

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 757**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2013 PCT/GB2013/051131**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013 WO13164620**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2013 E 13727314 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2849730**

54 Título: **Nueva composición de alfentanilo para el tratamiento del dolor agudo**

30 Prioridad:

**02.05.2012 GB 201207701**  
**23.11.2012 GB 201221130**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.06.2017**

73 Titular/es:

**OREXO AB (100.0%)**  
**Box 303**  
**751 05 Uppsala, SE**

72 Inventor/es:

**PETTERSSON, ANDERS;**  
**SCHWAN, EMIL y**  
**JOHANSSON, BARBRO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 614 757 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

Nueva composición de alfentanilo para el tratamiento del dolor agudo

La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden alfentanilo que son útiles en el tratamiento del dolor, particularmente del dolor agudo, el dolor a corto plazo asociado a procedimientos quirúrgicos, de diagnóstico y/o relacionados con la atención, y pueden administrarse por vía transmucosa y en particular por vía sublingual.

Los opioides se usan ampliamente en medicina como analgésicos. De hecho, en la actualidad se ha aceptado que, en el alivio del dolor moderado a grave, no existen agentes terapéuticos más eficaces.

Los analgésicos agonistas de opioides se usan para tratar el dolor por cáncer crónico de moderado a grave, a menudo en combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como el dolor agudo (es decir, durante la recuperación de la cirugía y del dolor irruptivo). Además, su uso está aumentando en la gestión del dolor no maligno crónico.

Adicionalmente, los procedimientos quirúrgicos y/o de diagnóstico invasivos a menudo dan lugar a dolor de corta duración aunque intenso, que es deseable controlar si es posible. Los procedimientos diagnósticos dolorosos invasivos tales como las biopsias de tejidos blandos se realizan con frecuencia, particularmente en personas de edad avanzada. Los procedimientos terapéuticos dolorosos tales como manipulaciones ortopédicas, reposiciones de fracturas, cirugía menor e intervenciones endoarteriales invasivas son acontecimientos frecuentes en el ámbito hospitalario. Adicionalmente, los procedimientos de atención de rutina, tales como vendajes de heridas, exploraciones a pie de cama, giros, transporte, movilización y diversos procedimientos de imagen son otros ejemplos en los que se informa frecuentemente el dolor moderado a grave de corta duración.

Tal dolor es evidentemente un problema en sí mismo. Si es particularmente intenso, tal dolor, incluso si es de muy corta duración, puede provocar estrés/traumas indeseables en los pacientes. Adicionalmente, el miedo/anticipación de tal dolor puede por sí mismo dar lugar a estrés/ansiedad en algunos pacientes con necesidad de procedimientos quirúrgicos y/o de diagnóstico, y en algunos casos puede incluso resultar en el incumplimiento (es decir no dándose consentimiento para el procedimiento). Existe un problema en particular en aquellos pacientes con una baja tolerancia al dolor, tales como los niños.

Además, para muchos de los procedimientos anteriormente mencionados, la calidad de la intervención puede depender de la gestión eficaz del dolor.

De esta manera existe una necesidad clínica actualmente insatisfecha de un producto útil y fiable, de acción corta que sea de utilidad para la prevención del dolor moderado a grave, aunque de corta duración, que se asocia a procedimientos dolorosos quirúrgicos, diagnósticos y/o relacionados con la atención.

En la actualidad, pueden darse a los pacientes analgésicos de acción corta y/o anestésicos locales antes de tales procedimientos, pero estos tratamientos son a menudo altamente inconvenientes. Además del hecho de que tales anestésicos se administran típicamente por inyección (lo que puede llevar a problemas similares a aquellos identificados anteriormente), pueden ser necesarias varias horas para que se elimine el fármaco local o sistémico. Además, las alternativas de tratamiento no parenterales actuales presentan largos tiempos de inicio y duraciones de la acción mucho más allá de la necesidad real, dando como resultado efectos secundarios innecesarios.

Las solicitudes de patente internacional WO 00/16751, WO 2004/067004, WO 2006/103418 y WO 2008/068471 divulgan todas ellas sistemas de transporte de fármacos para el tratamiento del dolor existente mediante administración sublingual, aplicando el principio de la mezcla interactiva, en el que el principio activo en forma de micropartículas se adhiere a las superficies de partículas de vehículo más grandes en presencia de un agente estimulante bioadhesivo y/o mucoadhesivo.

Los documentos de la técnica anterior, incluyendo las solicitudes de patente internacional WO 03/005944, WO 02/067903, WO 2007/141328, WO 2010/132605, WO 01/30288 y la solicitud de patente de EE.UU. 2009/0263476 A1 emplean agentes modificadores del pH para promover la disolución y/o la absorción de principios activos.

La solicitud de patente europea EP 2114383, las solicitudes de patentes de EE.UU. US 2008/0268023, US 2009/0048237 y US 2011/0091544 y las solicitudes de patentes internacionales WO 2007/081949 y WO 2008/085765 por otro lado, se refieren a formulaciones que comprenden (específicamente indicado) mezclas no ordenadas de opioides, por ejemplo sulfentanilo, bioadhesivo y ácido esteárico, que forman un hidrogel en uso (liberación sublingual). <Página 2a> La solicitud de patente internacional WO 2010/059504 se refiere a una formulación de sulfentanilo que comprende secuestrantes de oxígeno en el envase para minimizar la degradación. En dicho documento se indica que el uso de antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), en formulaciones sólidas de sulfentanilo no detiene la degradación del API.

Las pastillas disolubles, en las que el fármaco está embebido en una matriz, se divulgan en la solicitud de patente de EE.UU. US 2002/0160043 y en la solicitud de patente internacional WO 91/03237. La solicitud de patente

internacional WO 2008/106689 y la solicitud de patente de EE.UU. US 2009/0011030 divulgan polvos para inhalación, pero también hacen referencia cruzada a la piruleta de fentanilo Actiq®.

En la solicitud de patente internacional WO 2006/097361 y en la solicitud de patente de EE.UU. 2010/0233257 se divulgan comprimidos en capas. En el documento WO 2006/097361, se fabrica un único núcleo compactado con manitol y celulosa microcristalina (y opcionalmente otros excipientes). Este núcleo se recubre después con el principio activo (tal como un opioide) en una solución o suspensión. En esta fase puede añadirse un componente modificador del pH. También se divulgan en el documento US 2010/0233257 formulaciones recubiertas por pulverización. Las mezclas interactivas comprimibles ni se mencionan ni se sugieren en ninguno de estos documentos.

Se ha estudiado el transporte dependiente de pH de fármacos catiónicos (véase por ejemplo Palm y col, J. Pharmacol. Exp. Ther., 291, 435 (1999) y Wang y col, Eur. J. Pharm. Sci., 39, 272 (2010)). La solicitud de patente de EE.UU. 2007/0104763 divulga una pastilla para el transporte intraoral que comprende fentanilo micronizado dispersado en una matriz que comprende dextrosa. La solicitud de patente de EE.UU. 2009/0263476 se refiere a comprimidos bucales que contienen opioides (por ejemplo, fentanilo) en los que se emplea una carga, que es un óxido o hidróxido de metal alcalino para mejorar la absorción transmucosa del fármaco. Se indica que el uso de, por ejemplo, óxido de magnesio e hidróxido de magnesio para dar un pH más alto potencia la absorción sin dar lugar a la inestabilidad del fármaco exhibida con otras bases.

La estabilización de fármacos a la degradación oxidativa se analiza de forma general en el artículo de revisión de Waterman y col, Pharmaceutical Development and Technology, 7, 1 (2002). La solicitud de patente de EE.UU. 2011/0150989 también divulga gránulos estabilizados específicos que contienen morfina. Las formulaciones que contienen opioides efervescentes se divulgan entre otras en las solicitudes de patentes de EE.UU. 2005/0142197, 2005/0142198, 2007/0036853 y 2011/0071181.

La solicitud de patente internacional WO 99/24023 divulga un comprimido sublingual que comprende un opioide, tal como morfina, manitol y ácido cítrico (además de citrato sódico).

Actualmente no hay formulaciones de dosificación oral en estado sólido orales disponibles en el mercado que comprendan el analgésico opioide alfentanilo. En su lugar se administra por vía intravenosa como una solución acuosa estéril, apirógena, sin conservantes en una concentración de 500 µg de base de alfentanilo por ml. La solución contiene (como el único excipiente) cloruro sódico para la isotonicidad. Que sepa el solicitante, no se han notificado problemas de estabilidad a corto o a largo plazo para soluciones inyectables de alfentanilo.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que, cuando se intenta formular alfentanilo en una formulación de comprimido en estado sólido, se produce una notable inestabilidad. Esta inestabilidad se resuelve inesperadamente mediante la adición de una pequeña cantidad de un ácido débil, tal como ácido cítrico, con la condición de que el ácido se presente en mezcla íntima con el API.

Además, los presentes inventores también han descubierto que una base débil, tal como un fosfato sódico, también puede añadirse a dichas formulaciones para mejorar la absorción e, incluso más sorprendentemente, que:

- (a) la presencia de la base débil no tiene, como se esperaba, un efecto perjudicial sobre la estabilidad del alfentanilo en tales formulaciones; y
- (b) la absorción mejorada proporcionada por la presencia de la base débil no se anula ni cancela, como se esperaba, por la presencia del ácido débil en tales formulaciones.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica adecuada para la administración sublingual que comprende una mezcla que comprende:

- (a) micropartículas de alfentanilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyas micropartículas se presentan en las superficies de partículas vehículo más grandes;
- (b) una base débil soluble en agua, tal como un fosfato; y
- (c) un compuesto que es un ácido débil, cuyo ácido se presenta en mezcla íntima con las micropartículas de alfentanilo o la sal del mismo.

Tales composiciones se denominan en lo sucesivo en el presente documento "las composiciones de la presente invención".

El alfentanilo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se presentan en las composiciones de la presente invención en forma de micropartículas. Las micropartículas poseen preferentemente un diámetro medio en base al peso, un diámetro medio en base al número y/o un diámetro medio en base al volumen de entre aproximadamente 0,5 µm y aproximadamente 30 µm, por ejemplo aproximadamente 15 µm, tal como entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 10 µm. Como se usa en el presente documento, el experto en la materia entenderá que la expresión "diámetro medio en base al peso" incluye que el tamaño medio de partícula se caracteriza y define a partir de una distribución del tamaño de la partícula en peso, es decir una distribución en la que la fracción existente (cantidad relativa) en cada clase de tamaño se define como la fracción en peso, obtenida mediante, por ejemplo,

tamizado (por ejemplo, tamizado en húmedo). Como se usa en el presente documento, el experto en la materia entenderá que la expresión "diámetro medio en base al número" incluye que el tamaño medio de la partícula se caracteriza y define a partir de una distribución del tamaño de la partícula en número, es decir una distribución en la que la fracción existente (cantidad relativa) en cada clase de tamaño se define como la fracción en número, obtenida mediante, por ejemplo, microscopio. Como se usa en el presente documento, el experto en la materia entenderá que la expresión "diámetro medio en base al volumen" incluye que el tamaño medio de la partícula se caracteriza y define a partir de una distribución del tamaño de la partícula en volumen, es decir una distribución en la que la fracción existente (cantidad relativa) en cada clase de tamaño se define como la fracción en volumen, obtenida mediante, por ejemplo, difracción láser.

Las micropartículas de principio activo pueden prepararse mediante técnicas de micronización convencionales, tales como trituración, molienda en chorro, molienda en seco, molienda en húmedo, precipitación, etc. Un procedimiento de elutriación en aire puede usarse posteriormente para preparar fracciones de tamaños específicos, si se requiere.

Las sales preferidas de alfentanilo incluyen sales de clorhidrato.

Los materiales de ácido débil que pueden mencionarse incluyen aquellos que, cuando se disuelven en agua y/o saliva, permiten la provisión (en el sitio de administración de las composiciones de la presente invención) de un pH de entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 6,5. Para el fin de la presente invención, el término incluye sustancias que son seguras para usar en mamíferos e incluye ácidos débiles, derivados de ácidos débiles y otras sustancias químicas que se convierten en ácidos débiles *in vivo* (por ejemplo, precursores que se convierten en ácidos *in vivo*, por ejemplo, activándose secuencialmente de acuerdo con las propiedades del ambiente local). Los pKa típicos de los ácidos débiles están en el intervalo de entre aproximadamente -1,5 (por ejemplo, aproximadamente -1,74) y aproximadamente 16 (por ejemplo, aproximadamente 15,74) (por ejemplo, véase Vollhardt, Organic Chemistry (1987). Un intervalo preferido está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10. Más preferentemente, el material de ácido débil comprende un ácido débil que es seguro para consumo humano, por ejemplo un ácido alimentario, tal como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido succínico, ácido láctico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, cloruro amónico o una combinación de los mismos. Los ácidos preferidos incluyen ácido tartárico y, en particular, ácido cítrico.

También son útiles en lugar de (y/o además de) los ácidos débiles los agentes quelantes o secuestrantes. El término agente "quelante" o "secuestrante" puede definirse como cualquier ligando que es capaz de coordinarse con un metal a través de al menos dos interacciones. Los ejemplos de tales agentes incluyen ácido adípico, ácido succínico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico y sales de cualquiera de estos o, más preferentemente, hidroxipropilbetadex, o ácido acético, ácido pentético, ácido glutámico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido edético, ácido málico, o sales de cualquiera de estos, incluyendo acetato cálcico, edetato disódico y, particularmente, citrato sódico.

Por tanto, las composiciones de la presente invención pueden comprender como alternativa:

(a) micropartículas de alfentanilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyas micropartículas se presentan en las superficies de partículas de vehículo más grandes;  
 (b) una base débil soluble en agua, tal como un fosfato; y  
 (c) un compuesto que es un agente secuestrante, cuyo agente se presenta en mezcla íntima con las micropartículas de alfentanilo o la sal del mismo.

En tales casos, todas las características preferidas de la presente invención como se describe en este documento para, y todas las declaraciones y/o referencias que se hacen con respecto a, materiales de ácido débil pueden aplicarse igualmente a los agentes secuestrantes.

Para proporcionar composiciones de la presente invención, las micropartículas de alfentanilo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se presentan en mezcla íntima con partículas de material de ácido débil. Por "mezcla íntima" los presentes inventores quieren decir que tiene lugar alguna forma de etapa de mezcla (mezcla sencilla, granulación u otra) entre las micropartículas de alfentanilo/sal y las partículas del material de ácido débil, haciendo que entren en contacto íntimo entre sí. A este respecto, tal como se usa en el presente documento, las expresiones "mezcla íntima" y "contacto íntimo" pueden emplearse indistintamente.

Las composiciones de la presente invención se presentan en forma de una mezcla que comprende partículas de vehículo sobre las superficies de las cuales se presentan (por ejemplo, adheridas) las micropartículas de alfentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal mezcla puede denominarse una mezcla interactiva.

Las partículas de vehículo en mezclas interactivas pueden comprender sustancias farmacéuticamente aceptables que son hidrosolubles, tales como hidratos de carbono, por ejemplo azúcares, tales como lactosa y alcoholes de azúcar, tales como manitol, sorbitol y xilitol; o sales inorgánicas farmacéuticamente aceptables, tales como cloruro sódico. Como alternativa, las partículas vehículo pueden comprender sustancias farmacéuticamente aceptables que son insolubles o poco solubles en agua, tales como anhídrido de fosfato dicálcico, fosfato dicálcico dihidrato, fosfato tricálcico, carbonato cálcico y sulfato de bario; almidón y almidón pregelatinizado, materiales bioadhesivos y mucoadhesivos, tales como polivinilpirrolidona reticulada y croscarmelosa sódica; y otros polímeros, tales como

celulosa microcristalina, celulosa; o mezclas de los mismos.

5 Por "soluble en agua" los presentes inventores incluyen que el material tiene una solubilidad en agua que es mayor de 33,3 mg/ml a presión atmosférica (por ejemplo, 100 kPa) y a temperatura ambiente (por ejemplo, 21 °C). Por otro lado, la expresión "escasamente soluble o insoluble en agua" incluye materiales que tienen una solubilidad en agua que es inferior a 33,3 mg/ml en las mismas condiciones. Los materiales de partículas de vehículo preferidos incluyen hidratos de carbono, incluyendo alcoholes de azúcar, tales como sorbitol, xilitol y particularmente, manitol.

Para proporcionar una mezcla/contacto íntimos de las micropartículas de alfentanilo o sal del mismo y las partículas del material de ácido débil, este último puede presentarse, por ejemplo:

10 (i) dentro de (es decir, como al menos parte de) dichas partículas de vehículo, de manera que dichas partículas de vehículo comprendan o consistan en dicho material de ácido débil, por ejemplo, las partículas de vehículo pueden comprender un compuesto de material de ácido débil y otro material de partícula de vehículo; y/o  
(ii) sobre las superficies de las partículas vehículo, junto con las micropartículas de alfentanilo o una sal del mismo (por ejemplo, como parte de una mezcla interactiva).

15 Con respecto a esto, puede emplearse cualquier técnica que implique forzar juntos materiales de ácido débil y partículas vehículo que llevan micropartículas de alfentanilo o la sal del mismo, por ejemplo una técnica de compactación, tal como la compresión y/o granulación.

20 Aunque el material de ácido débil también puede presentarse entre tales partículas de vehículo que llevan el alfentanilo/sal, los presentes inventores han descubierto que es importante que al menos algo (por ejemplo, aproximadamente el 10 %, tal como aproximadamente el 20 %, por ejemplo aproximadamente el 30 %, incluyendo aproximadamente el 40 %, tal como aproximadamente el 50 %) del material de ácido débil que se incluye en una composición de la presente invención se presenta en mezcla íntima con el alfentanilo/sal, por ejemplo, bien como parte de la mezcla interactiva, de modo que está en contacto con (por ejemplo, adherido a) las superficies de las partículas de vehículo, y/o bien dentro de dichas partículas de vehículo, como se describe en el presente documento. Los presentes inventores han descubierto que, si el material de ácido débil sólo se presenta entre tales partículas de vehículo que llevan el alfentanilo/sal (es decir, dentro del "grueso", junto con la base), en las cantidades mencionadas en el presente documento, sorprendentemente no se observan las ventajas de estabilidad analizadas en el presente documento.

30 Los expertos en la materia entenderán que la frase mezcla "interactiva" incluye la frase mezcla "ordenada" y que indica una mezcla en la que las partículas no aparecen como unidades únicas, como en las mezclas aleatorias, sino en la que partículas más pequeñas (por ejemplo, micropartículas de, por ejemplo, alfentanilo) están unidas a (es decir, adheridas o asociadas a) las superficies de las partículas de vehículo más grandes. Tales mezclas se caracterizan por fuerzas interactivas (por ejemplo fuerzas de van der Waals, fuerzas electrostáticas o de Coulomb y/o puentes de hidrógeno) entre las partículas de vehículo y las asociadas a la superficie (véase, por ejemplo, Staniforth, Powder Technol., 45, 75 (1985)). En mezclas finales y composiciones que comprenden tales mezclas, las fuerzas interactivas tienen que ser lo bastante fuertes como para mantener las partículas adherentes en la superficie del vehículo.

40 Cuando se emplean mezclas interactivas las partículas de vehículo pueden ser de un tamaño (medio en base al peso y/o al volumen o diámetro medio, citado anteriormente) que está entre aproximadamente 30 µm y aproximadamente 1000 µm (por ejemplo, aproximadamente 800 µm, tal como aproximadamente 750 µm), y preferentemente entre aproximadamente 50 µm (tal como aproximadamente 100 µm) y aproximadamente 600 µm (tal como aproximadamente 500 µm o aproximadamente 450 µm), por ejemplo de aproximadamente 400 µm.

Cuando se emplean en forma de partículas en mezcla íntima con alfentanilo o la sal del mismo en las superficies de las partículas de vehículo, los tamaños de partícula adecuados de materiales de ácido débil que pueden emplearse están en los intervalos analizados anteriormente en el presente documento para alfentanilo o la sal del mismo.

45 Las partículas de vehículo que comprenden materiales de ácido débil pueden comprender materiales compuestos por tales materiales con otros materiales de partículas de vehículo y pueden prepararse por compresión directa o granulación (húmeda o seca), por ejemplo como se describe a continuación en el presente documento. En tales casos, los tamaños de partículas adecuados (promedio en peso y/o volumen o diámetro medio, véase anteriormente) de los materiales de ácido débil que pueden emplearse son mayores que los intervalos analizados anteriormente en el presente documento y pueden estar en el intervalo de aproximadamente 30 µm y aproximadamente 400 µm), y preferentemente entre aproximadamente 40 µm (tal como aproximadamente 50 µm) y aproximadamente 200 µm (tal como aproximadamente 150 µm o aproximadamente 100 µm).

55 El experto en la materia apreciará que cuando se usan ácidos débiles que no son sólidos (y, por tanto no son partículas) a o alrededor de la temperatura ambiente y a presión atmosférica, pueden adsorberse a un material vehículo particulado (tal como sílice) con el fin de proporcionar partículas que comprendan el material de ácido débil. Tales pueden emplearse en mezcla íntima con alfentanilo/sal o como parte de un compuesto de vehículo.

Las composiciones de la presente invención comprenden además una base débil, tal como un fosfato soluble en agua. Las bases débiles que pueden mencionarse incluyen además aquellas que, cuando se disuelven en agua y/o saliva, permiten la provisión (en el sitio de administración de las composiciones de la presente invención) de un pH de entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 13,0. Para el fin de la presente invención, el término incluye sustancias que son seguras para usar en mamíferos e incluye bases débiles, derivados de bases débiles y otras sustancias químicas que se convierten en bases débiles *in vivo* (por ejemplo, precursores que se convierten en bases *in vivo*, por ejemplo, activándose secuencialmente de acuerdo con las propiedades del ambiente local). Los pKb típicos de bases débiles están en el intervalo de entre aproximadamente -1,5 y aproximadamente 16. Un intervalo preferido está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10. Más preferentemente, la base débil es segura para el consumo humano, por ejemplo una base de fosfato, una base de carbonato o una base de hidróxido.

La frase "fosfato soluble en agua" se emplea en el contexto de la presente invención para denotar una sal inorgánica que contiene fosfato que es capaz de disolverse en agua y/o saliva para formar una solución. La expresión "soluble en agua" es como se define anteriormente. Las sales de fosfato preferidas incluyen sales fosfato potásico y sódico, por ejemplo fosfato monosódico, más preferentemente fosfato disódico (por ejemplo, fosfato disódico dihidrato) y, particularmente, fosfato trisódico (por ejemplo, fosfato trisódico anhidro). Otras bases, tales como carbonatos (por ejemplo, solubles en agua), tales como carbonato disódico, e hidróxidos, también pueden emplearse en lugar de, o además de, el fosfato. En tales casos, todas las características preferidas de la presente invención como se describe en el presente documento, y todas las declaraciones y/o referencias que se hacen con respecto a, fosfatos solubles en agua, pueden aplicarse igualmente a otras bases débiles, incluyendo carbonatos, tales como carbonato disódico.

Se prefiere que las composiciones de la presente invención no sean efervescentes. Por "no efervescente", los presentes inventores quieren decir que, después de la administración intraoral, los componentes de la composición no son tales que (y/o no están presentes en tales cantidades) que den lugar a la emisión de burbujas de gas:

- (i) perceptible (es decir, el sujeto no siente); o
- (ii) medible (es decir, por instrumentación científica)

dentro de la saliva u otros medios acuosos con un pH en el intervalo entre aproximadamente 4 y aproximadamente 9, tal como aproximadamente 8.

El material de fosfato soluble en agua puede emplearse en forma de estado sólido en las composiciones de la presente invención. No es necesario que el fosfato esté en contacto íntimo con el alfantanilo o el ácido débil o, por ejemplo, parte de una mezcla interactiva. Sorprendentemente, no es necesario que el material de ácido débil esté en contacto con la base de fosfato.

Como se ha mencionado anteriormente, aunque se ha descubierto que el alfantanilo y las sales del mismo son altamente estables en solución, su formulación en formas de dosificación en estado sólido tales como las descritas en el presente documento se ha descubierto de forma inesperada que da lugar a problemas de inestabilidad. Además, la co-formulación de alfantanilo y las sales del mismo junto con fosfatos solubles en agua en estado sólido, da lugar a una mejora adicional de tales problemas de inestabilidad. Este problema se resuelve mediante la co-formulación con el material de ácido débil en la forma descrita en el presente documento.

Los presentes inventores han descubierto que la base débil (por ejemplo, fosfato soluble en agua) puede mejorar la absorción de alfantanilo/sal del mismo a través de la superficie de la mucosa. Además, la estabilidad química del alfantanilo/sal del mismo en una composición de la presente invención puede mejorarse si una pequeña cantidad de ácido débil (por ejemplo, hasta aproximadamente un 1 %, tal como aproximadamente un 0,75 %, tal como aproximadamente un 0,5 %, en peso del peso total de una composición de la presente invención) se emplea como se describe en el presente documento. Cabría esperar que la presencia de un material de ácido débil, tal como ácido cítrico, neutralizara al menos parcialmente el efecto potenciador de la absorción de la base débil, pero, como se presenta en las composiciones de la presente invención, este no es el caso. Incluso más sorprendentemente, la presencia de un exceso de base débil, tal como se presenta en las composiciones de la presente invención, no afecta, como cabría esperar, a la estabilidad de la sal del mismo o alfantanilo.

Por lo tanto, el problema de una observación completamente inesperada de inestabilidad de alfantanilo y sales del mismo en formulaciones en estado sólido se soluciona por sí mismo de un modo contrario a la intuición: cabría esperar que los efectos positivos del ácido (provisión de estabilidad en estado sólido) y la base (provisión de mayor absorción tras la administración) se anularan por sus respectivos efectos negativos (es decir, reducción de la absorción después de la administración debido a la presencia de ácido e inestabilidad de alfantanilo en el estado sólido debido a la presencia de base), pero esto no se observa.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para estabilizar una composición farmacéutica en estado sólido (por ejemplo, un comprimido para administración sublingual) que comprende alfantanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedimiento comprende proporcionar partículas de un ácido débil (tales como ácido cítrico) en mezcla íntima con partículas de alfantanilo o sal del mismo. En tal procedimiento, la composición farmacéutica puede comprender además una base débil (tal como un fosfato soluble en agua). Una base débil semejante puede estar presente en exceso (en peso con respecto

al ácido débil).

Se proporciona además el uso de un ácido débil (tal como ácido cítrico) para estabilizar una composición farmacéutica en estado sólido (por ejemplo, un comprimido para administración sublingual) que comprende alfentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal uso comprende preferentemente proporcionar partículas de dicho ácido débil en mezcla íntima con partículas de alfentanilo o sal del mismo. Preferentemente, la composición farmacéutica puede comprender además una base débil (tal como un fosfato soluble en agua), por ejemplo en exceso (en peso con respecto al ácido débil).

Preferentemente deben emplearse una base débil, tal como fosfato, y un ácido débil para asegurar que, tras la administración de una formulación de la presente invención, el pH que se logra, por ejemplo, por vía sublingual, es débilmente básico, en el intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 9, tal como a aproximadamente 8. Esto dependerá de la naturaleza del fosfato (u otra base débil) que se emplea y las relaciones en peso adecuadas que pueden emplearse pueden ser no inferiores a aproximadamente 1:1 (base, por ejemplo fosfato, respecto al ácido), tal como aproximadamente 2:1, por ejemplo aproximadamente 4:1, tal como aproximadamente 10:1, por ejemplo, no menos de aproximadamente 50:1. Si se emplean fosfato trisódico y ácido cítrico, la relación está preferentemente entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 12:1, tal como aproximadamente 4:1.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende micropartículas de alfentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, partículas de un ácido débil (que están preferentemente en mezcla íntima con las micropartículas de alfentanilo o la sal del mismo) y un fosfato soluble en agua, en la que el ácido y el fosfato se emplean en cantidades relativas caracterizadas en la composición para permitir la provisión (en el sitio de administración) de un pH de entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 9,0 (tal como aproximadamente 8,0), preferentemente junto con el mantenimiento del pH dentro de este intervalo durante un período de tiempo apropiado (por ejemplo, hasta aproximadamente 5 minutos) para facilitar la disolución de las micropartículas de alfentanilo, y/o la absorción del alfentanilo través de la mucosa sublingual en lo sucesivo.

Las cantidades preferidas de fosfato trisódico (si se emplea) para producir un pH en el intervalo anteriormente indicado son de aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 4 %, tal como aproximadamente un 2 % en peso en base al peso total de una composición de la presente invención. Las cantidades preferidas de ácido cítrico (si se usa) son de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 1 %, tal como aproximadamente un 0,75 % en peso en base al peso total de una composición de la presente invención.

Las composiciones de la presente invención también pueden comprender materiales disgregantes y/o superdisgregantes. Tales materiales pueden presentarse, al menos en parte, en forma de partículas sobre las superficies de, y/o entre, las partículas de vehículo.

El disgregante o "agente de disgregación" que puede emplearse puede definirse como cualquier material que es capaz de acelerar hasta un grado medible la disgregación/dispersión de una composición de la presente invención. El disgregante puede de este modo proporcionar un tiempo de disgregación *in vitro* de aproximadamente 30 segundos o menos, medido de acuerdo con, por ejemplo, el procedimiento de ensayo de disgregación convencional de la Farmacopea de Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés) (véase FDA Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets; diciembre de 2008). Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la capacidad del material de hincharse, absorberse y/o deformarse cuando entra en contacto con agua y/o moco (por ejemplo, saliva), causando de este modo que las formulaciones en comprimidos se disgreguen cuando están humedecidas.

Los disgregantes adecuados (como se definen en, por ejemplo, Rowe y col, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª ed. (2009)) incluyen derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), HPC de baja sustitución, metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, goma de celulosa modificada; derivados de almidón tales como almidón moderadamente reticulado, almidón modificado, hidroxipropilalmidón y almidón pregelatinizado; y otros disgregantes tales como alginato cálcico, alginato sódico, ácido alginico, quitosano, docusato sódico, goma guar, silicato de magnesio aluminio, polacrilinpotasio y polivinilpirrolidona. Pueden usarse combinaciones de dos o más disgregantes.

Los disgregantes preferidos incluyen los denominados "superdisgregantes" (como se definen en, por ejemplo, Mohanachandran y col, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 6, 105 (2011)), tales como polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de almidón sódico y croscarmelosa sódica. Pueden usarse combinaciones de dos o más superdisgregantes.

Los disgregantes también pueden combinarse con superdisgregantes en las composiciones de la presente invención.

Los disgregantes y/o superdisgregantes se emplean preferentemente en una cantidad (por ejemplo, total) de entre el 0,5 y el 15 % en peso en base al peso total de una composición. Un intervalo preferido es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5 %, tal como de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 3 % (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 %, tal como aproximadamente el 2 %) en peso.

Si se emplean en forma particulada, las partículas de disgregantes y/o superdisgregantes pueden presentarse con un tamaño de partícula (diámetro medio o promedio en peso y/o en volumen, véase anteriormente) de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  (por ejemplo, aproximadamente 1 y aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ ).

5 Alternativamente, los disgregantes y/o superdisgregantes también pueden estar presentes como un constituyente en excipientes compuestos. Los excipientes compuestos pueden definirse como mezclas de excipientes co-procesados. Los ejemplos de excipientes compuestos que comprenden superdisgregantes son Parateck® ODT, Ludipress® y Prosolv® EASYtab.

10 También pueden estar presentes en composiciones de la presente invención materiales bio/mucoadhesivos. Tales materiales pueden presentarse sobre (por ejemplo, adheridos a) las superficies de partículas de vehículo cuando componentes de composiciones de la presente invención se presentan en forma de mezclas interactivas. Los materiales superdisgregantes mencionados en el presente documento pueden funcionar también como materiales bio/mucoadhesivos.

15 Las composiciones de la presente invención pueden emplearse en el tratamiento y/o la profilaxis del dolor. Las composiciones de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento o la profilaxis del dolor moderado a intenso y/o de corta duración y son por lo tanto particularmente útiles si se administran a un paciente inmediatamente antes de un procedimiento doloroso relacionado con el diagnóstico, la cirugía y/o la atención.

20 Por dolor "moderado a grave" y/o "de corta duración", los presentes inventores quieren decir el dolor que causa un cierto grado de incomodidad y/o distracción en un paciente, pero que es transitorio (es decir, dura menos de aproximadamente una hora, tal como menos de aproximadamente 30 minutos). Cuando tal dolor se asocia a un procedimiento diagnóstico, quirúrgico o relacionado con el cuidado, normalmente durará sólo un corto período de tiempo (por ejemplo, unos pocos segundos o hasta aproximadamente una hora) dependiendo del procedimiento que se realice.

25 El alfentanilo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden emplearse en una cantidad farmacológicamente eficaz, que hace referencia a una cantidad de un principio activo, que es capaz de conferir un efecto terapéutico deseado sobre un paciente tratado, aunque se administre solo o en combinación con otro principio activo. Dicho efecto terapéutico puede ser objeto (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, un sujeto da una indicación o siente un efecto). Típicamente, las mediciones subjetivas de dolor se realizan usando escalas numéricas de clasificación (NRS) y/o escalas analógicas visuales (VAS).

30 Por lo tanto, cantidades farmacológicamente eficaces de alfentanilo (o sal del mismo) apropiadas incluyen aquellas que son capaces de producir, y/o contribuir a la producción del efecto terapéutico deseado, es decir la prevención/supresión de dolor, incluyendo el dolor moderado a grave y/o de corta duración, por ejemplo cuando se administra antes de un procedimiento quirúrgico, de diagnóstico y/o relacionado con la atención.

35 Las cantidades de alfentanilo/sal que pueden emplearse en las composiciones de la presente invención pueden de esta manera determinarse por el experto en la materia, en relación con lo que será más adecuado para un paciente individual. Esto es probable que varíe con la vía de administración, el tipo y la gravedad de la afección que se va a tratar, así como la edad, el peso, el sexo, la función renal, la función hepática y la respuesta del paciente concreto que va a tratarse.

40 La cantidad total de alfentanilo/sal del mismo que puede usarse en una composición de la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,1 %, tal como aproximadamente el 0,5 %, a aproximadamente el 5 %, tal como aproximadamente el 2 %, en peso en base al peso total de la composición. La cantidad de este principio activo también puede expresarse como la cantidad en una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, un comprimido). En tal caso, la cantidad de alfentanilo/sal que puede estar presente puede ser suficiente para proporcionar una dosis por forma de dosificación unitaria que esté en el intervalo de entre aproximadamente 30  $\mu\text{g}$ , incluyendo aproximadamente 75  $\mu\text{g}$  y aproximadamente 3  $\mu\text{g}$  (por ejemplo aproximadamente 2,5 mg). Un intervalo preferido está entre aproximadamente 100  $\mu\text{g}$  y aproximadamente 2.000  $\mu\text{g}$ . Uno, dos o más unidades de dosificación pueden administrarse concurrentemente.

50 Las composiciones de la presente invención, una vez preparadas, pueden administrarse en forma de polvos para administración sublingual (por ejemplo, en el caso de composiciones que comprenden partículas de vehículo insolubles, en forma de un pulverizado que comprende un disolvente en el que el alfentanilo o sal del mismo no es soluble o es poco soluble). Sin embargo, preferentemente se comprimen/compactan directamente en formas de dosificación unitarias (por ejemplo, comprimidos) para la administración a pacientes mamíferos (por ejemplo, seres humanos), por ejemplo, como se describe a continuación en el presente documento.

55 Las composiciones de la presente invención en forma de comprimidos para por ejemplo, administración sublingual, también pueden comprender un aglutinante. Un aglutinante puede definirse como un material que es capaz de actuar como un potenciador de la formación de enlaces, facilitando la compresión de la masa en polvo en compactos coherentes. Aglutinantes adecuados incluyen goma de celulosa y celulosa microcristalina. Si están presentes, los disgregantes y/o superdisgregantes se usan, preferentemente, en una cantidad de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20% en peso en base al peso total de la formulación del comprimido. Un intervalo preferido es de



aproximadamente 6 a 20%, tal como de aproximadamente 8 a aproximadamente 17% (por ejemplo, de aproximadamente 12% a aproximadamente 16%) en peso.

Los aditivos y/o excipientes adicionales adecuados que pueden emplearse en las composiciones de la presente invención, en particular aquellas en forma de comprimidos para por ejemplo, administración sublingual pueden comprender:

- (a) lubricantes (tales como estearilfumarato sódico o, preferentemente, estearato magnésico);
- (b) aromatizantes (por ejemplo, limón, polvo de menta piperita o, preferentemente, mentol), edulcorantes (por ejemplo, neohesperidina, acesulfamo K o, preferentemente, sucralosa) y colorantes; y/o
- (c) otros ingredientes, tales como agentes colorantes, materiales de recubrimiento, conservantes y agentes deslizantes (por ejemplo, sílice coloidal).

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse mediante técnicas convencionales y usando equipos convencionales, conocidos por el experto en la materia.

Cuando se presentan en forma de mezclas interactivas, las partículas de, por ejemplo, alfentanilo/sal pueden mezclarse en seco con partículas de vehículo relevantes durante un periodo de tiempo que sea lo suficientemente largo para permitir que cantidades adecuadas de los respectivos principios activos se adhieran a la superficie de las partículas de vehículo. Esto también puede aplicarse a otros principios activos y/o cualquiera de los excipientes relevantes (por ejemplo ácido débil) definidos anteriormente en el presente documento.

El experto en la materia apreciará que, con el fin de obtener una formulación en forma de una mezcla interactiva mediante mezcla en polvo seco, las partículas de vehículo más grandes deben ser capaces de ejercer una fuerza suficiente para romper los aglomerados de partículas más pequeñas. Esta capacidad se determinará principalmente por la densidad de la partícula, la rugosidad de la superficie, la forma, la fluidez y, particularmente, los tamaños relativos de las partículas.

A este respecto puede usarse equipo de mezclado convencional. Es probable que el periodo de tiempo de la mezcla varíe de acuerdo con el equipo usado y el experto en la materia no tendrá dificultades para determinar mediante experimentación rutinaria un tiempo de mezclado adecuado para una combinación dada del principio activo y el material o materiales de partículas de vehículo.

Las mezclas interactivas también pueden proporcionarse usando técnicas distintas de la mezcla en seco, técnicas que serán bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, ciertos ácidos débiles pueden pulverizarse como por ejemplo una solución acuosa o una suspensión sobre las superficies de las partículas de vehículo para proporcionar (después de la evaporación del disolvente correspondiente) las partículas de dicho material en las superficies de tales partículas vehículo.

Alternativamente pueden incorporarse otros ingredientes mediante mezclado convencional u otros principios de formulación.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía transmucosa, tal como bucal, rectal, nasal o preferentemente, sublingual por medio de los medios de dosificación apropiados conocidos por los expertos en la materia. Un comprimido sublingual puede colocarse debajo de la lengua y los principios activos se absorben a través de las membranas mucosas circundantes.

A este respecto, las composiciones de la presente invención pueden incorporarse en diversas clases de preparaciones farmacéuticas destinadas a la administración transmucosa (por ejemplo, sublingual) usando técnicas convencionales (véase, por ejemplo, Lachman y col, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, 3ª edición (1986) y "Remington The Science and Practice of Pharmacy", Gennaro (ed.), Philadelphia College of Pharmacy & Sciences, 19ª edición (1995)).

Las preparaciones farmacéuticas para administración sublingual pueden obtenerse combinando las composiciones de la presente invención con aditivos y/o excipientes farmacéuticos convencionales usados en la técnica para tales preparaciones y, preferentemente en lo sucesivo, comprimirse/compactarse directamente en formas de dosificación unitarias (por ejemplo, comprimidos) (Véase, por ejemplo, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volumen 1, 2ª Edición, Lieberman y col (eds.), Marcel Dekker, New York and Basel (1989) pág. 354-356 y los documentos citados en los mismos). El equipo de compactación adecuado incluye máquinas de formación de comprimidos convencionales, tales como la Kilian SP300, la Korsch EK0, la Korsch XP1, la Korsch XL100, la Korsch PharmaPress 800 o la Manesty Betapress.

Los pesos finales adecuados de los comprimidos sublinguales están en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg, tal como de aproximadamente 10 (por ejemplo, aproximadamente 50) a aproximadamente 200 mg, por ejemplo de aproximadamente 30 a aproximadamente 175 mg, más preferentemente entre aproximadamente 30 (por ejemplo, aproximadamente 40) y aproximadamente 150 (por ejemplo, aproximadamente 140 mg). Pueden tomarse dos o más comprimidos de forma simultánea. Los diámetros finales adecuados de los comprimidos están en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 mm, por ejemplo

aproximadamente 4 a aproximadamente 10 mm, y más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 9 mm. Los espesores finales adecuados de los comprimidos están en el intervalo de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 6 mm, tal como de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 3 mm. Son posibles diversas formas de comprimidos (por ejemplo, circulares, triangulares, cuadradas, de diamante, poligonales o u ovaladas).

- 5 Con independencia de lo anterior, las composiciones de la presente invención que comprenden disgregantes, bioadhesivos (u otros excipientes que funcionan mediante hinchamiento) deben estar esencialmente libres (por ejemplo, menos de aproximadamente un 20 % en peso en base al peso total de la formulación) de agua. Será evidente para el experto en la materia que la hidratación "prematura" disminuirá drásticamente el rendimiento de una formulación en comprimido en uso y puede dar como resultado la disolución prematura de los principios activos.
- 10 Siempre que la palabra "aproximadamente" se emplea en el presente documento en el contexto de las dimensiones (por ejemplo, tamaños y pesos de los comprimidos, tamaños de las partículas etc.), cobertura de la superficie (por ejemplo, de las partículas de vehículo por las partículas de los principios activos), cantidades (por ejemplo, cantidades relativas de constituyentes individuales en una composición o componente de una composición y dosis absolutas (incluyendo las proporciones) de principios activos y/o excipientes), temperaturas, presiones, tiempos,
- 15 valores de pH, valores de pKa, concentraciones, etc., se apreciará que tales variables son aproximadas y como tales pueden variar en  $\pm$  un 10 %, por ejemplo  $\pm$  un 5 % y preferentemente  $\pm$  un 2 % (por ejemplo,  $\pm$  un 1 %) de los números especificados en el presente documento. Siempre que la palabra "aproximadamente" se emplea en el presente documento en el contexto de las propiedades farmacocinéticas ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $t_{m\acute{a}x}$ , AUC), etc., se apreciará que tales variables son aproximadas y como tales pueden variar en  $\pm$  un 15 %, tal como  $\pm$  un 10 %.
- 20 Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por medio de medios de dosificación apropiados conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, un comprimido sublingual puede colocarse debajo de la lengua y los principios activos se absorben a través de la membrana mucosa circundante.

Las composiciones de la presente invención pueden dar lugar a características de absorción de alfentanilo de un modo totalmente inesperado y farmacéuticamente útil. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención en comparación con una formulación de la técnica anterior que comprende fentanilo pueden exhibir un inicio de acción mucho más rápido y/u observarse una biodisponibilidad mucho mayor para las composiciones de la presente invención. Esto hace que las composiciones de la presente invención sean extremadamente adecuadas para la indicación planeada (por ejemplo, un producto de alivio de dolor de acción corta y de eliminación rápida).

25

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona además un procedimiento para tratar el dolor, tal como el dolor moderado a grave y/o de corta duración, cuyo procedimiento comprende la administración sublingual a un paciente humano en necesidad de tal tratamiento de una composición farmacéutica que comprende entre aproximadamente 30  $\mu$ g y aproximadamente 3.000  $\mu$ g (por ejemplo, entre aproximadamente 100  $\mu$ g y aproximadamente 2.000  $\mu$ g) de alfentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha administración da lugar a una curva de concentración en plasma-tiempo después de dicha administración que posee:

30

- 35
- (i) un  $t_{m\acute{a}x}$  (tiempo hasta la concentración máxima en plasma) que está entre aproximadamente 5 (por ejemplo, aproximadamente 10) y aproximadamente 25 minutos después de dicha administración; y / o
  - (ii) un  $t_{\acute{u}ltimo}$  (tiempo hasta la última concentración en plasma medible) que es más de aproximadamente 480 minutos (por ejemplo, aproximadamente 300 minutos) después de dicha administración; y, opcionalmente,
  - 40 (iii) una  $C_{m\acute{a}x}$  (concentración máxima en plasma), que está entre aproximadamente 1 (por ejemplo, aproximadamente 10) y aproximadamente 100 ng por ml de plasma.

Tal procedimiento puede dar lugar además a una curva de concentración en plasma-tiempo después de dicha administración que posee un coeficiente de variación de la  $C_{m\acute{a}x}$  de menos de aproximadamente un 40 %.

Para una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 700  $\mu$ g de alfentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal procedimiento puede dar lugar además a una curva de concentración en plasma-tiempo después de dicha administración, que posee:

45

- (a) una AUC (área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo) desde el tiempo cero hasta aproximadamente 30 minutos después de la administración (por lo que representa la absorción sistémica durante la fase de absorción temprana) de aproximadamente 150 ng.min/ml; y/o
- 50 (b) una AUC desde el tiempo cero hasta la última concentración extrapolada hasta el infinito en base a la constante de velocidad de eliminación ( $AUC_{0-\infty}$ ) de aproximadamente 1.500 ng.min/ml; y/o
- (c) un coeficiente de variación de la AUC de menos de aproximadamente un 50 %.

(El experto en la materia apreciará que los valores anteriormente mencionados relacionados con la AUC (a) a (c) aumentarán/disminuirán proporcionalmente si la dosis de alfentanilo/sal se aumenta/disminuye correspondientemente desde aproximadamente 700  $\mu$ g).

55

Además, la biodisponibilidad absoluta de alfentanilo cuando se administra por vía sublingual en una composición de la presente invención puede ser de aproximadamente un 70 % y/o aproximadamente del 40 % puede absorberse

dentro de la primera hora.

Los procedimientos de acuerdo con la presente invención pueden emplearse para tratar o prevenir el dolor, en particular el dolor moderado a grave, que puede ser de acción corta y/o asociado a un procedimiento de diagnóstico, quirúrgico y/o relacionado con la atención. En el último caso, las composiciones de la presente invención pueden administrarse inmediatamente antes de (por ejemplo, no más de aproximadamente 20 minutos, tal como entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 minutos, antes de) dicho procedimiento de diagnóstico, quirúrgico y/o relacionado con la atención.

Tales procedimientos pueden comprender la administración de una composición de la presente invención como se define en el presente documento.

Por "tratamiento" del dolor, incluyendo el dolor moderado a grave y/o de corto plazo (o de corta duración), que puede o no estar asociado con procedimientos de diagnóstico, quirúrgicos y/o relacionados con la atención), los presentes inventores incluyen el tratamiento terapéutico, así como el tratamiento sintomático y paliativo. Sin embargo, por "tratamiento" de dolor asociado a un procedimiento de diagnóstico y/o quirúrgico, los presentes inventores también quieren decir la prevención o la profilaxis del dolor que de otro modo se asociaría al procedimiento de diagnóstico y/o quirúrgico.

De acuerdo con la presente invención, el alfentanilo o las sales del mismo pueden combinarse con uno o más fármacos analgésicos distintos, por ejemplo opioides, que pueden administrarse por vía sublingual (por ejemplo, buprenorfina) o por vía oral, o de otros analgésicos por vía oral (por ejemplo, AINE). El alfentanilo/sales también puede combinarse con sedantes (por ejemplo, benzodiacepinas) o agonistas de receptores alfa 2 (por ejemplo, clonidina, dexmedetomidina o ketamina). El alfentanilo/sales puede combinarse con tales otros fármacos, bien en composiciones de la presente invención o bien en terapia de combinación separada.

Las composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento del dolor, tal como dolor moderado a grave y/o dolor a corto plazo, por ejemplo el dolor asociado a procedimientos dolorosos de diagnóstico, quirúrgicos y/o relacionados con la atención.

Cuando se emplean composiciones de la presente invención para tratar o prevenir el dolor asociado a un procedimiento de diagnóstico, quirúrgico y/o relacionado con la atención, las composiciones preferentemente se administran inmediatamente antes de (por ejemplo, no más de aproximadamente 20 minutos, tal como entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 minutos antes de) dicho procedimiento diagnóstico o quirúrgico.

Las composiciones de la presente invención permiten la producción de formas de dosificación unitarias que son fáciles y baratas de fabricar y que permiten la rápida liberación y/o la rápida captación del principio activo usado a través de la mucosa, tal como la mucosa oral, permitiendo de esta manera el alivio rápido de los síntomas, tales como aquellos descritos anteriormente en el presente documento.

Las composiciones de la presente invención también pueden tener la ventaja de que puedan prepararse usando procedimientos de procesamiento farmacéuticos establecidos y empleen materiales que están aprobados para usar en alimentos o productos farmacéuticos o de estado regulador similar.

Las composiciones de la presente invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicas que, ser de acción más corta que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, absorberse más fácilmente que, poseer una mejor aceptabilidad por el paciente que, tener un perfil farmacocinético mejor que y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas más útiles que las composiciones farmacéuticas conocidas en la técnica anterior, bien para usar en el tratamiento del dolor, tal como dolor moderado a grave y/o a corto plazo (por ejemplo, dolor asociado a procedimientos diagnósticos, quirúrgicos y/o relacionados con la atención) o de otra manera.

La presente invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos, con referencia a las figuras adjuntas, en las que la Figura 1 muestra una comparación de la estabilidad química de diversos lotes de comprimidos sublinguales que contienen alfentanilo; y la Figura 2 muestra una comparación de los perfiles de concentración en plasma-tiempo para las formulaciones preparadas como se describe en el Ejemplo 5 más adelante como se obtiene en un ensayo clínico.

### **Ejemplo 1**

#### **Comprimidos sublinguales de alfentanilo – Partículas de vehículo granuladas**

##### **(a) Partículas de vehículo**

(i) Ocho lotes de partículas de vehículo (empleadas en los Lotes de Comprimidos 1 a 8 como se identifica en las Tablas 1 y 2 a continuación) se prepararon a partir de partículas de vehículo granuladas que comprenden ácido cítrico anhidro (granular fino de calidad 16/40, DSM, Suiza, Basilea) y manitol (Pearlitol™ 400 DC, Roquette, Lestrem, Francia). Las partículas de vehículo se prepararon como sigue:

El ácido cítrico se trituró a mano utilizando un mortero y una maja y después se tamizó. La fracción con tamaños de partículas que estaban entre 90 µm y 180 µm se empleó en la granulación. El ácido cítrico y el manitol se mezclaron en seco primero en un mezclador intensivo a pequeña escala (Braun Electronic tipo 4261, Braun AG, Alemania) durante aproximadamente 1 minuto en las siguientes cantidades:

- 5 (i) 0,2502 g de ácido cítrico y 199,8 g de manitol;  
 (ii) 1,2524 g de ácido cítrico y 198,8 g de manitol; y  
 (iii) 2,5109 g de ácido cítrico y 197,5 g de manitol;

Estas cantidades se seleccionaron para proporcionar un contenido de ácido cítrico en los comprimidos finales del 0,1 %, el 0,5 % y el 1 % en peso, según sea apropiado.

- 10 Se añadió aproximadamente un 2,5 % (p/p) de agua después durante aproximadamente 1 minuto. El granulado húmedo se secó después en una cabina de secado durante aproximadamente 17 horas a 60 °C. Después el granulado seco se tamizó. La fracción con tamaños de partícula superiores a 710 µm se retiró del granulado final.  
 15 (ii) Se prepararon dos lotes adicionales de partículas de vehículo, uno siguiendo el mismo procedimiento de granulación en húmedo pero sin emplear ácido cítrico (es decir, sólo manitol; 200,03 g) y un segundo usando un procedimiento de granulación en seco. El primero se usó para fabricar el Lote de Comprimidos 9, y el segundo para fabricar el Lote de Comprimidos 10, como se identifican en las Tablas 1 y 2 a continuación.

- 20 El ácido cítrico se trituró de nuevo en mortero y se tamizó y se empleó la fracción con tamaños de partícula que estaba entre 90 µm y 180 µm. El ácido cítrico (2,5492 g) y el manitol (97,48 g) se mezclaron en seco en un mezclador de tambor (Turbula, tipo T2F, WAG, Suiza) durante 15 minutos). Estas cantidades se seleccionaron para proporcionar un contenido de ácido cítrico en los comprimidos finales del 2 % en peso.

- 25 Después se añadió estearato de magnesio (origen vegetal; 0,44 g; Peter Greven, Münstereifel, Alemania; tamizado a través de un tamiz con un tamaño de 0,5 mm) a 88,52 g de la mezcla de ácido cítrico/manitol y la mezcla continuó durante 2 minutos. El polvo se comprimió en briquetas utilizando una prensa de troquelado único (Korsch EK-0) equipada con troqueles planos redondos de 20 mm, para dar briquetas con una anchura de aproximadamente 1,9 mm y una resistencia al aplastamiento de 90 N. Después se molieron las briquetas, en primer lugar a través de un tamiz con un tamaño de 1.560 µm y luego a través de otro tamiz de un tamaño de 710 µm. La fracción de un tamaño mayor de 710 µm se descartó.

- 30 (b) El vehículo granulado (cantidades presentadas en la tabla 1 a continuación) que comprendía una de las mezclas de partículas de vehículo anteriores se mezcló con clorhidrato de alfentanilo micronizado (cantidades presentadas en la Tabla 1 a continuación, Johnson Matthey, West Deptford, NJ, EE.UU.; tamaño medio de partículas en base al volumen (diámetro) 2,360 µm) en un mezclador de tambor (mezclador Turbula, tipo T2F, WAG, Suiza) con un recipiente de 100 ml DUMA durante 20 horas a 75 rpm.

- 35 La mezcla interactiva resultante se mezcló con celulosa microcristalina (3,35 g; Prosolv™ SMCC 90 (límites de especificación de los tamaños de las partículas: d(10) - 25-46 µm, d(50) - 98-146 µm, d(90) - 195-276 µm; JRS Pharma, Rosenberg, Alemania)), croscarmelosa sódica (0,261 g; AcDiSol™, FMC Biopolymer, Cork, Irlanda; tamaño de partícula aproximado de aproximadamente 50 µm) y fosfato trisódico anhidro (gránulos finos; 0,75 g o 1 g, en cantidades adecuadas para proporcionar un 3 % o un 4 %, respectivamente en el comprimido final; Budenheim, Alemania) en el mezclador de tambor durante otros 30 minutos.

- 40 Después se añadió estearato magnésico (0,125 g; tamizado a través de un tamiz con un tamaño de 0,5 mm) a esta mezcla y el mezclado continuó en el mezclador de tambor durante otros 2 minutos.

Después, la mezcla en polvo final se comprimió formando comprimidos en una prensa de troquelado único (Korsch XP1) equipada con troqueles redondos planos de borde biselado de 6 mm hasta obtener comprimidos con un peso final del comprimido de 70 mg y una resistencia al aplastamiento del comprimido de 20 N.

Se prepararon diferentes lotes de comprimidos como se describe en la Tabla 1 a continuación.

45

Tabla 1

| Lote | Dosis de alfentanilo (µg) | Cantidad de alfentanilo HCl (g) | Cantidad de manitol (g) | Cantidad de ácido cítrico (g) | Cantidad de fosfato trisódico (g) |
|------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 1    | 350                       | 0,141                           | 20,11                   | 0,025                         | 1                                 |
| 2    | 700                       | 0,281                           | 19,97                   | 0,025                         | 1                                 |
| 3    | 350                       | 0,141                           | 20,01                   | 0,125                         | 1                                 |
| 4    | 350                       | 0,141                           | 20,26                   | 0,125                         | 0,75                              |
| 5    | 700                       | 0,281                           | 19,87                   | 0,125                         | 1                                 |
| 6    | 700                       | 0,281                           | 20,12                   | 0,125                         | 0,75                              |
| 7    | 350                       | 0,141                           | 19,89                   | 0,25                          | 1                                 |

(continuación)

| Lote | Dosis de alfentanilo (µg) | Cantidad de alfentanilo HCl (g) | Cantidad de manitol (g) | Cantidad de ácido cítrico (g) | Cantidad de fosfato trisódico (g) |
|------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 8    | 700                       | 0,281                           | 19,74                   | 0,25                          | 1                                 |
| 9    | 350                       | 0,141                           | 20,14                   | 0                             | 1                                 |
| 10   | 350                       | 0,141                           | 19,64                   | 0,5                           | 1                                 |

Se realizaron estudios de estabilidad. Las muestras se sometieron a las siguientes condiciones de almacenamiento +25 °C/HR del 60 % y +40 °C/HR del 75 %, llevándose a cabo el análisis a los 3 meses.

- 5 50 comprimidos de cada lote se envasaron como un lote en un envase DUMA de 30 ml y se sometieron a las siguientes condiciones de almacenamiento +25 °C/HR del 60 % y +40 °C/HR del 75 % (siguiendo los requisitos de ICH de ± 2 °C y 5 % de HR). A 1 y 3 meses se retiraron 10 comprimidos de cada envase DUMA y se analizaron las impurezas orgánicas.

- 10 Las impurezas resultantes de la degradación de alfentanilo se determinaron usando análisis de HPLC y detección UV a 220 nm. Los productos de degradación derivados del principio alfentanilo se habían identificado previamente como *N*-fenilpropanamida, *N*-óxidos (cis/trans) de alfentanilo y los correspondientes *N*-óxidos deshidratados.

- 15 Los comprimidos se disolvieron en tampón de acetato de amonio y acetonitrilo y se analizaron en una columna C18 (2,1 x 150 mm, Waters Xterra) utilizando un sistema de gradiente en fase móvil que contenía acetonitrilo y tampón de acetato de amonio. Las sustancias relacionadas se cuantificaron como % del área total de los picos correspondientes a alfentanilo (se incluyeron todos los picos no correspondientes al alfentanilo con % del área que fue mayor del 0,05 %).

La Tabla 2 a continuación muestra una comparación de diversos lotes después de un almacenamiento a largo plazo. La cantidad total de impurezas derivadas de alfentanilo se presenta como el % del área.

Tabla 2

| Lote | Dosis de API (µg) | Cantidad de ácido cítrico (%) | Cantidad de fosfato (%) | Impurezas totales (% área) 25/60 | Impurezas totales (%) 40/75 |
|------|-------------------|-------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| 1    | 350               | 0,1                           | 4                       | 0,07                             | 0,90                        |
| 2    | 700               | 0,1                           | 4                       | 0,07                             | 0,24                        |
| 3    | 350               | 0,5                           | 4                       | 0,06                             | 0,28                        |
| 4    | 350               | 0,5                           | 3                       | 0,06                             | 0,39                        |
| 5    | 700               | 0,5                           | 4                       | 0,06                             | 0,21                        |
| 6    | 700               | 0,5                           | 3                       | 0,06                             | 0,18                        |
| 7    | 350               | 1,0                           | 4                       | 0,07                             | 0,06                        |
| 8    | 700               | 1,0                           | 4                       | 0,06                             | 0,07                        |
| 9    | 350               | 0                             | 4                       | 0,11                             | 1,67                        |
| 10   | 350               | 2,0                           | 4                       | 0,15                             | 0,15                        |

- 20 Los resultados después del almacenamiento muestran una clara diferencia en la cantidad de impurezas generadas entre el lote sin ácido cítrico (Lote 9) y los otros lotes. Las diferencias entre los otros lotes son muy pequeñas.

## Ejemplo 2

### Comprimidos sublinguales de alfentanilo

- 25 **Ejemplo 2.1 - Lotes de partículas de vehículo granuladas**

(a) Se prepararon partículas de vehículo granuladas que comprendían ácido cítrico anhidro (granular fino de calidad 16/40, DSM, Suiza, Basilea) o citrato trisódico dihidrato (Citrique Belge, Bélgica) y manitol (Pearlitol™ 400 DC, Roquette, Lestrem, Francia) como sigue.

- 30 El ácido cítrico y citrato de sodio se molieron primero molidos utilizando un molino de chorro de aire (Pilotmill-1; Food and Pharma Systems, Italia). El ácido cítrico se molió a tamaños de partículas en base al volumen (D(4,3)) de 4,3 µm y 99 µm, y el citrato de sodio se molió a tamaños de partículas de 9,6 µm, 21 µm y 94 µm.

El ácido cítrico/citrato y manitol se mezclaron primero en seco en un mezclador intensivo a pequeña escala (Braun Electronic de tipo 4261, Braun AG, Alemania) durante aproximadamente 1 minuto en las siguientes cantidades:

- 5 (i) 0,125 g de ácido cítrico/citrato y 99,875 g de manitol para un lote de 100 g (o 0,25 g de ácido cítrico y 199,75 g de manitol para un lote de 200 g); y  
 (ii) 2,502 g de ácido cítrico y 99,875 g de manitol para un lote de 100 g (o 5,004 g de ácido cítrico y 194,996 g de manitol para un lote de 200 g).

Estas cantidades se seleccionaron para proporcionar un contenido de ácido cítrico en comprimidos finales del 0,1 %, el 2,0 % y el 1 % en peso, según fuera apropiado.

10 A continuación se añadió aproximadamente un 2,5 % (p/p) de agua durante aproximadamente 30 segundos. El granulado húmedo se secó después en una campana de calor durante aproximadamente 20 horas a 60 °C. A continuación, el granulado seco se tamizó. La fracción con tamaños de partícula superiores a 710 µm se retiró del granulado final.

15 (b) un vehículo granulado (20,10 g) se mezcló junto con clorhidrato de alfentanilo micronizado (0,141 g; Johnson Matthey, West Deptford, NJ, EE.UU.; diámetro del tamaño medio de partícula en base al volumen 2,360 µm) en un mezclador de tambor (mezclador Turbula, tipo T2F, WAG, Suiza) con un envase Duma de 100 ml durante 20 horas a 72 rpm.

La mezcla interactiva resultante se mezcló con celulosa microcristalina (3,33 g), croscarmelosa sódica (0,361 g) y fosfato trisódico anhidro (1,06 g) o fosfato disódico dihidrato (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania; 1,06 g;) en la mezcladora de tambor durante otros 30 minutos.

Después se añadió estearato de magnesio (0,125 g; tamizado a través de un tamiz de 0,5 mm) a esta mezcla y el mezclado continuó en el mezclador de tambor durante otros 2 minutos.

La mezcla en polvo final se comprimió después formando comprimidos en una prensa de troquelado único (Korsch XP1) equipada con troqueles redondos planos de borde biselado de 6 mm para dar comprimidos con un peso final del comprimido de 70 mg y una resistencia al aplastamiento del comprimido de 20 N.

Se prepararon lotes de comprimidos como sigue:

- 30 (1) ácido cítrico (2 %; D (4,3): 4,3 µm); fosfato disódico dihidrato  
 (2) ácido cítrico (2 %; D (4,3): 99 µm); fosfato disódico dihidrato  
 (3) citrato sódico (0,1 %; D (4,3): 94 µm); fosfato disódico dihidrato  
 (4) citrato sódico (0,1 %; D (4,3): 9,6 µm); fosfato trisódico anhidro  
 (5) citrato sódico (2 %; D (4,3): 9,6 µm); fosfato trisódico anhidro

### Ejemplo 2.2 - Lotes de mezcla interactivos

35 Esencialmente el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 2.1 (b) se llevó a cabo para preparar lotes adicionales de comprimidos con partículas vehículo no granuladas, pero en los que, en cambio, el ácido cítrico o citrato de sodio está presente en las superficies de partículas vehículo de manitol.

40 Se mezcló manitol (se emplearon 19,6 g, 19,8 g o 20,1 g dependiendo de la cantidad de ácido cítrico o citrato) junto con clorhidrato de alfentanilo micronizado (0,141 g) y ácido cítrico o citrato sódico de diferentes distribuciones de tamaño de partícula (0,025 g, 0,25 g o 0,5 g según fuera apropiado, para proporcionar un 0,1 %, un 0,5 % y un 2 %, respectivamente, de ácido cítrico/citrato en los comprimidos finales), en un mezclador de tambor durante 20 horas a 72 rpm.

La mezcla interactiva resultante se mezcló después junto con celulosa microcristalina (3,33 g), croscarmelosa sódica (0,361 g) y fosfato trisódico anhidro o fosfato disódico dihidrato (1,06 g) durante 30 minutos adicionales.

Después se añadió estearato magnésico (0,125 g; tamizado a través de un tamiz de 0,5 mm) a esta mezcla y el mezclado continuó durante otros 2 minutos.

45 Las mezclas finales en polvo se comprimieron después en comprimidos como se describe en el Ejemplo 2.1 anterior para producir lotes de comprimidos como sigue:

- 50 (6) citrato sódico (2 %; D (4,3): 9,6 µm); fosfato disódico dihidrato.  
 (7) citrato sódico (0,1 %; D (4,3): 94 µm); fosfato disódico dihidrato.  
 (8) citrato sódico (2 %; D (4,3): 9,6 µm); fosfato disódico dihidrato.  
 (9) ácido cítrico (0,1 %; D (4,3): 4,3 µm); fosfato trisódico anhidro  
 (10) ácido cítrico (2 %; D (4,3): 99 µm); fosfato trisódico anhidro  
 (11) citrato sódico (1 %; D (4,3): 21 µm); fosfato trisódico anhidro  
 (12) citrato sódico (1 %; D (4,3): 21 µm); fosfato trisódico anhidro

**Ejemplo 2.3 (comparativo) - Lotes en grueso**

Esencialmente el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 2.2 se llevó a cabo para preparar un lote adicional de comprimidos con ácido cítrico o citrato sódico presentado como parte del grueso (es decir, no presentado en las superficies de las partículas vehículo de manitol).

- 5 El manitol (19,6 g, 19,8 g o 20,1 g dependiendo de la cantidad de ácido cítrico o citrato usado) se mezcló junto con clorhidrato de alfentanilo micronizado (0,141 g) en el mezclador de tambor durante 20 horas a 72 rpm.

La mezcla interactiva resultante se mezcló después con ácido cítrico o citrato sódico de diferentes distribuciones de tamaño de partícula (0,025 g, 0,25 g o 0,5 g, como fuera apropiado, para proporcionar un 0,1 %, un 0,5 % y un 2 %, respectivamente, de ácido cítrico/citrato en los comprimidos finales), celulosa microcristalina (3,33 g), croscarmelosa  
10 sódica (0,361 g) y fosfato trisódico anhidro o dihidrato de fosfato disódico (1,06 g) durante unos 30 minutos adicionales.

Después se añadió estearato magnésico (0,125 g; tamizado a través de un tamiz de 0,5 mm) a esta mezcla y el mezclado continuó durante unos 2 minutos adicionales.

15 Las mezclas finales en polvo se comprimieron en comprimidos como se describe en el Ejemplo 2.1 anterior para producir lotes de comprimidos como sigue:

- (13) ácido cítrico (0,1 %; D (4,3): 4,3 µm); fosfato disódico dihidrato  
 (14) ácido cítrico (0,1 %; D (4,3): 99 µm); fosfato disódico dihidrato  
 (15) citrato sódico (2 %; D (4,3): 94 µm); fosfato trisódico anhidro  
 (16) citrato sódico (1 %; D (4,3): 21 µm); fosfato trisódico anhidro  
 20 (17) citrato sódico (1 %; D (4,3): 21 µm); fosfato trisódico anhidro  
 (18) citrato sódico (1 %; D (4,3): 21 µm); fosfato trisódico anhidro  
 (19) citrato sódico (2 %; D (4,3): 9,6 µm); fosfato disódico dihidrato

**Ejemplo 2.4 - Estudios de estabilidad**

25 Los estudios de estabilidad se realizaron en los lotes 1 a 19 anteriores. Las muestras se sometieron a + 40 °C/75 % de HR, con el análisis llevado a cabo a las 4 semanas.

El análisis se llevó a cabo sustancialmente como se describe en el Ejemplo 1 anterior.

La Tabla 3 a continuación muestra una comparación de diversos lotes después de 4 semanas. La cantidad total de impurezas derivadas de alfentanilo se presenta como el % del área.

Tabla 3

| Nº de lote | Sal/ácido | Modo de mezclado | Impurezas (% área) |
|------------|-----------|------------------|--------------------|
| 13         | ácido     | grueso           | 0,85               |
| 14         | ácido     | grueso           | 1,4                |
| 2          | ácido     | gránulo          | 0,07               |
| 1          | ácido     | gránulo          | 0,06               |
| 9          | ácido     | interactivo      | 0,53               |
| 10         | ácido     | interactivo      | 0,69               |
| 15         | sal       | grueso           | 1,6                |
| 16         | sal       | grueso           | 1,7                |
| 17         | sal       | grueso           | 1,9                |
| 18         | sal       | grueso           | 1,9                |
| 19         | sal       | grueso           | 1,6                |
| 3          | sal       | gránulo          | 0,57               |
| 4          | sal       | gránulo          | 0,28               |
| 5          | sal       | gránulo          | 0,22               |
| 6          | sal       | interactivo      | 1,7                |
| 7          | sal       | interactivo      | 1,8                |
| 8          | sal       | interactivo      | 1,1                |
| 11         | sal       | interactivo      | 1,7                |

(continuación)

| Nº de lote | Sal/ácido | Modo de mezclado | Impurezas (% área) |
|------------|-----------|------------------|--------------------|
| 12         | sal       | interactivo      | 1,5                |

Los resultados también se presentan en la Figura 1. Aunque es una clara tendencia que la mezcla íntima tanto del ácido cítrico como del citrato con alfentanilo da una mejor estabilidad (dando lugar el mezclado en grueso a la mayoría de las impurezas), el efecto es más pronunciado con ácido cítrico.

### Ejemplo 3

#### Comprimidos sublinguales de alfentanilo

Se prepararon comprimidos que comprendían una dosis de 700 µg de clorhidrato de alfentanilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 como sigue:

- 10 (a) El ácido cítrico se trituró y se tamizó. La fracción con tamaños de partículas que eran menores de 180 µm se empleó en la granulación. El ácido cítrico (7,5 g) y el manitol (592,5 g) se mezclaron en seco en un mezclador intensivo a pequeña escala (Philips HR 775, Philips, Países Bajos). Las cantidades se seleccionaron para proporcionar un contenido de ácido cítrico en los comprimidos finales del 1 % en peso.
- 15 A continuación se añadió aproximadamente un 2,5 % (p/p) de agua durante aproximadamente 2 minutos, con un 1 minuto adicional de tiempo de amasado. El granulado húmedo se secó después en un armario de secado durante aproximadamente 20 horas a 60 °C. A continuación, el granulado seco se tamizó. La fracción con tamaños de partícula superiores a 710 µm se retiró del granulado final.
- 20 (b) un vehículo granulado (279,9 g) se mezcló junto con clorhidrato de alfentanilo micronizado (3,935 g; Johnson Matthey, West Deptford, NJ, EE.UU.; diámetro del tamaño medio de partícula en base al volumen 2,360 µm) en un mezclador de tambor (mezclador Turbula, tipo I-57EQ, WAG, Suiza) con un recipiente de acero inoxidable de 1 l durante 20 horas a 47 rpm.

Después, la mezcla interactiva resultante se mezcló junto con celulosa microcristalina (46,75 g), croscarmelosa sódica (3,65 g) y fosfato trisódico anhidro (14,0 g, Budenheim, Alemania) en un mezclador de tambor durante 30 minutos adicionales.

- 25 Después se añadió estearato magnésico (1,75 g; tamizado a través de un tamiz de 0,5 mm) a esta mezcla y el mezclado continuó en el mezclador de tambor durante 2 minutos adicionales.

Después, la mezcla en polvo final se comprimió formando comprimidos en una prensa de troquelado única (Korsch XP1 I-236EQ) equipada con troqueles redondos planos de borde biselado de 6 mm obteniéndose comprimidos con un peso final del comprimido de 70 mg y una resistencia al aplastamiento del comprimido de 20 N.

### Ejemplo 4

#### Comparación del estudio de estabilidad

Se llevaron a cabo estudios de estabilidad en diversos lotes de dos formulaciones diferentes que contenían alfentanilo:

- 35 (a) comprimidos sublinguales de 700 µg de alfentanilo (preparados esencialmente de acuerdo con la metodología descrita en el Ejemplo 3 anterior, excepto que no se realizó una etapa de granulación (a) con ácido cítrico (es decir, sólo se usó manitol en las partículas de vehículo), y no se añadió ninguna base de fosfato junto con la celulosa microcristalina y la croscarmelosa sódica); y
- (b) comprimidos sublinguales de 700 µg de alfentanilo (preparados esencialmente de acuerdo con la metodología descrita en el Ejemplo 3 anterior)

- 40 Las muestras se sometieron a diversas condiciones como se exponen en la Tabla 4 a continuación, llevándose a cabo el análisis sustancialmente como se describe en el Ejemplo 1 anterior (con los comprimidos envasados en bolsitas de aluminio; 42 comprimidos/bolsita). La Tabla 4 a continuación muestra una comparación para diversos lotes de comprimidos ((a) y (b)) después de 6 meses. La cantidad total de impurezas derivadas de alfentanilo se presenta como el % del área (donde ND significa que no hay impurezas detectadas).

45 Tabla 4

| Formulación | Lote | Condición de almacenamiento | Picos totales |
|-------------|------|-----------------------------|---------------|
| (a)         | (a1) | 25 °C/HR del 60 %           | ND            |
| (a)         | (a2) | 40 °C/HR del 75 %           | 1,73          |
| (a)         | (a3) | 25 °C/HR del 60 %           | 0,12          |



(continuación)

| Formulación | Lote | Condición de almacenamiento | Picos totales |
|-------------|------|-----------------------------|---------------|
| (a)         | (a4) | 40 °C/HR del 75 %           | 2,05          |
| (b)         | (a1) | 25 °C/HR del 60 %           | ND            |
| (b)         | (a2) | 40 °C/HR del 75 %           | ND            |
| (b)         | (a3) | 25 °C/HR del 60 %           | ND            |
| (b)         | (a4) | 40 °C/HR del 75 %           | ND            |

**Ejemplo 5****5 Estudio aleatorizado, abierto y de grupos cruzados para evaluar la farmacocinética de las formulaciones de comprimidos sublinguales de alfentanilo en sujetos sanos****Diseño del estudio**

Un estudio de fase I, abierto, aleatorizado, de dos vías y con grupos cruzados se realizó en el Karolinska Trial Alliance (KTA), Unidad de Fase I, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, M62, 141 86 Estocolmo, Suecia entre enero y febrero de 2012.

10 El objeto principal del estudio fue evaluar la farmacocinética (FC) después de la administración de dos formulaciones de comprimidos sublinguales diferentes que contenían alfentanilo en dosis únicas en doce sujetos varones y mujeres sanos, desbloqueados (es decir, sin administrar a los sujetos antagonista o antagonistas opioides). Los objetos secundarios incluyeron la evaluación de la seguridad, tolerabilidad, el sabor y la aceptabilidad de las formulaciones.

15 Los sujetos acudieron a una visita de evaluación en los 28 días anteriores al Día -1. Tras el cribado, los sujetos ingresaron en la Unidad de Fase I en la mañana del Día -1 y se mantuvieron residentes hasta aproximadamente 24 horas después de la última dosis para la finalización de los procedimientos del estudio y la obtención de muestras de FC el Día 3, después de lo cual fueron dados de alta.

20 Para evitar cualquier efecto de arrastre entre los tratamientos, los diferentes tratamientos se administraron con al menos 24 horas de diferencia (Días 1 a 2), correspondiente a un periodo de lavado de 16 vidas medias (la vida media del alfentanilo es de aproximadamente 1,5 horas).

Los criterios de inclusión principales fueron que los sujetos masculinos o femeninos estaban sanos, no bloqueados, con edades comprendidas entre 18 y 45 años (incluidas), con un índice de masa corporal (IMC) de entre 18,5 y 29,0 kg/m<sup>2</sup> (incluidos), y un peso dentro de 50,0 a 100,0 kg.

25 Aproximadamente el mismo número de cada sexo se asignó al azar en el estudio. Los siguientes tratamientos fueron administrados a cada sujeto de acuerdo con una secuencia de tratamiento aleatorizada:

- (I) comprimidos sublinguales de 700 µg de alfentanilo (a); y
- (II) comprimidos sublinguales de 700 µg de alfentanilo (b),

ambos preparados esencialmente de acuerdo con la metodología descrita en el Ejemplo 4 anterior.

30 Cada sujeto participó en el estudio durante aproximadamente 6 semanas, desde la selección hasta el seguimiento. En los tratamientos (I) y (II), las formulaciones (a) y (b), respectivamente, se administraron en dosis individuales con un periodo de lavado de 24 horas entre tratamientos. Después de la terminación del periodo de estudio, todos los sujetos participaron en una visita final del estudio (Visita 3), de 3 a 8 días después de la última dosis.

**Parámetros FC principales**

35 Si los datos lo permitieron, se calcularon los siguientes parámetros FC para ambas formulaciones de comprimidos sublinguales:

- C<sub>máx</sub> (concentración máxima en plasma).
- t<sub>máx</sub> (tiempo hasta la concentración máxima en plasma).
- AUC<sub>0-último</sub> (área total bajo la curva de concentración en plasma del fármaco-tiempo desde el tiempo cero al tiempo de la última concentración en plasma cuantificable).
- 40 • AUC<sub>inf</sub> (Área bajo la curva de concentración en plasma del fármaco-tiempo medida desde el tiempo cero al infinito).
- F<sub>rel</sub> (biodisponibilidad relativa).

**Parámetros FC secundarios**

- $T_{ret}$  (tiempo inmediatamente antes de la primera concentración cuantificable después de la administración sublingual).
- $t_{primero}$  (tiempo hasta la primera concentración cuantificable).
- 5 •  $t_{1/2}$  (vida media terminal).
- $\lambda_z$  (constante de velocidad de eliminación terminal).
- CUF (aclaramiento aparente tras la administración sublingual).
- V/F (volumen de distribución aparente después de la administración sublingual).
- $AUC_{extr}$  (% AUC extrapolada desde  $C_{última}$  al infinito).

**10 Variables de seguridad y tolerabilidad**

La seguridad se evaluó mediante los acontecimientos adversos (AA), las evaluaciones de seguridad de laboratorio (hematología, bioquímica y análisis de orina), electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG), frecuencia respiratoria, presión arterial (PA), pulso, temperatura corporal y oximetría de pulso (para medir la saturación del oxígeno arterial).

- 15 La tolerabilidad se evaluó mediante el examen visual de la mucosa sublingual por un médico apropiadamente experimentado. Se utilizó un cuestionario para preguntar a los sujetos sobre el sabor y la aceptabilidad de las formulaciones sublinguales.

**Procedimientos estadísticos**

- 20 La biodisponibilidad relativa de la formulación (b) con respecto a la formulación (a) se evaluó en base a los parámetros FC principales  $C_{máx}$ ,  $AUC_{0-último}$ , y  $AUC_{inf}$ . Estos se transformaron en  $\log_e$  antes del análisis estadístico y se compararon mediante un modelo ANOVA de efectos mixtos como sigue:

$$\text{Log}_e (\text{parámetros}) = \text{Tratamiento} + \text{periodo} + \text{Secuencia} + \text{Sujeto (Secuencia)} + \text{Error}$$

- 25 El tratamiento, el período y la secuencia se incluyeron como efectos fijos y el sujeto dentro de la secuencia como un efecto aleatorio en el modelo. La formulación (a), que no está de acuerdo con la presente invención, se consideró el tratamiento de referencia. Se determinaron las diferencias entre las medias de mínimos cuadrados (LSmeans) entre los dos tratamientos y los intervalos de confianza del 90 % asociados. La retro-transformación proporciona una estimación puntual (proporción de la media geométrica del ensayo con el tratamiento de referencia) y los intervalos de confianza del 90 % convencionales.

La población de seguridad y la población para las evaluaciones de sabor y aceptabilidad incluyeron todos los sujetos que habían recibido al menos una dosis del producto medicinal en investigación (PMI).

- 30 Se proporcionaron tablas resumen y listados para las evaluaciones de seguridad y la tolerabilidad (cuestionario sobre la tolerabilidad local, y el gusto y la aceptabilidad). En general, los resúmenes de los datos descriptivos de los resultados continuos incluyeron el número de sujetos con observaciones (n), media, desviación estándar (DE), mediana, mínimo, máximo y el coeficiente de variación (CV %). El CV % no se presentó para el cambio de los datos basales. Los resultados categóricos se resumieron por número y porcentaje de sujetos.

**35 Resultados y conclusiones**

- 40 Después de la administración sublingual, las concentraciones de alfentanilo aumentaron rápidamente y fueron máximas en torno a 20 y 18 minutos para ambas formulaciones (a) y (b), respectivamente. En muchos casos, fue evidente un pico secundario después de administrar ambas formulaciones. Después, las concentraciones disminuyeron de manera monofásica, y estaban en su mayoría por debajo del límite de cuantificación después de 8 horas después de la dosis para ambas formulaciones.

La exposición sistémica a alfentanilo, en términos de  $C_{máx}$  media,  $AUC_{0-último}$  y  $AUC_{inf}$ , fue comparable para ambas formulaciones. Para ambas formulaciones, el porcentaje de la  $AUC_{inf}$  que se extrapoló fue de menos del 9 %.

- 45 La mediana del  $t_{ret}$  para alfentanilo para ambas formulaciones fue 0,0333 horas (2 minutos), lográndose las concentraciones cuantificables en 0,100 horas (6 minutos) en todos los sujetos. Las concentraciones máximas se alcanzaron a medianas del tiempo de 0,33 y 0,30 horas (20 y 18 minutos) para la formulación (a) y la formulación de (b), respectivamente.

Para la  $C_{máx}$ ,  $AUC_{0-último}$  y  $AUC_{inf}$ , la biodisponibilidad de la formulación (b) con respecto a la formulación (a) estaba cerca del 100 % y los intervalos de confianza alrededor de las proporciones se encontraban totalmente dentro de los límites de bioequivalencia de 0,8 - 1,25.

- 50 Tanto el  $t_{1/2}$  como el CUF fueron comparables para las dos formulaciones, con medias respectivas de 1,3 horas y 31 l/h para la formulación (a), y 1,2 horas y 32 l/h para la formulación (b). La media de V/F fue ligeramente inferior para la formulación (b) en comparación con la formulación (a) con las respectivas medias de 46 l y 54 l.

En general, el número y la frecuencia de AE emergentes durante el tratamiento (AEET) fueron similares después de que los sujetos hubieran tomado ambas formulaciones (10 sujetos [90,9 %] que experimentaron 25 AEET después del tratamiento con la formulación (a) y 11 sujetos [91,7 %] que experimentaron 30 AEET después del tratamiento con la formulación (b)).

- 5 El AEET más frecuente por término preferente para ambas formulaciones fue somnolencia. Otros AEET comunes informados fueron: sedación, dolor de cabeza y sensación de calor.

La mayoría de los AEET fueron leves o moderados. Sólo un sujeto no experimentó ningún AEET grave. El sujeto R005 experimentó AEET de dolor de cabeza intenso y presíncope después del tratamiento con la formulación (a).

- 10 Un sujeto experimentó un AEET que dio lugar a la interrupción del estudio. El sujeto R008 experimentó el AEET de síntomas similares a la gripe después del tratamiento con la formulación (b), que se evaluó como no relacionado. Como resultado de este AEET, el sujeto se retiró del estudio antes de recibir la formulación (a).

Dos anomalías físicas clínicamente significativas se observaron en el seguimiento. Uno de los sujetos experimentó un empeoramiento de la dermatitis atópica, que se evaluó como poco probable que estuviera relacionado con el tratamiento del estudio, entre el cribado y el seguimiento. Otro sujeto presentó eritema faríngeo en el seguimiento.

- 15 Se produjo una ligera tendencia a la disminución de la PA media poco después del tratamiento con ambas formulaciones (a) y (b). Dos sujetos experimentaron disminuciones clínicamente significativas de la PA. Ninguna otra constante vital sufrió cambios clínicamente significativos y todas las constantes vitales volvieron a los valores basales a las 4 horas después del tratamiento con ambas formulaciones. En general, no se identificaron tendencias en los parámetros de laboratorio anormales. Los valores que se produjeron fuera de los límites de referencia en la visita de seguimiento se informaron con poca frecuencia para todos los parámetros hematológicos y bioquímicos (por  $\leq 2$  sujetos), así como para el análisis de orina (por 3 sujetos). Ningún valor de laboratorio fuera de los límites de referencia se evaluó como clínicamente significativo.

- 20 Ambas formulaciones fueron bien toleradas y el sabor de ambas se consideró aceptable por la mayoría de los sujetos. Todos los sujetos dijeron que usarían ambas formulaciones si estuvieran disponibles en el mercado. Una comparación entre los dos perfiles de concentración media en plasma-tiempo se presenta en la Figura 2 (círculos - formulación (a); triángulos - formulación (b)).

No hubo hallazgos en el estudio que plantearan problemas de seguridad.

## Ejemplo 6

### Comprimidos sublinguales de alfentanilo

- 30 Se prepararon comprimidos que comprenden 700  $\mu\text{g}$  y 350  $\mu\text{g}$  de clorhidrato de alfentanilo como sigue.

Se molió ácido cítrico (anhidro) utilizando un molino de chorro de aire (Pilotmill.1; Food and Pharma System, Italia). El manitol (Pearlitol 400 DC) se premezcló con diferentes cantidades de ácido cítrico micronizado en un mezclador de tambor durante 2 a 3 horas. Se añadió clorhidrato de alfentanilo micronizado a la mezcla y se mezcló durante otras 20 horas.

- 35 Después, la mezcla interactiva resultante se mezcló junto con celulosa microcristalina (Prosolv SMCC 90), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol) y fosfato trisódico anhidro o carbonato disódico anhidro durante 30 minutos adicionales.

Después se añadió estearato de magnesio (tamizado a través de un tamiz con un tamaño de 0,5 mm) a la mezcla y el mezclado continuó durante 2 minutos adicionales.

- 40 Las mezclas finales en polvo se comprimieron después en comprimidos usando una prensa de troquelado único (Korsch EK-0) equipada con troqueles redondos, planos y de bordes biselados de 7 mm, para dar comprimidos con un peso final de comprimido de 105 mg y una resistencia al aplastamiento del comprimido de 30 N. Las cantidades porcentuales relativas de los diversos ingredientes anteriores en comprimidos de 105 mg para los diversos lotes se muestran en la Tabla 5 a continuación.

- 45 Tabla 5

| Lote                       | 1                  | 2                  | 3                  | 4                  | 5                  | 6                  |
|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Clorhidrato de alfentanilo | 0,750 <sup>1</sup> | 0,750 <sup>1</sup> | 0,380 <sup>2</sup> | 0,380 <sup>2</sup> | 0,380 <sup>2</sup> | 0,380 <sup>2</sup> |
| Manitol                    | 82,75              | 82,95              | 83,32              | 83,42              | 83,85              | 83,65              |
| Ácido cítrico              | 0,40               | 0,20               | 0,20               | 0,10               | 0,20               | 0,40               |
| Fosfato trisódico          | 1,20               | 1,20               | 1,20               | 1,20               | -                  | -                  |

(continuación)

| Lote   | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
|--|------|------|------|------|------|------|
| Carbonato disódico                                       | -    | -    | -    | -    | 0,67 | 0,67 |
| Celulosa microcristalina silicificada                    | 13,4 | 13,4 | 13,4 | 13,4 | 13,4 | 13,4 |
| Croscarmelosa sódica                                     | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| Estearato magnésico                                      | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 |
| <sup>1</sup> Corresponde a 700 µg de base de alfentanilo |      |      |      |      |      |      |
| <sup>2</sup> Corresponde a 350 µg de base de alfentanilo |      |      |      |      |      |      |

**Ejemplo 7**

## Estudio de estabilidad

- 5 Se llevaron a cabo estudios de estabilidad en los comprimidos de los seis lotes de Ejemplo 6 anterior.

Las muestras se sometieron a +40 °C/75 % de HR, llevándose a cabo el análisis a los 3 meses. 26 o 36 comprimidos de cada lote se envasaron en bolsas de aluminio. Las impurezas resultantes de la degradación de alfentanilo se determinaron utilizando HPLC como se describe en el Ejemplo 1 anterior.

- 10 La Tabla 6 a continuación muestra una comparación de diversos lotes de comprimidos. La cantidad total de impurezas derivadas de alfentanilo se presenta como el % del área.

Tabla 6

| Lote              | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|
| Impurezas totales | 0,11 | 0,15 | 0,19 | 0,21 | 0,20 | 0,14 |

- 15 Además, se determinaron los tiempos de disgregación para los comprimidos preparados a partir de los lotes anteriores (bien 3 o 6 comprimidos total para cada lote) mediante un procedimiento convencional de la Farmacopea de EE.UU. (USP35/NF30 <701>) inmediatamente después de la preparación (0 meses) y tres meses después del almacenamiento (3 meses) en las condiciones anteriores. Los resultados para el comprimido con el tiempo de disgregación más largo de cada lote se presentan en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7

| Lote    | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  |
|---------|----|----|----|----|----|----|
| 0 meses | 14 | 14 | 14 | 15 | 16 | 16 |
| 3 meses | 11 | 15 | 10 | 13 | 18 | 16 |

- 20 Todos los lotes de comprimidos eran aceptables desde el punto de vista de la estabilidad y del tiempo de disgregación. Los lotes que contienen carbonato disódico no eran efervescentes.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica adecuada para administración sublingual, así como la liberación rápida de alfentanilo de la misma y/o la rápida captación de alfentanilo a través de la mucosa oral, que comprende una mezcla que comprende:
- 5 (a) micropartículas de alfentanilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyas micropartículas se presentan sobre las superficies de partículas de vehículo más grandes;  
 (b) una base débil; y  
 (c) un compuesto que es un ácido débil, cuyo ácido se presenta en mezcla íntima con las micropartículas de alfentanilo o la sal del mismo, presentándose bien:
- 10 (1) en el interior de las partículas de vehículo, de tal manera que dichas partículas vehículo comprendan un compuesto de:  
 (i) dicho material ácido; y  
 (ii) otro material de partículas de vehículo; o bien  
 (2) sobre las superficies de las partículas de vehículo.
- 15 2. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, en la que el ácido es ácido cítrico.
3. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la base débil comprende un fosfato.
4. Una composición como se reivindica en la reivindicación 3, en la que la base débil es fosfato trisódico.
5. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las partículas de vehículo comprenden manitol.
- 20 6. Una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un disgregante.
7. Una composición como se reivindica en la reivindicación 6, en la que el disgregante es un superdisgregante seleccionado de croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada o una mezcla de los mismos.
- 25 8. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la base es hidrosoluble.
9. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que está en forma de un comprimido adecuado para administración sublingual.
- 30 10. Un procedimiento de preparación de una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende mezclar en seco las partículas de vehículo con alfentanilo una sal del mismo.
11. Un procedimiento de preparación de un comprimido sublingual como se define en la reivindicación 9, que comprende comprimir o compactar directamente una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 35 12. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en un procedimiento de tratamiento del dolor.
13. Una composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 12, en la que el dolor es dolor de moderado a grave.
14. Una composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 13, en la que el tratamiento es a corto plazo.
- 40 15. Una composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en la que el dolor se asocia a un procedimiento diagnóstico, quirúrgico o relacionado con la atención.
16. Una composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 15 en la que la composición se administra no más de aproximadamente 20 minutos antes del procedimiento.
- 45 17. Una composición para su uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en la que el procedimiento de tratamiento del dolor comprende la administración sublingual a un paciente humano que necesite tratamiento de una composición farmacéutica que comprende entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 3.000 µg de alfentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha administración da lugar a una curva de concentración en plasma-tiempo después de dicha la administración, que posee

- 5 (I) un  $t_{m\acute{a}x}$  (tiempo hasta la concentración máxima en plasma) que está entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25 minutos después de dicha administración; y/o  
(II) un  $t_{\acute{u}ltimo}$  (tiempo hasta la última concentración en plasma medible) que es no más de aproximadamente 300 minutos después de dicha administración; y, opcionalmente,  
(III) una  $C_{m\acute{a}x}$  (concentración máxima en plasma), que está entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 ng por ml de plasma.

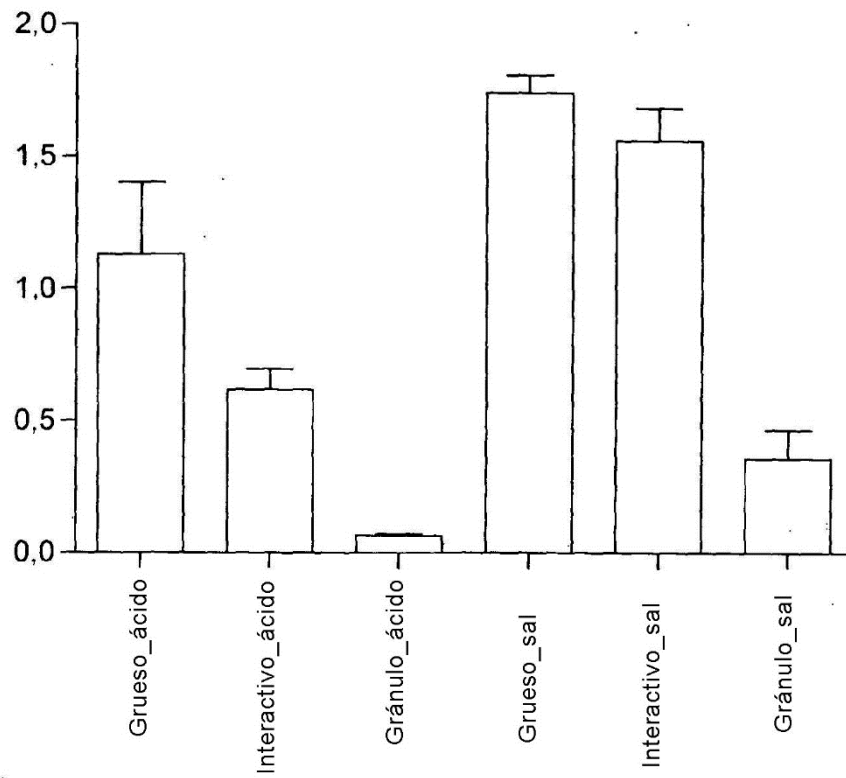


FIG. 1

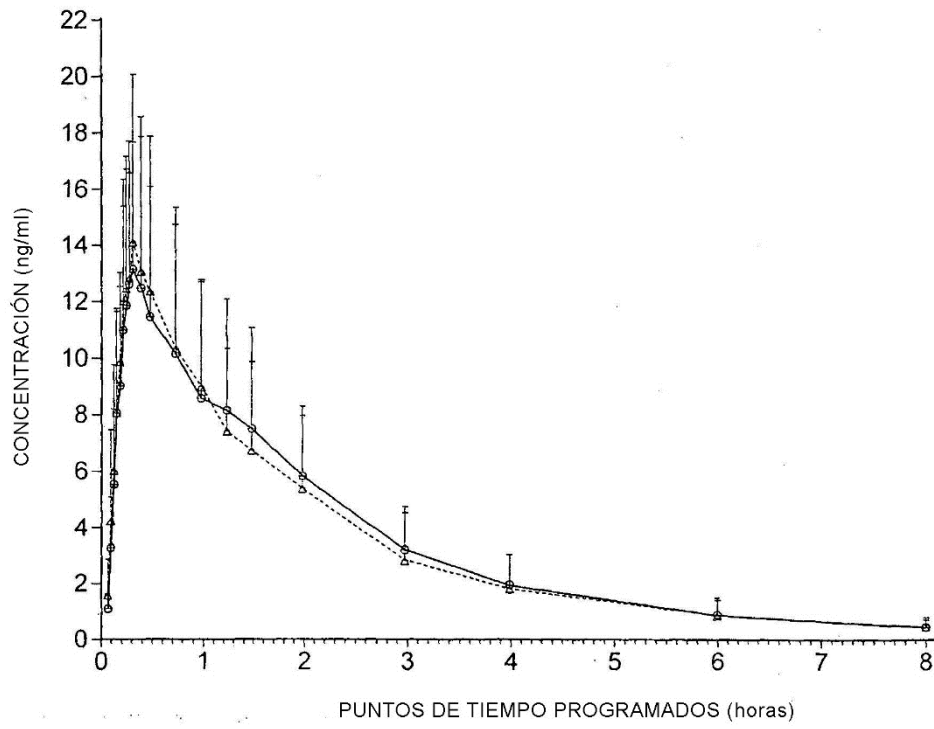


FIG. 2