polímero bioadhesivo y el primer polímero filmógeno como se ha descrito anteriormente para un medio de difusión polimérico mucoadhesivo formado de un polímero. Estos polímeros bioadhesivos se prefieren porque tienen propiedades mucoadhesivas buenas e instantáneas en un estado del sistema seco.

40 El/los primer/os polímero/s hidroerosionable/s filmógeno/s del medio de difusión polimérico mucoadhesivo puede/n ser derivados de hidroxialquilcelulosa y derivados de hidroxialquil-alquilcelulosa que tienen preferentemente una proporción de grupos hidroxialquilo con respecto a los grupos alquilo que potencia con eficacia los enlaces de hidrógeno. Dicho/s primer/o/s polímero/s bioerosionable/s filmógeno/s puede/n incluir hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC) o una combinación de las mismas. Preferentemente, el grado de sustitución de estos polímeros celulósicos estará en el intervalo de bajo a ligeramente por encima de moderado.

50 También se pueden usar uno o varios polímeros hidroerosionables filmógenos similares. El/los polímero/s hidroerosionable/s filmógeno/s puede/n estar opcionalmente reticulado/s y/o plastificado/s con el fin de alterar su cinética de disolución.

55 En algunas realizaciones, el medio de difusión polimérico mucoadhesivo, por ejemplo, un medio de difusión polimérico mucoadhesivo bioerosionable, está compuesto, en general, de polímeros hidroerosionables, que incluyen, pero sin limitación, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, ácido poliacrílico (PAA) que puede o no estar parcialmente reticulado, carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC) y polivinilpirrolidona (PVP), o combinaciones de los mismos. En la presente invención, también se pueden usar otros polímeros hidroerosionables mucoadhesivos. La expresión "ácido poliacrílico" incluye las formas tanto no reticuladas como parcialmente reticuladas, por ejemplo, policarbofilo.

60 En algunas realizaciones, el medio de difusión polimérico mucoadhesivo es una capa de mucoadhesivo, por ejemplo, una capa de mucoadhesivo bioerosionable. En algunas realizaciones, los dispositivos de la presente invención incluyen una capa de mucoadhesivo bioerosionable que comprende un medio de difusión polimérico mucoadhesivo.

65

En algunas realizaciones, las propiedades del medio de difusión polimérico se efectúan por el medio de barrera. El medio de barrera está dispuesto de manera que el flujo de medicamento es esencialmente unidireccional. Por ejemplo, en un dispositivo en capas ilustrativo de la presente invención, que tiene una capa que comprende un medicamento dispersado en un medio de difusión polimérico y una capa de barrera colindante (véase, por ejemplo, la Fig. 4B), tras la aplicación en la mucosa, parte del medicamento puede pasar a e incluso atravesar la línea divisoria no limitada por la mucosa o capa de barrera. En otro dispositivo en capas ilustrativo de la presente invención, una capa de barrera no circunscribe por completo la parte del medio de difusión polimérico mucoadhesivo que no estará en contacto directo con la mucosa tras la aplicación del dispositivo (véase, por ejemplo, la Fig. 4C). En ambos casos, la mayoría del medicamento, sin embargo, fluye hacia la mucosa. En otro dispositivo en capas ilustrativo de la presente invención, que tiene una capa de barrera que circunscribe la parte del medio de difusión polimérico mucoadhesivo que no estará en contacto directo con la mucosa tras la aplicación del dispositivo (véase, por ejemplo, la Fig. 4A), tras la aplicación en la mucosa, esencialmente todo el medicamento fluye normalmente hacia la mucosa.

El medio de barrera puede ser, por ejemplo, una capa de soporte. Una capa de soporte se puede incluir como una capa adicional dispuesta adyacente al medio de difusión polimérico mucoadhesivo. Las capas pueden ser colindantes o, por ejemplo, la capa de barrera puede circunscribir la parte del medio de difusión polimérico mucoadhesivo que no estará en contacto directo con la mucosa tras la aplicación del dispositivo. En una realización, el dispositivo comprende una capa de soporte dispuesta adyacente al medio de difusión polimérico mucoadhesivo. El dispositivo de la presente invención también puede comprender una tercera capa o recubrimiento. En los dispositivos de la presente invención, también se puede incluir una capa de soporte como una capa dispuesta adyacente a una capa que, a su vez, está dispuesta adyacente al medio de difusión polimérico mucoadhesivo (es decir, un dispositivo de tres capas).

En una realización, el dispositivo comprende además al menos una capa adicional que facilita la administración unidireccional del medicamento en la mucosa. En una realización, el dispositivo de la presente invención comprende además al menos una capa adicional dispuesta adyacente al medio de difusión polimérico mucoadhesivo. Dicha capa puede incluir más medicamento o diferentes medicamentos, y/o puede estar presente para reducir aún más la cantidad de medicamento (originariamente, en el medio de difusión polimérico mucoadhesivo) que se retire en la saliva.

También se pueden emplear opcionalmente polímeros y materiales no poliméricos especiales para conferir lubricación, protección adicional a la disolución, control de la velocidad de administración del medicamento y otras características deseadas para el dispositivo. Estos materiales de tercera capa o recubrimiento también pueden incluir un componente que actúe para ajustar la cinética de la capacidad de erosión del dispositivo.

La capa de soporte es una capa hidroerosionable no adhesiva que puede incluir al menos un polímero hidroerosionable, filmógeno. En algunas realizaciones, la capa de soporte se erosionará o disolverá al menos parcialmente o esencialmente antes de la erosión sustancial del medio de difusión polimérico mucoadhesivo.

El medio de barrera y/o la capa de soporte se pueden emplear en diversas realizaciones para potenciar la administración unidireccional del medicamento (por ejemplo, fentanilo) en la mucosa y/o para proteger el medio de difusión polimérico mucoadhesivo contra una erosión significativa antes de la administración del principio activo en la mucosa. En algunas realizaciones, la disolución o erosión de la capa de soporte no adhesiva hidroerosionable principalmente controla el tiempo de permanencia del dispositivo de la presente invención tras la aplicación en la mucosa. En algunas realizaciones, la disolución o erosión del medio de barrera y/o capa de soporte controla principalmente la direccionalidad del flujo de medicamento desde el dispositivo de la presente invención tras la aplicación en la mucosa.

El medio de barrera y/o la capa de soporte (por ejemplo, una capa de soporte no adhesiva hidroerosionable) pueden incluir además al menos un polímero hidroerosionable, filmógeno. El polímero o los polímeros pueden incluir poliéteres y polialcoholes, así como polímeros celulósicos de enlaces de hidrógeno que tienen bien sustitución de grupo hidroxialquilo, o sustitución de grupo hidroxialquilo y grupo alquilo, preferentemente con una proporción de moderada a alta de grupo hidroxialquilo con respecto a grupo alquilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), alcohol polivinílico (PVA), polietilenglicol (PEG), óxido de polietileno (PEO), copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno y combinaciones de los mismos. El componente de la capa de soporte no adhesiva hidroerosionable opcionalmente puede estar reticulado. En una realización, la capa de soporte no adhesiva hidroerosionable incluye hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. La capa de soporte no adhesiva hidroerosionable puede funcionar como una superficie resbaladiza para evitar que se pegue a las superficies de la membrana mucosa.

En algunas realizaciones, el medio de barrera y/o la capa de soporte, por ejemplo, una capa de soporte no adhesiva bioerosionable, en general, se componen de polímeros hidroerosionables, filmógenos, farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero sin limitación, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, polietilenglicol, óxido de polietileno, copolímeros de óxido de etileno-óxido

de propileno, o combinaciones de los mismos. La capa de soporte puede comprender otros polímeros hidroerosionables, filmógenos.

5 Los dispositivos de la presente invención pueden incluir ingredientes que se empleen para, al menos en parte, proporcionar un tiempo de permanencia deseado. En algunas realizaciones, este es el resultado de la selección de la formulación de capa de refuerzo apropiada, proporcionando una menor velocidad de erosión de la capa de soporte. Por lo tanto, la capa de soporte no adhesiva se modifica adicionalmente para controlar la capacidad de erosión, lo que se puede lograr mediante el recubrimiento de la película de capa de soporte con un polímero más hidrófobo seleccionado de un grupo de polímeros Eudragit™ aprobados por la FDA, etilcelulosa, ftalato de acetato
10 de celulosa y ftalato de hidroxilpropilmetilcelulosa, que están aprobados para su uso en otras formas de dosificación farmacéuticas. Se pueden usar otros polímeros hidrófobos, solos o en combinación con otros polímeros hidrófobos o hidrófilos, siempre que la capa derivada de estos polímeros o combinación de polímeros se erosione en un medio húmedo. Se pueden ajustar las características de disolución para modificar el tiempo de permanencia y el perfil de liberación de un fármaco cuando se incluya en la capa de soporte.

15 En algunas realizaciones, cualquiera de las capas de los dispositivos de la presente invención puede contener también un agente plastificante, tal como propilenglicol, polietilenglicol o glicerina, en una pequeña cantidad, del 0 al 15 % en peso, con el fin de mejorar la "flexibilidad" de esta capa en la boca y para ajustar la velocidad de erosión del dispositivo. Además, también se pueden añadir humectantes tales como ácido hialurónico, ácido glicólico y otros
20 ácidos alfa-hidroxiácidos para mejorar la "suavidad" y el "tacto" del dispositivo. Finalmente, se pueden añadir colorantes y opacificantes para ayudar a distinguir la capa de soporte no adhesiva resultante del medio de difusión polimérico mucoadhesivo. Algunos opacificantes incluyen dióxido de titanio, óxido de cinc, silicato de circonio, etc.

25 Se pueden usar combinaciones de diferentes polímeros o polímeros similares con características definidas de peso molecular para lograr las capacidades filmógenas, propiedades mecánicas y cinéticas de disolución preferidas. Se pueden usar, por ejemplo, poliláctido, poliglicólido, copolímeros de láctido-glicólido, poli-ε-caprolactonas, poliortoésteres, polianhídridos, etilcelulosa, acetato de vinilo, celulosa, acetato, poliisobutileno, o combinaciones de los mismos.

30 El dispositivo también puede incluir opcionalmente un agente modificador de la velocidad de disolución farmacéuticamente aceptable, un coadyuvante de la disgregación farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, polietilenglicol, dextrano, policarbofilo, carboximetilcelulosa o poloxámeros), un plastificante farmacéuticamente aceptable, un agente colorante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, azul n.º 1 de FD&C), un opacificante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, dióxido de titanio), antioxidante farmacéuticamente aceptable (por
35 ejemplo, acetato de tocoferol), un potenciador de la formación de sistemas farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, alcohol polivinílico o polivinilpirrolidona), un conservante farmacéuticamente aceptable, aromatizantes (por ejemplo, sacarina y menta), agentes neutralizantes (por ejemplo, hidróxido de sodio), agentes de tamponamiento (por ejemplo, fosfato de sodio monobásico o tribásico), o combinaciones de los mismos. Preferentemente, estos componentes se encuentran presentes de forma individual en no más del aproximadamente 1 % del peso final del
40 dispositivo, pero la cantidad puede variar dependiendo de los otros componentes del dispositivo.

El dispositivo puede incluir opcionalmente uno o más plastificantes para suavizar, aumentar la dureza, aumentar la flexibilidad, mejorar las propiedades de moldeo y/o modificar de otra manera las propiedades del dispositivo. Los plastificantes para su uso en la presente invención pueden incluir, por ejemplo, los plastificantes que tienen una volatilidad relativamente baja, tales como glicerina, propilenglicol, sorbitol, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, polipropilenglicol, dipropilenglicol, butilenglicol, diglicerol, polietilenglicol (por ejemplo, PEG de bajo peso molecular), alcohol oleico, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, y otros alcoholes y dioles de calidad farmacéutica que tienen puntos de ebullición superiores a 100 °C a la presión atmosférica normal. Los plastificantes
45 adicionales incluyen, por ejemplo, polisorbato 80, titrato de trietilo, titrato de acetiltriethyl y titrato de tributilo. Los plastificantes adecuados adicionales incluyen, por ejemplo, ftalato de dietilo, ftalato de butilo, glicolato de butilo, triacetina de glicerina y tributirina. Los plastificantes adecuados adicionales incluyen, por ejemplo, hidrocarburos de calidad farmacéutica tales como aceite mineral (por ejemplo, aceite mineral ligero) y vaselina. Otros plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo, triglicéridos tales como triglicérido de cadena media, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de cacahuete, y otros triglicéridos de calidad farmacéutica, triglicéridos PEGilados tales
50 como Labrifil®, Labrasol® y cera de abejas de PEG-4, lanolina, óxido de polietileno (PEO) y otros glicoles de polietileno, ésteres hidrófobos tales como oleatos de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, cera de éster cetílico, monolaurato de glicerilo y monoestearato de glicerilo.

Opcionalmente, se pueden emplear uno o más adyuvantes de la disgregación para aumentar la velocidad de disgregación y acortar el tiempo de permanencia del dispositivo de la presente invención. Los adyuvantes de la disgregación útiles en la presente invención incluyen, por ejemplo, compuestos hidrófilos tales como agua, metanol, etanol o alcoholes alquílicos inferiores tales como alcohol isopropílico, acetona, metilacetona, solos o en combinación. Los adyuvantes de la disgregación específicos incluyen los que tienen una menor volatilidad, tales como glicerina, propilenglicol y polietilenglicol.
60

65

Opcionalmente, se pueden emplear uno o más agentes modificadores de la velocidad de disolución para reducir la velocidad de disgregación y alargar el tiempo de permanencia del dispositivo de la presente invención. Los agentes modificadores de la velocidad de disolución útiles en la presente invención incluyen, por ejemplo, compuestos hidrófobos tales como heptano y dicloroetano, polialquilésteres de ácidos di- y tricarbónicos tales como ácido succínico y cítrico esterificado con alcoholes C6 a C20, ésteres aromáticos tales como benzoato de bencilo, triacetina, carbonato de propileno y otros compuestos hidrófobos que tienen propiedades similares. Estos compuestos se pueden usar solos o en combinación en el dispositivo de la invención.

Los dispositivos de la presente invención pueden incluir diversas formas. Por ejemplo, el dispositivo puede ser un disco o una película. En una realización, el dispositivo comprende un disco mucoadhesivo. En una realización de los métodos y dispositivos de la presente invención, el dispositivo es un dispositivo en capas, flexible. El espesor del dispositivo de la presente invención, en forma de una película sólida o un disco, puede variar, dependiendo del espesor de cada una de las capas. Por lo general, el espesor de dos capas varía de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 1 mm, y más concretamente, de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 0,5 mm. El espesor de cada capa puede variar del aproximadamente 10 % al aproximadamente 90 % del espesor total del dispositivo y, en concreto, puede variar del aproximadamente 30 % al aproximadamente 60 % del espesor total del dispositivo. Por lo tanto, el espesor preferido de cada capa puede variar de aproximadamente 0,005 mm a aproximadamente 1,0 mm, y más concretamente de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 0,5 mm.

En una realización, el medio de difusión polimérico mucoadhesivo del dispositivo de la presente invención tiene un espesor de aproximadamente 0,03 mm a aproximadamente 0,07 mm. En una realización, el medio de difusión polimérico mucoadhesivo del dispositivo de la presente invención tiene un espesor de aproximadamente 0,04 mm a aproximadamente 0,06 mm. En otra realización más, el medio de difusión polimérico mucoadhesivo de la presente invención tiene un espesor de aproximadamente 0,05 mm. El espesor de la medio de difusión polimérico mucoadhesivo está diseñado para que sea lo suficientemente grueso como para poderse fabricar fácilmente, pero lo suficientemente fino como para permitir la máxima permeabilidad del medicamento a través de la capa, y la absorción máxima del medicamento en la capa mucosa.

En una realización, la capa de soporte del dispositivo de la presente invención tiene un espesor de aproximadamente 0,050 mm a aproximadamente 0,350 mm. En una realización, la capa de soporte del dispositivo de la presente invención tiene un espesor de aproximadamente 0,100 mm a aproximadamente 0,300 mm. En otra realización más, la capa de soporte de la presente invención tiene un espesor de aproximadamente 0,200 mm. El espesor de la capa de soporte está diseñado para que sea lo suficientemente grueso como para permitir la administración esencialmente unidireccional del medicamento (hacia la mucosa), pero lo suficientemente fino como para disolverse de manera que el sujeto no lo tenga que retirar manualmente.

En estas realizaciones, se nota mínimamente en la boca y es poco molesto debido a la delgadez y a la flexibilidad de los dispositivos, en comparación con los dispositivos en comprimido o gragea convencionales. Esto es especialmente ventajoso para los pacientes que tienen inflamación de la mucosa y/o que, por otra razón, no pueden usar cómodamente los dispositivos convencionales. Los dispositivos de la presente invención son pequeños y lo suficientemente flexibles como para poderse adherir a una superficie no inflamada de la mucosa y seguir siendo eficaces, es decir, con el dispositivo de la presente invención, no es necesario limpiar la mucosa.

En diversas realizaciones, los dispositivos de la presente invención pueden ser de cualquier forma tal como una lámina o un disco, de perfil o de sección transversal circular o cuadrada, etc., siempre que la forma permita la administración del principio activo al sujeto. En algunas realizaciones, los dispositivos de la presente invención pueden estar ranurados, perforados o marcados de otra manera para definir ciertas dosis. Por ejemplo, un dispositivo puede ser una lámina cuadrada, perforada en cuartos, en la que cada cuarto comprende una dosis de 200 µg. Por consiguiente, un sujeto puede usar todo el dispositivo para una dosis de 800 µg, o separar cualquier porción de la misma para una dosis de 200 µg, 400 µg o 600 µg.

Los dispositivos de la presente invención se pueden adaptar a cualquier administración en la mucosa. En algunas realizaciones de los métodos y dispositivos de la presente invención, el dispositivo está adaptado a la administración bucal y/o sublingual.

Otra ventaja más de los dispositivos de la presente invención es la facilidad con la que se administran. Con los dispositivos convencionales, el usuario debe mantener el dispositivo en su sitio, o frotar el dispositivo por la mucosa durante la administración, lo que puede durar de veinte a treinta minutos o más. Los dispositivos de la presente invención se adhieren a la superficie de la mucosa en menos de aproximadamente cinco segundos y, se erosionan de manera natural en aproximadamente veinte a treinta minutos, sin la necesidad de mantener el dispositivo en su sitio.

Sin el deseo de quedar vinculados a teoría alguna, también se cree que los dispositivos de la presente invención son esencialmente más fáciles de usar que los dispositivos de la técnica anterior. Cuando se usan dispositivos de la técnica anterior, suelen sufrir una gran variabilidad, por ejemplo, debido a la variación del tamaño de la boca, la diligencia del sujeto en la administración correcta del dispositivo y la cantidad de saliva producida en la boca del

sujeto. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método sin variabilidad para el tratamiento del dolor en un sujeto. La expresión "sin variabilidad", como se usa en el presente documento, se refiere al hecho de que los dispositivos de la presente invención proporcionan un perfil farmacocinético esencialmente similar en todos los sujetos, independientemente del tamaño de la boca y de la producción de saliva.

5 Sin el deseo de quedar ligados a teoría alguna, también se cree que la presencia de una capa de soporte también confiere una resistencia a los dispositivos de la presente invención. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los dispositivos de la presente invención son resistentes al consumo de comida o bebida. Es decir, el consumo de comida o bebida durante el uso de los dispositivos de la presente invención no interfiere esencialmente en la eficacia del dispositivo. En algunas realizaciones, el rendimiento de los dispositivos de la presente invención, por ejemplo, la exposición total al medicamento, no se ve afectado por el consumo de alimentos y/o bebidas calientes.

10 En diversas realizaciones, los dispositivos pueden tener cualquier combinación de las capas, los ingredientes o las composiciones que se describen en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, los descritos anteriormente.

Ejemplos

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia): Preparación de dispositivos no de acuerdo con la presente invención

20 Se configuraron dispositivos de administración transmucosa en forma de disco, de forma rectangular con esquinas redondeadas, de color rosa por un lado y blanco por el otro. El fármaco está presente en la capa de color rosa, que es el medio de difusión polimérico mucoadhesivo, y este lado se va a colocar en contacto con la mucosa bucal (dentro de la mejilla). El fármaco se administra en la mucosa a medida que el disco se va erosionando en la boca. El lado de color blanco es la capa de soporte, no adhesiva, que proporciona una erosión controlada del disco y reduce al mínimo la captación oral del fármaco inducida por la deglución constante, reduciendo así al mínimo o evitando el metabolismo de primer paso. El medio de difusión polimérico mucoadhesivo y la capa de soporte están unidos entre sí y no se deslaminan durante o tras la aplicación.

30 La capa de soporte se preparó mediante la adición de agua (aproximadamente el 77 % de la formulación total, en peso) a un recipiente de mezcla, seguida de la adición secuencial de benzoato de sodio (aproximadamente el 0,1 % de la formulación total, en peso), metilparabeno (aproximadamente el 0,1 % de la formulación total, en peso) y propilparabeno (aproximadamente el 0,03 % de la formulación total, en peso), ácido cítrico (aproximadamente el 0,1 % de la formulación total, en peso) y acetato de vitamina E (aproximadamente el 0,01 % de la formulación total, en peso) y sacarina sódica (aproximadamente el 0,1 % de la formulación total, en peso). Posteriormente, se añadió una mezcla de los polímeros hidroxipropilcelulosa (Klucel EF, aproximadamente el 14 % de la formulación total, en peso) e hidroxietilcelulosa (Natrosol 250L, aproximadamente el 7 % de la formulación total, en peso), y se agitó a una temperatura entre aproximadamente 48,8 y 54,4 °C (120 y 130 °F), hasta que se dispersó bien. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron dióxido de titanio (aproximadamente el 0,6 % de la formulación total, en peso) y aceite de menta (aproximadamente el 0,2 % de la formulación total, en peso) al recipiente, y se agitó. La mezcla preparada se almacenó en un recipiente cerrado herméticamente hasta que estuvo lista para su uso en la operación de recubrimiento.

45 El medio de difusión polimérico mucoadhesivo se preparó mediante la adición de agua (aproximadamente el 89 % de la formulación total, en peso) a un recipiente de mezcla, seguida de la adición secuencial de propilenglicol (aproximadamente el 0,5 % de la formulación total, en peso), benzoato de sodio (aproximadamente el 0,06 % de la formulación total, en peso), metilparabeno (aproximadamente el 0,1 % de la formulación total, en peso) y propilparabeno (aproximadamente el 0,03 % de la formulación total, en peso), acetato de vitamina E (aproximadamente el 0,01 % de la formulación total, en peso) y ácido cítrico (aproximadamente el 0,06 % de la formulación total, en peso), óxido de hierro rojo (aproximadamente el 0,01 % de la formulación total, en peso) y fosfato de sodio monobásico (aproximadamente el 0,04 % de la formulación total, en peso). Tras la disolución de los componentes, se añadieron 800 µg de citrato de fentanilo (aproximadamente el 0,9 % de la formulación total, en peso), y el recipiente se calentó hasta 48,8 y 54,4 °C (120 y 130 °F). Tras la disolución, se añadió la mezcla polimérica [hidroxipropilcelulosa (Klucel EF, aproximadamente el 0,6 % de la formulación total, en peso), hidroxietilcelulosa (Natrosol 250L, aproximadamente el 1,9 % de la formulación total, en peso), policarbofilo (Noveon AA1 (aproximadamente el 0,6 % de la formulación total, en peso) y carboximetilcelulosa (Aqualon 7LF, aproximadamente el 5,124 % de la formulación total, en peso)] al recipiente, y se agitó hasta su dispersión. Posteriormente, se retiró el calor del recipiente de mezcla. Como última etapa de adición, se añadieron fosfato de sodio tribásico e hidróxido de sodio para ajustar la mezcla a un pH deseado. Por ejemplo, se pueden añadir a la formulación aproximadamente el 0,6 % de la formulación total, en peso, de hidróxido de sodio y aproximadamente el 0,4 % de la formulación total, en peso, de fosfato de sodio tribásico. Se prepararon lotes que tenían pH de aproximadamente 6; 7,25 y 8,5. La mezcla se mezcló al vacío durante unas cuantas horas. Cada mezcla preparada se almacenó en un recipiente cerrado herméticamente hasta su uso en la operación de recubrimiento.

65 Se pusieron las capas en serie sobre un revestimiento de poliéster St. Gobain. En primer lugar, se coló la capa de refuerzo usando un método de recubrimiento de cuchilla sobre una hoja. A continuación, se curó la capa de soporte

5 en un horno continuo a aproximadamente 65 a 95 °C, y se secó. Tras dos repeticiones de recubrimiento y secado, se obtuvo una capa de soporte de espesor de aproximadamente 203 a 213 micrómetros (8 milésimas de pulgada). Posteriormente, se puso el medio de difusión polimérico mucoadhesivo sobre la capa de soporte, se curó en un horno a aproximadamente 65 a 95 °C, y se secó. A continuación, se troquelaron los dispositivos mediante el método de troquelado con poca presión, y se retiraron de la superficie de colada.

Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia): Estudio de captación de citrato de fentanilo en seres humanos para los dispositivos de administración de la presente invención y un dispositivo de administración disponible en el mercado

10 Se evaluó el efecto del pH del sistema en la captación del citrato de fentanilo en tres dispositivos de administración ilustrativos de la presente divulgación, y se comparó con el observado en el producto de citrato de fentanilo de administración transmucosa oral Actiq® (Cephalon, Inc., Salt Lake City, UT), denominado en el presente documento "OTFC". Se realizó un estudio cruzado, de cuadrado latino, aleatorizado, abierto, de una sola dosis, de cuatro períodos, en 12 voluntarios sanos. Una Junta de Revisión Ética aprobó el estudio, y todos los sujetos dieron su consentimiento informado antes de participar. El trabajo bioanalítico usando un método de cromatografía líquida/espectrometría de masas/espectrometría de masas (LC/MS/MS) fue realizado por CEDRA Clinical Research, LLC (Austin, TX).

20 Para el presente estudio, se reclutaron doce (9 varones, 3 mujeres) voluntarios sanos de edades comprendidas entre los 21 y 44 años. Los sujetos del ensayo carecían de cualquier anomalía clínica significativa según el historial clínico y el examen físico, el electrocardiograma y los exámenes de laboratorio. Los sujetos pesaban entre aproximadamente 50 kg y 100 kg, y estaban en el 15 % de su peso corporal ideal basándose en las tablas de altura y peso de Metropolitan Life. Se indicó a los sujetos que no consumieran alcohol, cafeína, xantina ni alimentos/bebidas que contuvieran pomelo durante 48 horas antes de la primera dosis de la medicación de estudio ni durante todo el período del estudio. Los sujetos también recibieron instrucciones de no consumir tabaco ni productos con nicotina durante al menos 30 días antes de la primera dosis de medicación. Ningún sujeto había participado en ningún estudio de investigación de fármacos durante al menos 30 días antes del presente estudio; ni tenía una afección médica significativa en el momento del estudio ni en el pasado (incluyendo glaucoma y trastornos convulsivos); ni había dado positivo en una prueba farmacológica; ni había usado una medicación concomitante distinta de los anticonceptivos orales o acetaminofén durante al menos 72 horas antes de la primera dosis; ni tenía antecedentes de reacción alérgica o intolerancia a los narcóticos. Se excluyeron las mujeres premenopáusicas que no usaban anticonceptivos o que dieron positivo en un análisis de beta hCG en orina. La siguiente Tabla 2 muestra los datos demográficos de los sujetos incluidos en el presente estudio.

35 **Tabla 2. Datos demográficos de los sujetos (N = 12)**

Edad, años	
Media (desviación estándar)	32 (7)
Mediana	31
Intervalo	21-44
Género, n (%)	
Mujer	3 (25)
Varón	9 (75)
Raza, n (%)	
Negra	3 (25)
Caucásica	4 (33)
Hispana	5 (42)
Altura (cm)	
Media (desviación estándar)	171,6 (9,3)
Mediana	172,0
Intervalo	155,0-183,5
Peso (kg)	
Media (desviación estándar)	70,5 (9,0)
Mediana	70,7
Intervalo	52,0-86,5

40 El estudio consistió en una visita de selección y un período de pacientes internos de 9 días durante el que cada sujeto recibió dosis transmucosas bucales individuales de cada uno de los cuatro tratamientos del estudio con 48 horas entre las dosis. Los cuatro tratamientos del estudio, cada uno con 800 µg de citrato de fentanilo, fueron: el OTFC y los dispositivos preparados como se ha descrito en el Ejemplo 1 y tamponados a un pH de aproximadamente 6 ("dispositivo a pH 6"), un pH de aproximadamente 7,25 ("dispositivo a pH 7,25") y un pH de aproximadamente 8,5 ("dispositivo a pH 8,5").

- La idoneidad de los sujetos se determinó en la visita de selección, hasta 21 días antes de entrar en el centro de estudio. Los sujetos llegaron al centro de estudio a las 6:00 p.m. del día previo a la administración (día 0). Se realizaron procedimientos previos a la dosis (examen físico, pruebas clínicas de laboratorio, electrocardiograma y la prueba de abuso de sustancias). Después de una noche de ayuno de al menos 8 horas, los sujetos recibieron una
- 5 dosis oral de naltrexona a las 6 a.m. Recibieron un desayuno ligero convencional aproximadamente 1 hora antes de la administración del fármaco de estudio. Se colocó un catéter venoso en una vena gruesa del antebrazo o de la muñeca para el muestreo de sangre, y se conectaron un oxímetro de pulso y un manguito de presión arterial no invasivo. Los sujetos se colocaron en posición semirreclinada, que mantuvieron durante 8 horas después de cada dosis.
- 10 Los sujetos recibieron la primera dosis del fármaco a las 8 a.m. del día 1 y dosis posteriores a la misma hora, en los días 3, 5 y 7. Se extrajeron muestras de sangre (7 ml) en ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) para la medición del fentanilo en plasma justo antes de la dosis 1 y 5, 7,5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 y 60 minutos, y 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24 y 48 horas después de cada dosis. La muestra de la dosis tras 48 horas se recogió justo antes de la
- 15 administración de la siguiente dosis. Se recogió un total de 511 ml de sangre durante el período de estudio para el análisis farmacocinético. Se centrifugaron las muestras, y se extrajo la porción de plasma y se congeló a -20 °C o a una temperatura inferior.
- Se monitorizó la oximetría de pulso del dedo de manera continua durante 8 horas después de cada dosis y después de cada hora durante cuatro horas más. Si la saturación de oxihemoglobina del sujeto se reducía de manera persistente a menos del 90 %, se pedía al sujeto que inhalara profundamente varias veces y se le observaba para
- 20 detectar los signos de disminución de la saturación de la oxihemoglobina. Si el valor de saturación de oxihemoglobina aumentaba de inmediato al 90 % o más, no se tomaba ninguna acción adicional. Si la saturación de oxihemoglobina se mantenía por debajo del 90 % durante más de 1 minuto, se administraba oxígeno al sujeto a través de una cánula nasal. Se midieron la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la presión arterial inmediatamente antes de la dosis, y cada 15 minutos durante 120 minutos, y a las 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis. A lo largo del estudio, los sujetos fueron instruidos para informar al personal del estudio de cualquier
- 25 acontecimiento adverso.
- Cada sujeto recibió una sola dosis bucal de cada uno de los 4 tratamientos del estudio en un diseño cruzado aleatorizado, abierto. El pH medido en los tres dispositivos durante el proceso de fabricación de acuerdo con el
- 30 Ejemplo 1 fue de 5,95 para el dispositivo a un pH de 6,0, 7,44 para el dispositivo a un pH de 7,25, y 8,46 para el dispositivo a un pH de 8,5. Después de que los sujetos se enjuagaran la boca con agua, se aplicaron los dispositivos de administración de la presente divulgación en la mucosa oral en una ubicación aproximadamente al mismo nivel
- 35 de los dientes inferiores. Se mantuvieron los dispositivos en su sitio durante 5 segundos hasta que el dispositivo se humedeció con la saliva y se adhirió a la membrana de la mucosa. Tras la aplicación, se indicó a los sujetos que evitaran el roce del dispositivo con la lengua, ya que esto podría acelerar la disolución del dispositivo.
- Las dosis de OTFC se administraron de acuerdo con el prospecto del envase. Tras cada enjuague de boca con
- 40 agua, se colocó la unidad de OTFC en la boca entre la mejilla y la encía inferior. Se movió la unidad de OTFC de vez en cuando de un lado de la boca al otro. Se indicó a los sujetos que chuparan, sin masticar, la unidad de OTFC durante un período de 15 minutos. Para bloquear los efectos depresivos respiratorios del fentanilo, se administró una dosis oral de 50 mg de naltrexona a cada sujeto aproximadamente 12 horas y 0,5 horas antes de cada dosis del fármaco de estudio y 12 horas después del fármaco de estudio. Se ha demostrado que la naltrexona no interfiere
- 45 con la farmacocinética del fentanilo en sujetos no tratados previamente con opiáceos. Lo M., *et al.*, *Clin Pharmacol Ther.*; 77: P76 (2005).
- Al final del estudio, se analizaron muestras de EDTA en plasma para determinar las concentraciones de fentanilo en plasma usando una cromatografía líquida validada con un procedimiento de espectrofotometría de masas en tándem
- 50 (LC/MS/MS). Las muestras se analizaron en un espectrofotómetro API 3000 de SCIEX usando fentanilo pentadeuterado como patrón interno. El método fue validado para un intervalo de 0,0250 a 5,00 ng/ml basándose en el análisis de 0.500 ml de plasma humano con EDTA. La cuantificación se realizó usando un análisis de regresión de mínimos cuadrados lineal ponderado (1/X²) generado a partir de patrones de calibración.
- Los datos farmacocinéticos se analizaron mediante métodos no compartimentales en WinNonlin (Pharsight Corporation). En el análisis farmacocinético, las concentraciones por debajo del límite de cuantificación (< 0,0250 ng/ml) se trataron como cero desde el punto temporal cero hasta el punto temporal en el que se observó la
- 55 primera concentración cuantificable (C_{inicial}). Tras la C_{inicial}, las concentraciones por debajo de este límite se consideran ausentes. Los datos de concentración de precisión total se usaron para todos los análisis farmacocinéticos y estadísticos. La C_{inicial} se definió como la primera concentración cuantificable por encima de la concentración previa a la dosis, porque se observaron datos cuantificables en las muestras previas a la dosis en algunos sujetos. λ_z se calculó usando análisis de regresión lineal no ponderado en al menos tres concentraciones transformadas logarítmicamente que según la evaluación visual estaban en la parte lineal de la pendiente terminal. $t_{1/2}$ se calculó como la proporción de 0,693 con respecto a λ_z . Los parámetros farmacocinéticos se resumieron
- 60 mediante el tratamiento usando datos estadísticos descriptivos. Se compararon los valores de t_{inicial}, t_{máx}, C_{máx} y AUC_{inf} de los tres dispositivos ilustrativos de la presente divulgación con el OTFC usando un análisis de modelo de
- 65

varianza (ANOVA) y la prueba de comparación múltiple de Tukey. El análisis estadístico se realizó usando SAS (SAS Institute Inc). La siguiente Tabla 3 presenta la farmacocinética de fentanilo para los 4 tratamientos después de una sola dosis.

5 **Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de OTFC y tres formulaciones de citrato de fentanilo BEMA**

Parámetro	OTFC 800 µg (N = 12)		Dispositivo a pH 6 Fentanilo 800 µg (N = 12)		Dispositivo a pH 7,25 Fentanilo 800 µg (N = 12)		Dispositivo a pH 8,5 Fentanilo 800 µg (N = 12)	
	Media (DE)	CV %	Media (DE)	CV %	Media (DE)	CV %	Media (DE)	CV %
$t_{inicial}$ (h)	0,23 (0,18)	78,03	0,13 (0,04)	27,9 9	0,15 (0,08)	54,18	0,21 (0,11)	55,2 1
$C_{inicial}$ (ng/ml)	0,07 (0,05)	64,95	0,05 (0,02)	35,2 5	0,06 (0,02)	41,59	0,06 (0,02)	30,0 8
$t_{máx}$ (h)	2,28 (1,32)	58,04	2,15 (1,14)	53,2 3	1,61 (1,04)	64,49	2,21 (1,34)	60,6 4
$C_{máx}$ (ng/ml) ¹	1,03 (0,25)	24,19	1,40 (0,49)	35,1 2	1,67 (0,75)	45,07	1,39 (0,41)	29,4 4
AUC_{final} (h•ng/ml)	9,04 (3,53)	39,01	12,17 (4,28)	35,1 9	12,98 (5,59)	43,04	11,82 (4,54)	38,3 7
AUC_{0-24} (h•ng/ml)	7,75 (2,52)	32,48	10,43 (3,00)	28,7 4	11,38 (4,30)	37,78	10,18 (3,20)	31,4 4
AUC_{inf} (h•ng/ml)	10,30 (3,84)	37,29	13,68 (4,55)	33,2 4	14,44 (5,39)	37,33	13,11 (4,77)	36,4 0
% AUC_{extrap}	12,15 (8,31)	68,40	11,53 (6,84)	59,3 3	11,72 (6,91)	58,96	10,31 (4,49)	43,4 9
λ_z (h ⁻¹)	0,05 (0,02)	37,83	0,05 (0,02)	31,1 0	0,05 (0,01)	21,18	0,06 (0,02)	26,9 8
$t_{1/2}$ (h)	15,33 (6,85)	44,67	15,12 (5,09)	33,6 6	14,28 (2,75)	19,23	13,33 (4,14)	31,0 4
TMP	15,92 (6,17)	38,73	15,73 (4,19)	26,6 3	14,45 (3,12)	21,61	14,31 (4,45)	31,0 9

1. Diferencias medias de las formulaciones de fentanilo BEMA y OTFC significativamente diferentes por ANOVA, $p = 0,0304$.

Las abreviaturas usadas en el presente documento son las siguientes: $C_{inicial}$ es la primera concentración de fármaco en plasma cuantificable determinada directamente a partir de los datos de concentración-tiempo individuales; $t_{inicial}$ es el tiempo hasta la primera concentración cuantificable; $C_{máx}$ es la concentración máxima de fármaco en plasma determinada directamente a partir de los datos de concentración-tiempo individuales; $t_{máx}$ es el tiempo hasta que se alcanza la concentración máxima; λ_z es la constante de velocidad de eliminación observada; $t_{1/2}$ es la semivida de eliminación terminal observada, calculada como $\ln(2)/\lambda_z$; AUC_{0-24} es el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el punto de tiempo cero hasta las 24 horas después de la dosis; calculada usando la regla trapezoidal lineal y extrapolada usando la constante de velocidad de eliminación si no se observaron datos cuantificables a lo largo de 24 horas; la AUC_{final} es el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el punto de tiempo cero hasta el punto de tiempo de la última concentración cuantificable; calculada usando la regla trapezoidal lineal; AUC_{inf} es el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el punto de tiempo cero extrapolada hasta el infinito, calculada como $AUC_{final} + C_{final}/\lambda_z$; AUC_{extrap} (%) es el porcentaje de AUC_{inf} basado en la extrapolación; TMP es el tiempo medio de permanencia, calculado como $AUMC_{inf}/AUC_{inf}$, donde $AUMC_{inf}$ es el área bajo la curva del primer momento (concentración-tiempo en función del tiempo), calculada usando la regla trapezoidal lineal desde el punto de tiempo cero hasta t_{final} ($AUMC_{final}$) y extrapolada hasta el infinito. Cabe señalar que, dado que se observaron datos cuantificables en las muestras previas a la dosis para algunos sujetos, la $C_{inicial}$ se redefine como la primera concentración cuantificable por encima de la concentración previa a la dosis que se fijó en cero en el cálculo de las concentraciones medias de fentanilo.

La Figura 1 ilustra la concentración de fentanilo en plasma de 0 a 48 horas después de la dosis para la dosis de OTFC y las dosis proporcionadas por los tres dispositivos ilustrativos de la presente divulgación. El dispositivo a un pH 7,25 proporcionó las concentraciones pico más altas de fentanilo de los tres dispositivos de la presente divulgación usados en el presente estudio. En general, el OTFC proporcionó concentraciones de fentanilo inferiores para la mayoría de los puntos de tiempo en comparación con los dispositivos de la presente divulgación. El dispositivo a pH 6 y el dispositivo a pH 8,5 produjeron perfiles de concentración-tiempo muy similares, con valores de $C_{máx}$ de 1,40 ng/ml y 1,39 ng/ml, respectivamente. Estos valores se encuentran a medio camino entre los valores máximos de fentanilo en plasma de 1,03 ng/ml para el OTFC y 1,67 ng/ml para el dispositivo a pH 7,25. Tras

aproximadamente 6 horas después de la dosis, los perfiles de concentración-tiempo de fentanilo para los tres dispositivos de la presente divulgación eran similares. Las diferencias en los valores de $C_{m\acute{a}x}$ de fentanilo fueron estadísticamente significativas al comparar todos los dispositivos de la presente divulgación con el OTFC ($p = 0,0304$), y para las comparaciones por pares del dispositivo a pH 7,25 con el OTFC ($p < 0,05$).

En general, se observaron concentraciones de fentanilo cuantificables antes después de la administración de uno de los tres dispositivos ilustrativos de la presente divulgación ($t_{inicial}$ medio de 8 a 13 minutos) en comparación con el OTFC ($t_{inicial}$ medio de 14 minutos). El dispositivo a un pH 7,25 proporcionó el menor $t_{m\acute{a}x}$ medio (1,61 horas) y la $C_{m\acute{a}x}$ más alta (media de 1,67 ng/ml). Como se muestra en la Figura 2, la absorción de fentanilo desde un dispositivo a pH 7,25 fue más rápida durante la primera hora después de la dosis que desde el OTFC, con concentraciones medias en plasma a los 30 minutos de 0,9 ng/ml para el dispositivo a pH 7,25 y de 0,5 mg/ml para el OTFC.

Los dispositivos de administración de la presente divulgación proporcionaron, en general, una mayor exposición al fentanilo, basándose en la AUC_{0-24} en comparación con el OTFC. Las exposiciones al fentanilo medidas según los valores de AUC_{0-24} fueron similares en todos los grupos tratados con uno de los dispositivos de la presente divulgación, lo que sugiere que entran cantidades comparables de fentanilo en la circulación sistémica desde cada uno de los dispositivos. Sin embargo, el dispositivo a pH 7,25 demostró una concentración máxima de fentanilo en plasma aproximadamente un 19 % superior.

En general, se observaron concentraciones de fentanilo antes que crecieron más rápidamente tras la administración de un dispositivo de la presente divulgación en comparación con el OTFC. Las concentraciones medias de fentanilo en plasma a los 30 y 60 minutos observadas con el uso del dispositivo a pH 7,25 fueron 1,8 y 1,7 veces superiores que con el OTFC, respectivamente. Del mismo modo, la concentración máxima de fentanilo en plasma fue un 60 % superior usando un dispositivo de la presente divulgación (media de 1,67 ng/ml) en comparación con el uso del OTFC (media de 1,03 ng/ml). La $C_{m\acute{a}x}$ para el OTFC identificado en este estudio es casi idéntica al valor de $C_{m\acute{a}x}$ de 1,1 ng/ml publicado por Lee y colaboradores, tanto con una sola gragea de 800 μ g, como con dos grageas de 400 μ g. Lee, M., *et al.*, *J Pain Symptom Manage.*, 2003; 26: 743-747. En general, la exposición al fentanilo para las formulaciones de fentanilo de la presente divulgación fue mayor que para el OTFC. Las estimaciones medias de AUC_{final} y AUC_{inf} fueron ligeramente superiores, pero se observaron las mismas tendencias generales. Esto indica que la captación transmucosa se mejoró significativamente en los dispositivos de la presente divulgación en comparación con el OTFC.

Los valores medios de $t_{1/2}$ y los valores de TMP fueron similares para todos los grupos de tratamiento, y los valores en ambos casos siguieron la misma tendencia. Además, dado que el TMP después de la administración extravascular depende de las velocidades de absorción y de eliminación, los valores de TMP sugieren que el fentanilo se absorbe más rápidamente desde un dispositivo de administración de la presente divulgación, en particular, desde el dispositivo a pH 7,25 y el dispositivo a pH 8,5. Esta observación coincide con el $t_{m\acute{a}x}$ para los dispositivos de administración de la presente divulgación en relación con el OTFC.

Los acontecimientos adversos fueron similares en todos los grupos de tratamiento y se confundieron con la administración conjunta de naltrexona con cada tratamiento del estudio. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron la sedación y los mareos. Un sujeto experimentó irritación de la mucosa oral con el OTFC. Ningún sujeto experimentó irritación de la mucosa con ninguno de los tres dispositivos ilustrativos de la presente divulgación. Todos los acontecimientos adversos informados fueron de naturaleza leve o moderada.

Como se ha demostrado anteriormente, los dispositivos de administración de la presente divulgación proporcionan concentraciones de fentanilo en plasma significativamente superiores a las del OTFC. El dispositivo de administración a pH 7,25 resultó proporcionar una mayor captación, que se cree que es atribuible a un equilibrio favorable entre la solubilidad del fármaco y la ionización. Estudios similares han demostrado que los dispositivos de administración de la presente divulgación proporcionan una biodisponibilidad absoluta del aproximadamente 70,5 %, y la absorción bucal fue del aproximadamente 51 % (estimada restando la AUC_{inf} tras una dosis oral de fentanilo a la AUC_{inf} tras la aplicación del fentanilo BEMA en la mucosa bucal, dividido entre la AUC_{inf} de fentanilo BEMA de un solo disco y multiplicando por 100).

Ejemplo 3: Preparación de los dispositivos de acuerdo con la presente invención

Los dispositivos que contenían buprenorfina también se produjeron usando el mismo método que se describe en el Ejemplo de referencia 1, excepto que se añadió buprenorfina al medio de difusión polimérico mucoadhesivo en lugar del citrato de fentanilo.

Ejemplo 4: Estudio de captación de buprenorfina en seres humanos para los dispositivos de administración de la presente invención

También se realizó un estudio similar al descrito en el Ejemplo de referencia 2 con buprenorfina en los dispositivos ilustrativos de la presente invención (a pH 6 y 7,25), suboxone sublingual y Buprenex intramuscular. Los resultados de dicho estudio se resumen en el gráfico de la Figura 3. Como se demuestra en la Tabla 4, los dispositivos de

administración de la presente invención a pH de 6 resultaron proporcionar una mayor captación, que se cree que es atribuible a un equilibrio favorable entre la solubilidad del fármaco y la ionización.

Tabla 4: Datos farmacocinéticos para la buprenorfina

pH	6	7,25
t _{inicial} (h)	0,75	0,75
C _{inicial} (ng/ml)	0,0521	0,0845
t _{máx} (h)	3	3
C _{máx} (ng/ml) ¹	1,05	0,86

5 EQUIVALENTES

10 Numerosas modificaciones y realizaciones alternativas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia en vista de la descripción anterior. Por consiguiente, la presente descripción solo ha de interpretarse como ilustrativa, y tiene el fin de enseñar a los expertos en la materia el mejor modo de llevar a cabo la presente invención. Los detalles de la estructura pueden variar esencialmente sin apartarse del espíritu de la invención, y se reserva el uso exclusivo de todas las modificaciones que entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Se pretende que la presente invención solo esté limitada en la medida requerida por las reivindicaciones adjuntas y las normas legislativas aplicables.

15 Toda la literatura y material similar citados en la presente solicitud, incluyendo patentes, solicitudes de patentes, artículos, libros, tratados, tesis y páginas Web, independientemente del formato de dicha literatura y dichos materiales similares, se incorpora expresamente por referencia en su totalidad. En el caso de que uno o más de la literatura y de los materiales similares incorporados difiera de o contradiga la presente solicitud, incluyendo los
20 términos definidos, el uso de términos, las técnicas descritas, o similares, prevalece la presente solicitud.

Los títulos de los apartados usados en el presente documento solo tienen el fin de organizar y, de ningún modo, deben interpretarse como limitantes de la materia objeto que se describe.

25 Si bien las presentes invenciones se han descrito en relación con diversas realizaciones y ejemplos, no se pretende que las presentes enseñanzas se limiten a dichas realizaciones o ejemplos. Por el contrario, las presentes invenciones engloban diversas alternativas, modificaciones y equivalentes, como será apreciado por los expertos en la materia.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración de fármacos bioerosionable para su uso en medicina, que es adecuado para su uso en un método de aumento de la administración transmucosa de buprenorfina a un sujeto mediante la administración transmucosa directa de buprenorfina a un sujeto, comprendiendo dicho dispositivo:
- 5 buprenorfina dispuesta en un medio de difusión polimérico mucoadhesivo, en el que el medio de difusión polimérico mucoadhesivo es un medio tamponado que tiene un pH de entre 4 y 6,5; y un medio de barrera dispuesto con respecto al medio de difusión polimérico mucoadhesivo de manera que se crea un gradiente unidireccional tras la aplicación en la superficie de la mucosa;
- 10 y en el que la buprenorfina se administra en una superficie de la mucosa oral del sujeto en dicho método.
2. Un dispositivo de administración de fármacos mucoadhesivo adecuado para la administración transmucosa directa de una cantidad eficaz de buprenorfina a un sujeto, comprendiendo el dispositivo:
- 15 buprenorfina dispuesta en un medio de difusión polimérico mucoadhesivo, en el que el medio de difusión polimérico mucoadhesivo es un medio tamponado que tiene un pH de entre 4 y 6,5; y un medio de barrera dispuesto con respecto al medio de difusión polimérico mucoadhesivo de manera que se crea un gradiente unidireccional tras la aplicación en la superficie de una mucosa.
- 20 3. El dispositivo de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el pH del medio de difusión polimérico mucoadhesivo es de 4,5.
4. El dispositivo de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el pH del medio de difusión polimérico mucoadhesivo es de 5.
- 25 5. El dispositivo de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el sistema de tamponamiento del pH comprende ácido cítrico, benzoato de sodio o combinaciones de los mismos.
- 30 6. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que un nivel eficaz de la buprenorfina se mantiene durante al menos 4 horas.
7. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el dispositivo comprende además un antagonista opiode.
- 35 8. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que el antagonista es naloxona.

Figura 1. Gráficos de concentración media de fentanilo-tiempo para tres dispositivos ilustrativos de la invención y para el OTFC

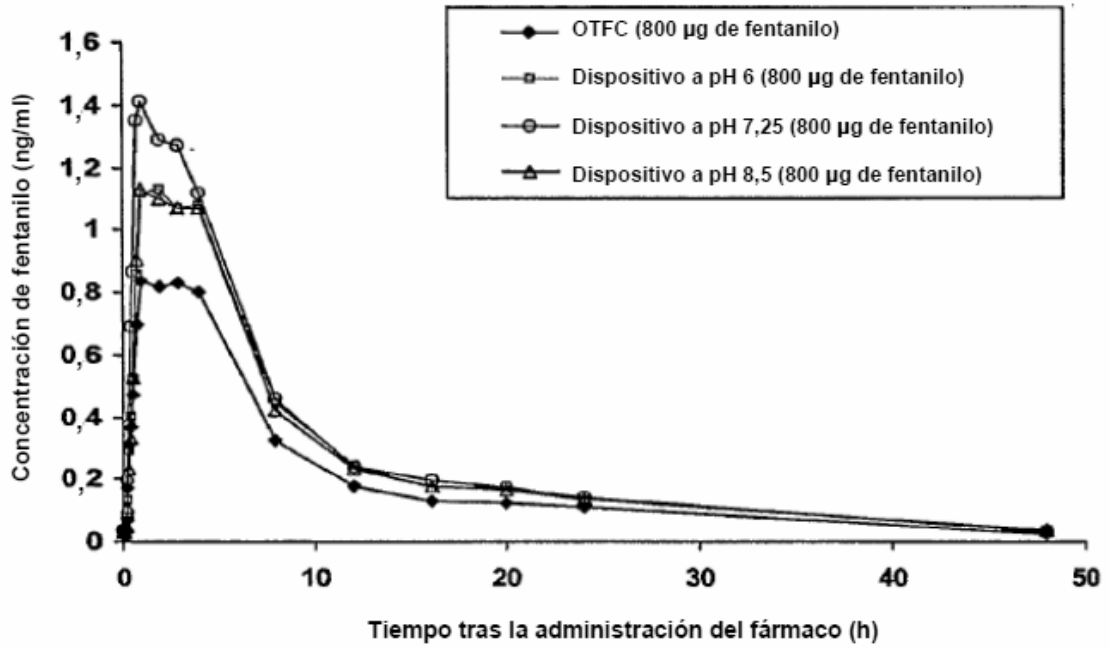


Figura 2. Concentración media de fentanilo (DE) frente al tiempo en comparación con un dispositivo ilustrativo de acuerdo con la presente invención y con el OTFC

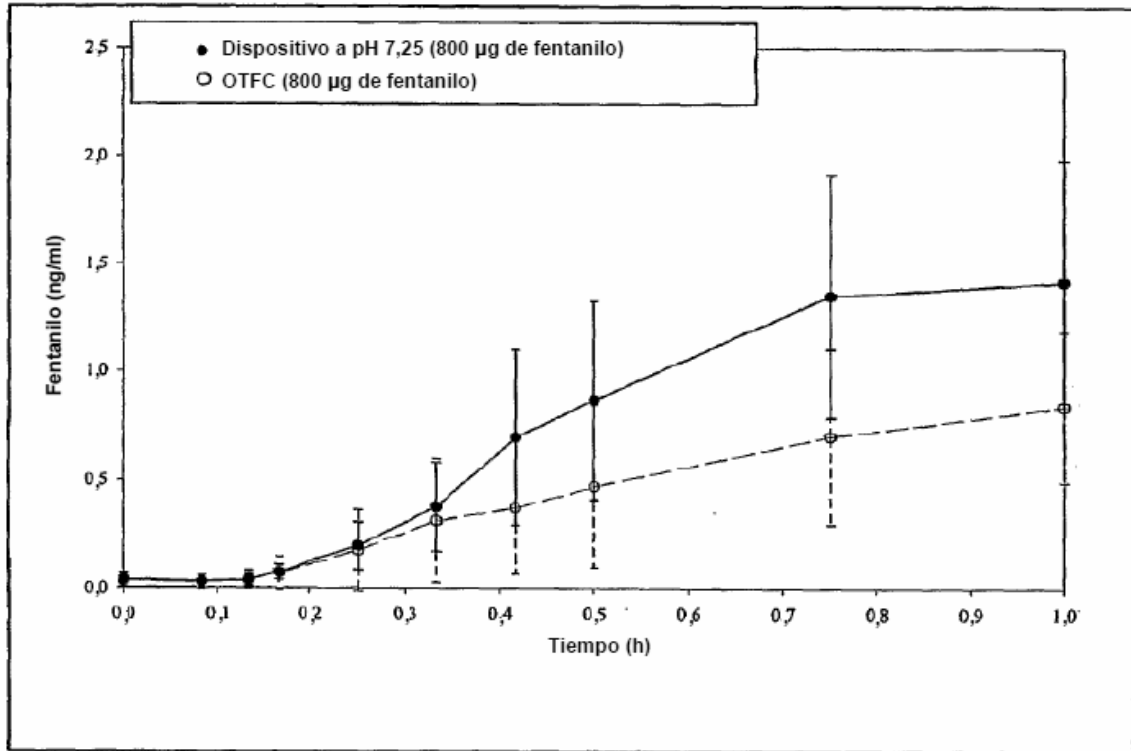


Figura 3. Concentración media de buprenorfina (DE) frente al tiempo en comparación con un dispositivo ilustrativo de acuerdo con la presente invención y la administración de buprenorfina convencional

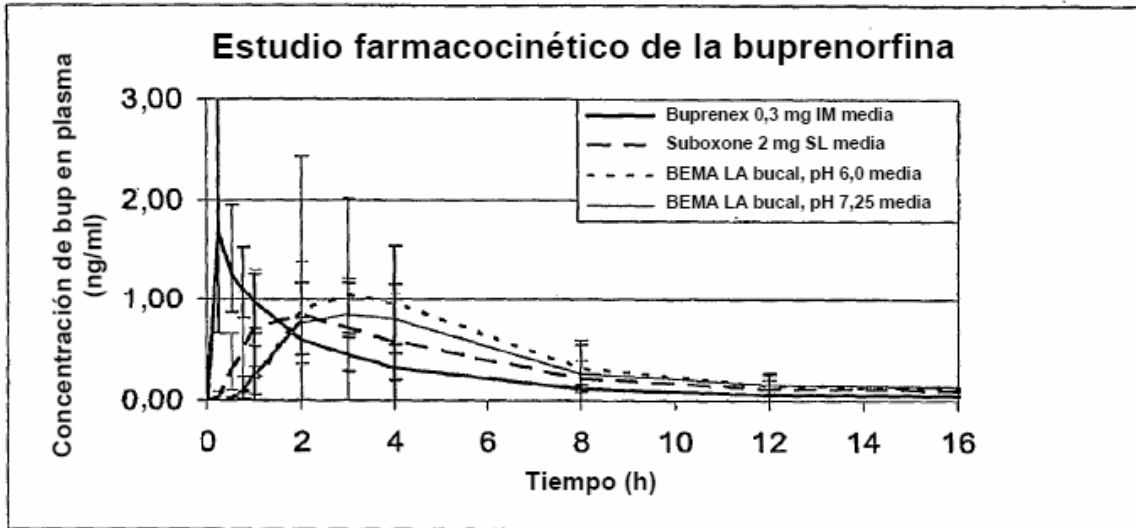


Figura 4: Realizaciones ilustrativas de la presente invención

Figura 4A

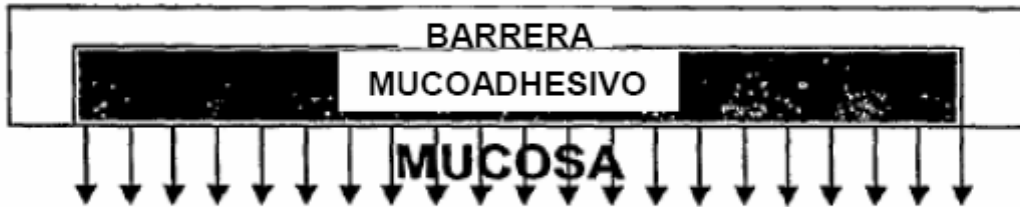


Figura 4B

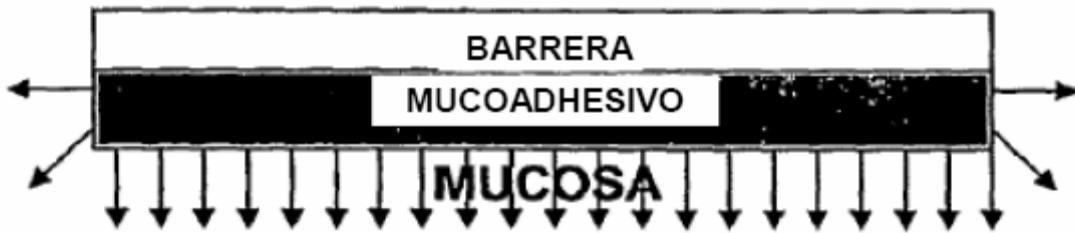


Figura 4C

