

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 137**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2008 E 13158781 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2604257**

54 Título: **Formas de dosificación oral transmucosal que comprenden sufentanilo y triazolam**

30 Prioridad:

07.08.2007 US 954501 P

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

02.10.2017

73 Titular/es:

**ACELRX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
575 Chesapeake Drive
Redwood City, CA 94063, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 635 137 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

Formas de dosificación oral transmucosal que comprenden sufentanilo y triazolam

5 Antecedentes de la invención

Referencia cruzada con otras solicitudes

10 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos con núm. de serie 60/954,501, presentada el 7 de agosto de 2007.

Campo de la invención

15 La presente invención se refiere a composiciones, métodos y sistemas eficaces para sedar y proporcionar analgesia a un sujeto durante un procedimiento diagnóstico o terapéutico o antes de la inducción de anestesia general (sedación y analgesia en los procedimientos), que comprenden la combinación de un fármaco analgésico, tal como sufentanilo y el fármaco triazolam típicamente, usados para tratar la ansiedad suministrados por la vía oral transmucosal en una forma de dosificación individual.

20 Antecedentes de la tecnología

Actualmente, los regímenes estándar para la sedación y analgesia en los procedimientos tienen limitaciones evidentes con respecto a la facilidad de administración, inicio de la acción, eficacia y seguridad. Las vías de administración, formulaciones y dosificación entre otros atributos contribuyen a estas limitaciones.

25

Cada clase de fármacos tiene beneficios y riesgos. Por ejemplo, los pacientes ancianos y niños típicamente requieren dosis inferiores con relación a los pacientes adultos y los niños pueden experimentar un miedo importante e incomodidad durante la administración de los medicamentos. Algunos medicamentos se administran oralmente, mientras que muchos otros se administran por vía intravenosa (IV). Algunos medicamentos tienen un inicio lento, mientras que otros medicamentos exhiben interacciones entre fármacos y aún otros tienen efectos secundarios.

30

La tecnología reproducible y eficaz del suministro de fármacos representa un área de investigación activa y los sistemas de suministro de fármacos de manera oral transmucosal ofrecen numerosas ventajas con relación a las formas convencionales de dosificación de fármacos, que incluyen administración más cómoda y conveniente, inicio más rápido, mayor eficacia, reducción de efectos secundarios, y mejor aceptación de los pacientes. Esto es particularmente importante para la sedación y analgesia en los procedimientos.

35

Los opioides son potentes sedantes así como analgésicos que se utilizan para tratar el dolor tanto agudo como crónico de intensidad moderada a severa. Los opioides se usan además para la sedación y analgesia en los procedimientos, ya que proporcionan ansiolisis y analgesia. Sin embargo, los opioides pueden tener efectos depresivos respiratorios si no se usan adecuadamente y tienen un alto potencial de abuso. Los opioides tienen un inicio de acción relativamente rápido cuando se administran por vía IV o transmucosal.

40

Las benzodiazepinas son potentes agentes ansiolíticos y amnésicos, sin embargo, cuando se administran por la vía oral, pueden tener un inicio retardado y errático, así como una recuperación retardada después del procedimiento (Viitanen y otros, 1999). No existe un efecto analgésico directo de las benzodiazepinas o la mayoría de los sedantes. Como resultado, la ansiedad y la agitación pueden producirse debido a un dolor tratado de manera insuficiente causado por una canulación IV u otros procedimientos. Los efectos secundarios comunes con el uso de medicamentos contra la ansiedad incluyen boca seca, fatiga, mareos y dolores de cabeza. También pueden producirse efectos secundarios más severos tales como pérdida de la memoria, movimientos corporales sin coordinación, confusión, y latidos cardíacos irregulares.

50

Greenblatt D.J, y otros, N Engl J Med. 13 de junio de 1991;324(24):1691-8, muestran que las benzodiazepinas tales como el triazolam producen un mayor grado de sedación y mayor discapacidad del desempeño psicomotor en personas ancianas saludables que en personas jóvenes que recibieron la misma dosis en base a un estudio donde 26 sujetos jóvenes saludables (edad promedio de 30) y 21 sujetos ancianos saludables (edad promedio de 69) recibieron 125 mcg y 250 mcg de triazolam. Sobre la base de los resultados, los autores sugieren que la dosificación de triazolam para personas ancianas debe reducirse como promedio en un 50 por ciento.

55

La sedación en los procedimientos se intenta en muchos ambientes clínicos mediante el uso de un número de escenarios de intervención, que generalmente incluyen uso de benzodiazepinas y/u opioides por vía IV, tabletas orales, líquidos orales, o administración transmucosal. Estos métodos cumplen con grados variables de éxito con respecto al inicio de la acción, la duración de la acción, la facilidad del uso, la seguridad y los efectos secundarios.

60

Cuando no está disponible el acceso por vía IV, a menudo una benzodiazepina oral o intranasal, tal como midazolam, o un opioide intranasal, tal como sufentanilo, se usan para la sedación en los procedimientos (Karl y otros,

65

5 Anesthesiology; 1992; 76:209-215). Existen inconvenientes para el uso de un solo agente para la sedación en los procedimientos. No existe un efecto analgésico directo de las benzodiazepinas o la mayoría de los sedantes, y el uso de los opioides solos para proporcionar sedación y analgesia en los procedimientos puede dar como resultado episodios de depresión respiratoria así como náuseas y vómitos después del procedimiento (Friesen y Lockhart, Anesthesiology, 1992; 76:46-51; Karl y otros, 1992).

Existe una necesidad continua no satisfecha de composiciones, métodos, sistemas y kits para la sedación y analgesia en los procedimientos. La presente invención aborda esta necesidad.

Resumen de la invención

10

La invención proporciona una forma de dosificación sólida individual de pequeño volumen para la administración oral transmucosal a un sujeto alerta, despierto, que comprende: la combinación de 2 µg a 100 µg de sufentanilo, de 50 µg a 1000 µg de triazolam, y un material bioadhesivo, en donde el material bioadhesivo adhiere la forma de dosificación a la mucosa oral de dicho sujeto durante el período de suministro del fármaco, y en donde dicha forma de dosificación sólida tiene un volumen de menos de 100 µl y una masa de menos de 100 mg.

15

La forma de dosificación sólida tiene una masa seleccionada del grupo que consiste en menos de 90 mg, 80 mg, 70 mg, 60 mg, 50 mg, 40 mg, 30 mg, 29 mg, 28 mg, 27 mg, 26 mg, 25 mg, 24 mg, 23 mg, 22 mg, 21 mg, 20 mg, 19 mg, 18 mg, 17 mg, 16 mg, 15 mg, 14 mg, 13 mg, 12 mg, 11 mg, 10 mg, 9 mg, 8 mg, 7 mg, 6 mg y 5 mg.

20

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

25

La administración oral transmucosal, p. ej., administración sublingual, de la forma de dosificación a un sujeto da como resultado uno o más de lo siguiente (1) un T_{max} para el sufentanilo con un coeficiente de variación promedio general de menos de 40 %; (2) un área total bajo la curva de sedación según RASS (AUC_{total}) que es mayor cuando se administra la combinación de sufentanilo y triazolam al sujeto en comparación con la administración de una dosis equivalente de sufentanilo solo; (3) un T_{max} medio para el sufentanilo que es sustancialmente el mismo cuando se administra la combinación de sufentanilo y triazolam al sujeto en comparación con la administración de una dosis equivalente de sufentanilo solo; (4) una C_{max} media para el sufentanilo que es sustancialmente la misma cuando se administra la combinación de sufentanilo y triazolam al sujeto en comparación con la administración de una dosis equivalente de sufentanilo solo; (5) inicio de la sedación que es evidente en menos de una hora después de la administración; (6) una duración de la sedación de 4 horas o menos; (7) una $AUC_{0-ultima}$ relativa para el sufentanilo de más de 60 %, 70 % o 80 %; y (8) una $AUC_{0-ultima}$ relativa para el sufentanilo con un coeficiente de variación de menos de 40 %.

35

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

40

La invención proporciona además aplicadores de dosis individuales (SDA), que comprenden una forma de dosificación como se describe en la presente anteriormente.

45

En la práctica de un método ilustrativo de la invención, la forma de dosificación se administra a un sujeto durante un procedimiento clínico o de oficina o antes de la inducción de anestesia general en donde el sujeto o paciente se seda después de la administración.

Breve descripción de las figuras

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

50

Las Figuras 2A - C proporcionan una ilustración de un tipo de aplicador de dosis individual y su uso en el suministro de una forma de dosificación a un sujeto.

Las Figuras 3A - F proporcionan una ilustración de seis aplicadores de dosis individuales adicionales.

55

La Figura 4 proporciona una ilustración de un dispensador de múltiples dosis donde se almacenan una pluralidad de aplicadores de dosis individuales antes del uso.

Las Figuras 5A - C proporcionan una ilustración de modalidades de otros aplicadores de dosis individuales y aplicador de múltiples dosis.

60

Las Figuras 6A - B proporcionan una ilustración de dos etapas del uso de una modalidad de un aplicador de dosis individual.

65

Las Figuras 7A - D son representaciones esquemáticas de ejemplos adicionales de aplicadores de dosis individuales (SDA).

Las Figuras 8A - D proporcionan una representación esquemática de un dispensador de múltiples dosis que proporciona un almacenamiento de una pluralidad de SDA antes del uso, y el uso de los SDA para la administración sublingual de una forma de dosificación de fármacos.

5 Las Figuras 9A - B son una representación esquemática de una modalidad alternativa de un SDA que tiene un bloqueo por pasador **167** que debe retirarse antes que pueda inyectarse una tableta desde el SDA, así como una cubierta **29** y una válvula **33**, que sirve para proteger la tableta de la entrada de saliva cuando el SDA se inserta en la boca de un sujeto.

10 Descripción detallada de la invención

La invención se basa en composiciones, métodos, sistemas y kits a expensas de una combinación de fármacos formulados para el suministro oral transmucosal para su uso en la sedación y la analgesia en los procedimientos.

15 La presente invención proporciona novedosas formulaciones en donde la mayor parte del sufentanilo se suministra a través de la mucosa oral. Las formas de dosificación comprenden una combinación de fármacos, para el suministro con o sin un dispositivo que produce un efecto terapéutico y un perfil farmacocinético predecible y seguro.

20 Esto es importante en el escenario de un procedimiento, en particular en el escenario no hospitalario donde no puede administrarse anestesia estándar de manera segura y eficaz. Esto es importante, además, tanto en escenarios de pacientes hospitalizados como ambulatorios cuando un acceso IV difícil (debido a venas frágiles, obesidad, pacientes pediátricos, etc.) necesita una vía no invasiva para aliviar la ansiedad/el dolor del paciente antes, o en lugar de la canulación IV.

25 En una modalidad, la presente invención proporciona una formulación de combinación compuesta de la benzodiazepina ansiolítica triazolam y el congénere del fentanilo, el sufentanilo.

30 La siguiente invención describe composiciones y sistemas que encuentran utilidad en la práctica de la presente invención. La invención no se limita a las formulaciones y metodología específicas o a las condiciones médicas descritas en la presente invención, ya que estas, por supuesto, pueden variar. Debe entenderse, además, que la terminología usada en la presente invención solo tiene el propósito de describir modalidades particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención.

35 Debe notarse que como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas del singular "un", "uno" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dicte evidentemente cualquier otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "una formulación de un fármaco" incluye una pluralidad de tales formulaciones y la referencia a "un dispositivo de suministro del fármaco" incluye sistemas que comprenden formulaciones de fármacos y dispositivos para la contención, el almacenamiento y el suministro de tales formulaciones.

40 A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por el experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque puede usarse cualquier método, dispositivo, y material similar o equivalente a los descritos en la presente invención al llevar a la práctica o probar la invención, los métodos, dispositivos y materiales preferidos se describen ahora.

45 Definiciones

El término "agente activo" o "activo" puede usarse indistintamente en la presente descripción con el término "fármaco" y se usa en la presente descripción para referirse a cualquier agente terapéuticamente activo.

50 Como se usa en la presente descripción, cuando se dice que una formulación de un fármaco se "adhiera" a una superficie, tal como una membrana mucosa, significa que la formulación está en contacto con dicha superficie y se retiene en la superficie sin la aplicación de una fuerza externa. La adhesión no pretende implicar ningún grado particular de pegajosidad o unión, ni pretende implicar ningún grado de permanencia.

55 Como se usa en la presente descripción, el término "analgésico", se usa con referencia a cualquiera de una serie de fármacos usados para aliviar el dolor (lograr analgesia).

60 El término "AUC" como se usa en la presente descripción significa "área bajo la curva" en un gráfico de concentración del fármaco en plasma en función del tiempo. Generalmente la AUC se proporciona para el intervalo de tiempo de cero al infinito, sin embargo, evidentemente las concentraciones plasmáticas de un fármaco no pueden medirse 'hasta el infinito' para un paciente de manera que se usan enfoques matemáticos para estimar el AUC a partir de un número limitado de mediciones de concentración.

65 El término "AUC_{0-inf}" como se usa en la presente descripción significa el AUC (desde cero hasta el infinito) y representa la cantidad total de fármaco absorbido por el cuerpo, independientemente de la velocidad de absorción. El AUC de una

forma de dosificación transmucosal en comparación con la de la misma dosificación administrada por vía intravenosa sirve como la base para una medición de biodisponibilidad.

El término "AUC_{0-última}" se usa en la presente descripción con referencia al AUC (desde cero hasta la última medición).

5

El término "AUC_{0-última} relativa" se usa en la presente descripción con referencia al AUC_{0-última} del artículo de prueba después del suministro a través de la vía deseada en función del AUC_{0-última} para el mismo fármaco después de una administración intravenosa (sufentanilo) u oral (triazolam).

10

El término "AUC_{total}" como se usa en la presente descripción con respecto a la sedación significa "área bajo la curva" en un gráfico de los resultados a partir de la Escala de Sedación de la Agitación de Richmond (RASS) en función del tiempo para el período de tiempo desde la administración de una forma de dosificación del fármaco (tiempo 0) después de la administración hasta el último punto de tiempo del análisis de RASS en 640 minutos.

15

El término "ansiolítico" como se usa en la presente descripción se refiere a un fármaco prescrito para el tratamiento de síntomas de ansiedad.

El término "bioadhesión" como se usa en la presente descripción se refiere al proceso de adhesión de las formas de dosificación a una superficie biológica, p. ej., una membrana mucosa.

20

El término "biodisponibilidad" o "F" como se usa en la presente descripción significa "por ciento de biodisponibilidad" y representa la fracción de fármaco absorbido a partir de un artículo de prueba en comparación con el mismo fármaco cuando administrada por vía intravenosa. Se calcula a partir del AUC_∞ del artículo de prueba después del suministro a través de la vía deseada en función del AUC_∞ para el mismo fármaco después de la administración intravenosa. Se calcula a partir de la ecuación: Biodisponibilidad (%) = AUC_∞ (artículo de prueba) / AUC_∞ (vía intravenosa/artículo).

25

El término "congénere" como se usa en la presente descripción se refiere a una de muchas variantes o configuraciones de una estructura química común.

30

El "suministro controlado del fármaco" se refiere a la liberación o administración de un fármaco a partir de una forma de dosificación dada de una manera controlada para lograr el perfil farmacocinético deseado *in vivo*. Un aspecto del suministro "controlado" del fármaco es la capacidad para manipular la formulación y/o forma de dosificación para establecer la cinética deseada de la liberación del fármaco.

35

El término "desintegración" se usa indistintamente en la presente descripción con "erosión" y se refiere al proceso físico mediante el cual una forma de dosificación se descompone y pertenece a la integridad física de la forma de dosificación sola. Esto puede producirse en un número de maneras diferentes que incluyen la ruptura en pedazos más pequeños y en última instancia, partículas finas y grandes o, alternativamente, erosionar desde el exterior, hasta que la forma de dosificación desaparezca.

40

El término "formulación" o "formulación de un fármaco" o "forma de dosificación" como se usa en la presente descripción se refiere a una composición que contiene al menos un agente terapéutico o medicamento para el suministro a un sujeto. La forma de dosificación comprende una "formulación" dada o "formulación de un fármaco" y puede administrarse a un paciente en la forma de una pastilla, píldora, tableta, cápsula, membrana, tira, líquido, parche, película, gel, aerosol u otras formas.

45

Los términos "fármaco", "medicamento", "agente farmacológicamente activo", "agente terapéutico" y similares se usan indistintamente en la presente descripción y generalmente se refieren a cualquier sustancia que modifique la fisiología de un animal. Una forma de dosificación que comprende una formulación puede usarse para suministrar cualquier fármaco que pueda administrarse por la vía oral transmucosal. "Fármaco" como se usa en la presente descripción con referencia a una formulación de la invención se refiere a cualquier "fármaco", agente activo, "activo", "medicamento" o "agente terapéuticamente activo" que pueda administrarse eficazmente por la vía oral transmucosal. Se entenderá que una formulación de un "fármaco" de la invención puede incluir más de un agente terapéutico, en donde las combinaciones de agentes terapéuticos ilustrativos incluyen una combinación de un análogo opioide, tal como sufentanilo, fentanilo, alfentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, trefentanilo, o mirfentanilo, en combinación con un fármaco usado típicamente para el tratamiento de la ansiedad.

50

55

La expresión "mucoadhesión" se usa en la presente descripción para referirse a la adhesión a una membrana que está cubierta por moco, tal como en la cavidad oral. El término "mucoadhesión" puede usarse indistintamente en la presente invención con el término "bioadhesión".

60

El término "membrana mucosa" se refiere generalmente a cualquiera de las membranas biológicas cubiertas de moco en el cuerpo. Así, la absorción por la mucosa oral, es decir, absorción bucal, sublingual, gingival y palatina se contemplan específicamente.

65

- 5 El término "sedación y analgesia en los procedimientos" se usa en la presente descripción con referencia a producir un estado de relajación o somnolencia y un estado de disminución del dolor durante un procedimiento diagnóstico o terapéutico o antes de la inducción de anestesia general en un sujeto o paciente por la administración de uno o más fármacos. La sedación puede ser consciente o inconsciente en dependencia de la dosis del fármaco suministrado y la edad y el peso del paciente o sujeto. La sedación consciente no altera las funciones respiratoria, cardiaca, o los reflejos al nivel que requiera ayuda externa para estas funciones vitales. La sedación inconsciente es un estado controlado de anestesia, caracterizado por pérdida parcial o completa de los reflejos nerviosos protectores, que incluyen la capacidad de respirar independientemente y responder a las órdenes.
- 10 El término "sujeto" incluye cualquier sujeto, generalmente un mamífero (p. ej., humano, canino, felino, equino, bovino, ungulado, etc.), adulto o niño, en el cual se desea un tratamiento para un trastorno. Los términos "sujeto" y "paciente" pueden usarse indistintamente en la presente descripción.
- 15 El término "forma de dosificación oral transmucosal" se usa con referencia a una forma de dosificación, que comprende una formulación de un fármaco como se describe en la presente invención. La forma de dosificación oral se usa para suministrar una sustancia farmacéuticamente activa a la circulación mediante la mucosa oral y típicamente es una "forma de dosificación sublingual" o "forma de dosificación bucal", sin embargo, en algunos casos pueden usarse otras vías orales transmucosales. La forma de dosificación proporciona el suministro de sustancias farmacéuticamente activas a través de la mucosa oral y mediante el control de la formulación puede lograrse el ritmo de liberación de la sustancia farmacéuticamente activa. La forma de dosificación comprende excipientes farmacéuticamente aceptables y las formulaciones de fármacos que comprenden la forma de dosificación no son efervescentes ni comprenden una mezcla ordenada, esencialmente libre de agua, de micropartículas del fármaco adheridas a la superficie de las partículas del portador, donde las partículas del portador son sustancialmente más grandes que las micropartículas del fármaco.
- 20 El término "suministro oral transmucosal del fármaco" como se usa en la presente descripción se refiere a una forma de dosificación en donde el suministro del fármaco se produce sustancialmente a través de la vía oral transmucosal y no a través de la deglución seguida por absorción en el GI. Las formulaciones y las formas de dosificación de fármacos se diseñan para proporcionar una velocidad de disolución del fármaco y una velocidad de erosión de la forma de dosificación que permitan un suministro máximo por medio de la mucosa oral, típicamente, por medio de la colocación de la forma de dosificación dentro de la cavidad sublingual.
- 25 El término "sedación" como se usa en la presente descripción con respecto a la administración de fármacos sedantes, generalmente para facilitar un procedimiento médico. La sedación se evalúa mediante el uso de una serie de pruebas, un ejemplo de las cuales es la Escala de Sedación de la Agitación de Richmond (RASS). Si la puntuación de RASS de un sujeto es menor que 0 en un punto en tiempo dado, el sujeto se considera "sedado" en ese momento. La escala RASS se describe en la literatura, p. ej., en Sessler, y otros, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 166. pp. 1338-1344, (2002).
- 30 El término "forma de dosificación de fármacos de pequeño volumen" o "forma de dosificación de pequeño volumen" se usa en la presente descripción con referencia a una forma de dosificación de pequeño volumen que tiene un volumen de menos de 100 mcl y una masa de menos de 100 mg. Más específicamente, la forma de dosificación tiene una masa de menos de 100 mg, 90 mg, 80 mg, 70 mg, 60 mg, 50 mg, 40 mg, 30 mg, 29 mg, 28 mg, 27 mg, 26 mg, 25 mg, 24 mg, 23 mg, 22 mg, 21 mg, 20 mg, 19 mg, 18 mg, 17 mg, 16 mg, 15 mg, 14 mg, 13 mg, 12 mg, 11 mg, 10 mg, 9 mg, 8 mg, 7 mg, 6 mg o 5 mg o un volumen de menos de 100 mcl, 90 mcl, 80 mcl, 70 mcl, 60 mcl, 50 mcl, 40 mcl, 30 mcl, 29 mcl, 28 mcl, 27 mcl, 26 mcl, 25 mcl, 24 mcl, 23 mcl, 22 mcl, 21 mcl, 20 mcl, 19 mcl, 18 mcl, 17 mcl, 16 mcl, 15 mcl, 14 mcl, 13 mcl, 12 mcl, 11 mcl, 10 mcl, 9 mcl, 8 mcl, 7 mcl, 6 mcl o 5 mcl. La "forma de dosificación" puede tener o no características bioadhesivas y puede formar un hidrogel tras el contacto con una solución acuosa. La "forma de dosificación de fármacos de pequeño volumen" o la "forma de dosificación de pequeño volumen" puede referirse como un "NanoTab™".
- 35 Como se usa en la presente descripción, "sublingual", significa literalmente "bajo la lengua" y se refiere a un método para administrar sustancias a través de la boca de manera tal que las sustancias se absorben rápidamente a través de los vasos sanguíneos bajo la lengua en lugar de hacerlo a través del tracto digestivo. La absorción se produce a través de la mucosa sublingual altamente vascularizada y permite que una sustancia tenga un acceso más directo a la circulación sanguínea, lo que proporciona una administración sistémica directa independiente de las influencias gastrointestinales.
- 40 El término suministro "transmucosal" de un fármaco y similares pretende abarcar todas las formas de suministro a través o por medio de una membrana mucosa. En particular, un suministro "oral transmucosal" de un fármaco incluye el suministro a través de cualquier tejido de la boca, faringe, laringe, tráquea, o tracto gastrointestinal superior, particularmente los tejidos mucosales sublingual, gingival y palatino.
- 45 El término "cantidad con eficacia terapéutica" se refiere a una cantidad de un agente terapéutico, o una velocidad de suministro de un agente terapéutico (p. ej., cantidad en el tiempo), eficaz para facilitar un efecto terapéutico deseado, tal como alivio del dolor. El efecto terapéutico preciso deseado (p. ej., el grado de alivio del dolor, y la fuente del dolor aliviado, etc.) variará de acuerdo con la condición a tratarse, la tolerancia del sujeto, el fármaco y/o la formulación del

fármaco a administrarse (p. ej., la potencia del agente terapéutico (fármaco), la concentración del fármaco en la formulación, y similares), y una variedad de otros factores que pueden apreciar los expertos en la técnica.

5 El término " T_{max} " como se usa en la presente descripción se refiere al punto de tiempo de la concentración plasmática máxima observada.

El término " C_{max} " como se usa en la presente descripción se refiere a la concentración plasmática máxima observada después de la administración de un fármaco.

10 El término "tiempo de vida media terminal" o " $t_{1/2}$ [h]" como se define en la presente descripción se calcula como $\ln(2)/\lambda_z$ (definido como la constante de velocidad terminal de primer orden estimada mediante regresión lineal de la curva del tiempo en función del log de la concentración) y además se determina después de la dosificación final en estudios de dosis repetidas.

15 El término " T_{inicio} " con respecto a una sedación se usa en la presente descripción con relación al "tiempo de inicio" observado y representa el tiempo requerido para que la puntuación de RASS sea menor que cero para primera vez.

Descripción de modalidades ilustrativas

20 La presente invención se dirige a composiciones y sistemas para la sedación y analgesia en los procedimientos.

25 La invención se basa en formas de dosificación pequeñas por vía oral transmucosal que comprenden formulaciones eficaces para la inducción de sedación y analgesia en los procedimientos, por ejemplo, antes de un procedimiento terapéutico o antes de la inducción de anestesia general. Las formas de dosificación comprenden la combinación de triazolam usado para tratar la ansiedad, y el fármaco analgésico sufentanilo, suministrado por la vía oral transmucosal en una forma de dosificación individual.

30 En una aplicación ilustrativa, la invención encuentra utilidad en clínicas, consultorios médicos, y en el ambiente hospitalario para su uso en lugar de fármacos orales o IV para llevar a cabo la sedación y la analgesia en los procedimientos. Esto es particularmente importante para poblaciones tales como pacientes pediátricos, pacientes obesos, pacientes ancianos con venas frágiles, pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia, y similares.

Benzodiazepinas

35 Las benzodiazepinas son fármacos que alivian la ansiedad posiblemente por la acción sobre el sistema límbico, un área profunda dentro del cerebro que parece estar implicada en las respuestas emocionales primitivas. Los fármacos ilustrativos de la clase de las benzodiazepinas incluyen pero sin limitarse a triazolam, midazolam, temazepam, estazolam, alprazolam, diazepam y lorazepam, y usualmente se toman oralmente.

40 Las benzodiazepinas orales actúan muy rápidamente (dentro de 1-2 horas), con un número limitado de efectos secundarios que pueden incluir agitación, ansiedad empeorada, confusión, deterioro de la memoria, ausencia de coordinación, dificultades con el habla, y otros.

45 Algunos pacientes, en particular los que han tenido problemas con el alcohol o la dependencia de drogas, pueden volverse dependientes del uso crónico de las benzodiazepinas, sin embargo, no se ha demostrado que el uso a corto plazo y agudo de las benzodiazepinas, para la sedación en los procedimientos por ejemplo, conduzca a la dependencia física y la adicción. El uso de la vía sublingual para suministrar benzodiazepinas antes del procedimiento ha dado como resultado una sedación eficaz como se demuestra por los estudios referidos más adelante.

50 Triazolam

El triazolam u 8-cloro-6-(o-clorofenil) -1-metil-4H-s-triazolo-[4,3-alfa][1,4]benzodiazepina tiene un peso molecular de 343 y se comercializa bajo los nombres comerciales Halcion®, Novodorm®, Songar®). El triazolam es un derivado benzodiazepínico que generalmente se usa solamente como un sedante para tratar el insomnio.

55 El triazolam administrado oralmente tiene un tiempo de vida media en plasma de 1.5 - 5.5 horas, el más corto de las benzodiazepinas usadas clínicamente. Estudios que comparan la farmacocinética del triazolam demostraron un aumento de 50 % en C_{max} pero sin cambio en T_{max} (0.9 horas) para ancianos con respecto a adultos jóvenes. La eliminación del triazolam en los ancianos fue de aproximadamente 40 % menos que en los adultos jóvenes. Actualmente el triazolam está aprobado para el tratamiento a corto plazo del insomnio (generalmente 7 - 10 días). El triazolam está disponible como una tableta oral en dos dosificaciones: 0.125 mg y 0.250 mg. Una tableta sublingual de 0.2 mg de triazolam se comercializó como Dumozolam®, por Dumex Ltd., Dinamarca, sin embargo, ya no está disponible comercialmente. Si bien el triazolam oral generalmente se usa como una ayuda para dormir en pacientes con insomnio, existen otros estudios que demuestran el uso exitoso de este medicamento para la ansiedad en los procedimientos. La comparación de la farmacocinética del triazolam sublingual con la administración oral exhibe una biodisponibilidad 28 % mayor y un nivel plasmático máximo 20 % mayor para la vía de administración sublingual. Los

efectos del triazolam se invierten mediante administración de flumazenil. La etapa inicial en el metabolismo del triazolam es hidroxilación catalizada por el citocromo P450 3A (CYP 3A).

5 La administración sublingual de triazolam se ha descrito como eficaz para la sedación preoperatoria en una serie de situaciones: (1) La administración sublingual de 250 mcg de triazolam para la sedación preoperatoria 60 minutos antes de la cirugía oral en pacientes ambulatorios dentales dio como resultado significativamente menos ansiedad y dolor a los 15 minutos intraoperativamente que el triazolam oral y el placebo. La disminución observada en el dolor pudo haber sido un efecto indirecto ya que se ha demostrado que las benzodiazepinas no poseen un efecto analgésico directo. La comparación de la farmacocinética del triazolam sublingual con la administración oral demostró una biodisponibilidad 28 % mayor y un nivel plasmático máximo mayor para la vía de administración sublingual. Las tabletas eran del tamaño de 10 325 mg de acetaminofeno y se disolvieron en 90 segundos. El T_{max} para el sufentanilo oral y sublingual fue de aproximadamente 90 minutos. (Berthold CW, et al., *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 1997; 84(2): 119-24); (2) la PK del triazolam se evaluó en 9 niños saludables, con edades de 6 a 9 años, que recibieron triazolam 15 oral (0.025 mg/kg suspendido en Kool-Aid) antes del tratamiento dental. La concentración plasmática máxima fue de 8.5 +/- 3.0 ng/ml (media +/- SD). El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima fue de 74 +/- 25 minutos. La recuperación a partir de la sedación requirió de 180 a 240 minutos (Karl H. W, y otros, *Journal Clinical Psychopharmacology*; 1997; 17(3):169-172); (3) los efectos clínicos de una tableta sublingual de 200 mcg de triazolam se compararon con los de una tableta de 10 mg de diazepam en un estudio a doble ciegas, en 100 pacientes de 61-70 años programados para la cirugía oftálmica bajo anestesia local. La cirugía comenzó al menos 45 minutos después de 20 la administración de triazolam. Los autores concluyeron que la sedación se desarrolló 60-90 minutos después de la administración de 200 mcg de triazolam sublingual, que 200 mcg de triazolam sublingual produjo una sedación más profunda que 10 mg oral de diazepam. (Kontinen V, et al., *Canadian Journal of Anesthesia*, Vol 40, 829-834, 1993); (4) la biodisponibilidad relativa y absoluta del triazolam se evaluó después de la administración por las vías oral y sublingual. La fracción absorbida con relación a la vía intravenosa fue 20 % mayor en la sublingual que en el tratamiento oral ($p = 0.0128$); la diferencia entre tratamientos fue máxima en las primeras 2 horas como se indicó por el área bajo la 25 curva de 0 a 2 horas ($p < 0.05$) describe la biodisponibilidad relativa y absoluta del triazolam evaluado después de la administración de la tableta oral comercializada (250 mcg Halcion) y una oblea con prototipo sublingual con un comparador IV en 12 hombres. La fracción absorbida con relación a la vía intravenosa fue 20 % mayor en la sublingual que en el tratamiento oral ($p = 0.0128$); la diferencia entre tratamientos fue máxima en las primeras 2 horas como se 30 indicó por el área bajo la curva de 0 a 2 horas ($p < 0.05$). El T_{max} para triazolam sublingual fue de aproximadamente 1.19 horas (71.4 minutos) (Kroboth PD y otros, *J Clin Psychopharmacol*; 1995; 15(4):259-62); (5) ocho voluntarios adultos saludables recibieron 500 mcg de triazolam en una tableta comercialmente disponible por las vías sublingual y oral en dos ocasiones en secuencia aleatoria. La biodisponibilidad del triazolam después de la administración sublingual se 35 mostró que tenía un promedio 28 % mayor que para la administración oral de la misma dosis. El área total media bajo la curva para la administración sublingual fue significativamente mayor que la dosificación oral siguiente (28.9 vs 22.6 ng-hr/ml, $p < 0.025$). La concentración plasmática máxima después de la dosificación sublingual también fue mayor que después de la administración oral (4.7 vs 3.9 ng/ml, $p < 0.1$). No se encontraron diferencias significativas entre la administración sublingual y oral para el tiempo medio de eliminación del triazolam (4.1 vs 3.7 hr) y el tiempo de 40 concentración máxima (1.22 vs 1.25 hr) después de la dosis. (Scavone JM, y otros, *J Clin Pharmacol*; 1986; 26:208-10); (6) un estudio de la farmacocinética del triazolam sublingual en niños, donde nueve niños saludables (64-98 meses de edad) recibieron 250 mcg o 375 mcg de triazolam sublingual antes de un tratamiento dental indicó una C_{max} de 4.9 +/- 2.0 ng/ml (media +/- SD) con un intervalo de 4.0-8.2 ng/ml, un T_{max} de 75 +/- 32 minutos con un intervalo de 30-120 minutos, y un tiempo medio de eliminación de 91 +/- 32 minutos con un intervalo de 51-140 minutos. La disolución promedio de la tableta sublingual fue de 4 minutos (Tweedy y otros, *J Clin Psychopharmacol*. 2001, 21(3):268-72); (7) 45 una revisión de la literatura dental sugiere que el intervalo de dosis oral y sublingual para producir sedación es de 250-500 mcg y que es eficaz cuando se administra 30-45 minutos antes de un procedimiento. En un estudio donde 10 voluntarios adultos saludables (18-40) recibieron triazolam sublingual (250 mcg Halcion) seguido por dosis adicionales después de 60 (500 mcg) y 90 (250 mcg) minutos, la C_{max} fue mayor que 90 minutos después de la última dosis y por lo tanto no se determinó. Las tabletas se disolvieron en 2-3 minutos después de la dosificación. (Jackson D, et al., *Journal Clinical Psychopharmacology*; 2006; 26(1):4-8).

Midazolam

55 El midazolam oral se usa como un sedante antes o durante la cirugía o un procedimiento médico. El midazolam tiene una acción muy rápida y, por lo tanto, es útil para la anestesia porque produce sedación, amnesia, y alivio de la ansiedad. Se ha convertido en un agente usado comúnmente para la sedación consciente de niños antes de procedimientos diagnósticos o terapéuticos y antes de la inducción de anestesia.

60 El midazolam u 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina tiene un peso molecular de 326. El midazolam se comercializa bajo los nombres comerciales Dormicum, Flormidal, Versed, Hypnovel y Dormonid y es un derivado benzodiazepínico. Tiene potentes propiedades ansiolíticas, amnésicas, hipnóticas, anticonvulsivantes, relajantes del músculo esquelético y sedantes. Se considera una benzodiazepina de acción rápida, con un tiempo medio de eliminación corto. El midazolam tiene una biodisponibilidad oral de aproximadamente 36 % (con un intervalo amplio) y el midazolam administrado oralmente tiene un tiempo de vida media en plasma de 1.5 - 5 horas. En adultos mayores de 60 años, el tiempo de vida media en plasma del midazolam puede prolongarse hasta 3 veces. La farmacocinética del midazolam es lineal en el intervalo de dosis de 7.5-15 mg oral. El midazolam se absorbe rápida y completamente 65

después de la administración oral. Con una dosis de 15 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de 70-120 ng/ ml se alcanzan en una hora. El alimento prolonga el tiempo para la concentración plasmática máxima.

5 Hasta recientemente, solo estaba disponible una forma intravenosa del fármaco y los practicantes médicos y dentales usaban típicamente la forma intravenosa para la administración oral para evitar el trauma adicional de comenzar una IV en niños. Sin embargo, el líquido era amargo incluso con adición de saborizante. En noviembre de 1998, la Administración de Alimentos y Medicamentos aprobó un líquido claro, de color rojo púrpura, con sabor a cereza, que contenía midazolam, con un modificador artificial del amargor (Versed Syrup), y 2 mg de midazolam por 1 ml. La tasa de aceptación informada en niños fue del 90 %. La dosis recomendada para niños es una dosis individual de 0.25 a 0.5 mg/kg hasta una dosis máxima de 20 mg. El efecto secundario más importante del midazolam es la depresión o paro respiratorios, que puede revertirse con flumazenil (Romazicon).

15 Se compararon los efectos sedantes del midazolam sublingual (Roche, Dormicum, 7.5 mg) con la vía oral como una premedicación. Se incorporaron 50 pacientes en cada grupo, se evaluó el grado de sedación y se estudió el tiempo para la disolución completa del fármaco en el grupo sublingual mediante la inspección de la tableta bajo la lengua cada 5 minutos durante 20 min. Las puntuaciones de la sedación en el grupo sublingual fueron mayores que en el grupo oral en 30 y 60 min después de la administración del fármaco. En el 72 % del grupo sublingual se registró la disolución completa del fármaco en 10 min y 64 % de los pacientes en el grupo sublingual encontraron la tableta aceptable con respecto al gusto (Lim y otros, *Can J Anaesth*; 1997; 44(7):723-6).

20 La administración transmucosal de midazolam se ha descrito como eficaz para la sedación preoperatoria en una serie de situaciones: (1) el midazolam se administró transmucosalmente en 47 niños aleatoriamente asignados a 3 grupos diferentes. El grupo N recibió 0.2 mg/kg nasalmente, el grupo R 0.5 mg/kg rectalmente, y el grupo S 0.2 mg/kg sublingualmente. 30 min después de la premedicación el nivel de midazolam en el grupo sublingual fue estadísticamente mayor que en el grupo nasal. (Geldner G, y otros, *Paediatric Anaesthesia*; 1997 (7):103-109); (2) se demostró que el midazolam nasal es eficaz en el tratamiento de crisis agudas (Jeannet P y otros, *Eur J of Paediatric Neurology*, 1999, 3:73-77); (3) en un ensayo prospectivo, a doble ciegas, controlado por placebo, los niños programados para la cirugía de día recibieron midazolam inyectable mezclado con un jarabe de uva espesa y colocados bajo la lengua en una de 3 dosis (0.25, 0.5 o 0.75 mg/kg) o placebo y los niños aceptaron fácilmente la mezcla. Ninguno de los niños recibieron placebo, el 28 % que recibió 0.25 mg/kg ($P = 0.02$), el 52 % que recibió 0.5 mg/kg ($P < 0.001$), y el 64 % que recibió 0.75 mg/kg ($P < 0.001$) de midazolam mostraron una sedación satisfactoria en 15 min después de la administración (Khalil y otros, *Paediatric Anaesthesia*, 1998; (8):461-465); (4) 60 niños recibieron midazolam oral 0.5 mg/kg o placebo aproximadamente 30 min antes de la inducción de anestesia y los autores concluyeron que las benzodiazepinas, especialmente cuando se dan a través de la vía oral, pueden tener un inicio retardado y errático que da como resultado una recuperación retardada después del procedimiento (Viitanen H, y otros, *Can J Anesth.*, 1999, 46(8):766-771); (5) cuando el midazolam intranasal se comparó con sufentanilo como un premedicamento para 60 pacientes pediátricos, con edades de 1/2 a 6 años, sometidos a cirugía ambulatoria de 2 horas o menos, los niños que anteriormente no había llorado eran más propensos a llorar cuando se administró el midazolam en comparación con el sufentanilo (71 % con respecto al 20 %, $p = 0.0031$), y de 31 pacientes con midazolam, 20 experimentaron irritación nasal. (Zedie N, y otros, *Clin Pharmacol Ther*; 1996; 59:341-8); y (6) un artículo de revisión por McCann y Kain (*Anesthesia & Analgesia*, 93:98-105, 2001) informa que aunque las benzodiazepinas transmucosales, tales como el midazolam, tienen un inicio de acción rápido, la vía intranasal es irritante y crea episodios de llanto y la vía sublingual da como resultado deglutir o escupir el fármaco.

45 Ansiedad

La ansiedad es una sensación compleja de aprehensión, miedo, y preocupación a menudo acompañada por sensaciones pulmonares, cardíacas, y otras sensaciones físicas. Es una afección común que puede ser una respuesta fisiológica autolimitada a un factor de estrés, o puede persistir y dar como resultado emociones debilitantes.

50 La ansiedad puede rodear una afección o situación específicas, tales como un miedo intenso antes de un procedimiento médico o dental. El miedo de un sujeto puede ser tan grave que pueden experimentar síntomas físicos de ansiedad, e incluso tener ataques de pánico, cuando se enfrentan a la situación, o incluso anticiparse a tener que lidiar con la situación.

55 Un sujeto puede evitar someterse a un procedimiento médico o dental que temen o soportar la situación con angustia. Esto es particularmente problemático en la situación pediátrica ya que los niños a menudo no saben que su miedo a una situación es excesivo o irrazonable.

60 Frecuentemente se requiere de médicos y enfermeros para realizar los procedimientos en niños y adultos que se perciben como dolorosos o atemorizantes. A menudo los niños ven la perforación de la aguja como una fuente de dolor y miedo. En un esfuerzo por minimizar el dolor de la perforación de la aguja, el uso de una mezcla de lidocaína y prilocaína (EMLA) se ha convertido en una práctica estándar en muchos hospitales pediátricos. Desafortunadamente, EMLA requiere al menos 60 minutos para ser completamente eficaz y según se informa puede provocar vasoconstricción, lo que conduce a una difícil canulación de las venas.

65

La ansiedad en los procedimientos y la sedación exitosa se han correlacionado inversamente. Se ha demostrado que los niños con baja ansiedad son 3.8 veces más propensos a sedarse de manera exitosa (Schreiber KM y otros, Am J Emerg Med. 2006 Jul;24(4):397-401).

5 Los pacientes programados para una variedad de procedimientos clínicos o de oficinas a menudo están ansiosos y atemorizados. Altos niveles de ansiedad pueden dar como resultado procedimientos más difíciles y dolorosos. Algunos procedimientos ilustrativos incluyen biopsia de mama con aguja de núcleo, procedimientos dentales, procedimientos cosméticos, procedimientos dermatológicos, procedimientos pediátricos, fracturas de huesos o inyecciones espinales, entre otros.

10 Una serie de clases de fármacos se usan para tratar la ansiedad, que incluyen pero sin limitarse a, benzodiazepinas, beta bloqueadores, diversos ansiolíticos, inhibidores de la monoamino oxidasa, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina (SNRI) y antidepresivos tricíclicos. Determinadas clases de fármacos tienen mayor efectividad que otros para trastornos de ansiedad específicos.

15 Para un ataque de ansiedad agudo, el tratamiento a corto plazo con benzodiazepinas es un tratamiento estándar. Los episodios más crónicos de ansiedad se tratan típicamente, mediante la administración de SSRI, SNRI o buspirona. En otras situaciones, los antidepresivos tricíclicos, los beta-bloqueadores, y, raramente, los inhibidores de la monoamino oxidasa se prescriben solos o en combinación con otros fármacos para controlar la ansiedad.

20 Sufentanilo y otros opioides

Los opioides son potentes analgésicos y se utilizan para tratar el dolor tanto agudo como crónico de intensidad moderada a grave. La administración transmucosal de los opioides se ha usado para tratar la ansiedad en los procedimientos, especialmente en niños, sin embargo, la dosis requerida para la sedación mediante el uso de un opioide solo es mayor que la necesaria para propósitos analgésicos y puede dar como resultado un aumento de la incidencia de depresión respiratoria y náuseas y vómitos, que aumenta las preocupaciones de seguridad y puede retrasar la salida de la habitación de recuperación postquirúrgica (Clin. Pharmacol and Therapeutics 59:341, 1996).

25 El sufentanilo (N-[(4-(metoximetil-1-(2-(2-tienil)etil)-4-piperidinil)]-N-fenilpropanamida), se usa como un anestésico primario, para producir anestesia general equilibrada en cirugía cardíaca, para la administración epidural durante la labor y el suministro y se ha administrado experimentalmente en formulaciones intranasal y oral líquida. Una forma comercial de sufentanilo que se usa para el suministro IV es la formulación SUFENTA FORTE®. Esta formulación líquida contiene 0.075 mg/ml citrato de sufentanilo (equivalente a 0.05 mg de base de sufentanilo) y cloruro de sodio al 9.0 mg/ml en agua. Tiene un tiempo medio de eliminación plasmática de 148 minutos, y 80 % de la dosis administrada se excreta en 24 horas. El término sufentanilo, como se usa en la presente descripción incluye base de sufentanilo, citrato de sufentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado de estos.

30 El uso clínico del sufentanilo se ha limitado predominantemente a la administración IV en que quirófanos o unidades de cuidado intensivo. El sufentanilo intranasal líquido se ha estudiado en adultos y pacientes pediátricos para la sedación en los procedimientos, con dosis de 5 a 20 mcg o mayores que proporcionan efectos sedantes (Vercauteren y otros, 1988; Karl y otros, 1992). Existen algunos problemas con relación a un inicio de acción más lento y disminución de la biodisponibilidad, cuando el medicamento se deglute inadvertidamente. Por ejemplo, Helmers y otros, 1989, describen un estudio a doble ciegas que compara la eficacia de 15 mcg sufentanilo (intranasal vs. IV) para la analgesia posoperatoria, en base a una escala de valoración numérica (NRS) de 0 a 10 para el dolor en 16 pacientes. Para el sufentanilo intranasal líquido, el T_{max} fue de 10 minutos con una biodisponibilidad de 78 % y una sedación máxima en 40 minutos. Gardner-Nix J., J Pain Symptom Management. Ago 2001; 22(2):627-30 describe la administración de sufentanilo sublingual líquido a adultos en donde hubo un efecto analgésico después de la administración y que el inicio de la analgesia ocurrió dentro de 6 minutos con una duración del alivio del dolor de aproximadamente 30 minutos.

45 Vercauteren M y otros, Anaesthesia; 1988; 43:270-273, describen los efectos del sufentanilo intranasal líquido en adultos y pacientes pediátricos para la sedación en los procedimientos, con dosis de 10 y 20 mcg o mayores que proporcionan efectos sedantes (5 mcg no fue suficiente). El inicio de la sedación se logró en una media de 10 minutos (intervalo de 5-30 minutos) y en 5/40 pacientes la sedación era aún líquido evidente a los 60 minutos. La duración promedio fue de 40.8 minutos (intervalo de 10-55 minutos).

50 Antes del trabajo de los presentes inventores, no se habían publicado datos farmacocinéticos para el sufentanilo sublingual de ninguna forma. El Ejemplo 1 (más adelante) y las solicitudes de patente de Estados Unidos núms. 20070207207; 20080166404; y 20080147044; solicitudes de patente de Estados Unidos con núms. de serie 11/650,174 y 11/985,162; y la solicitud PCT núm. WO 2007/081949, describen resultados a partir de estudios clínicos en humanos donde se administró sufentanilo a través de la vía oral transmucosal.

60 El fentanilo (N-(1-fenetil-4-piperidil)-N-fenil-propanamida) se sintetizó primero en Bélgica a finales de la década de 1950, y tiene una potencia analgésica de aproximadamente 80 veces la de la morfina. El fentanilo y sus congéneres son agonistas de opioides mu que se desarrollaron originalmente como agentes anestésicos, y a menudo se administran por vía intravenosa debido a un inicio rápido de la analgesia. El fentanilo y otros agonistas de opioides, tienen el potencial de efectos secundarios perjudiciales que incluyen depresión respiratoria, náuseas, vómitos y constipación.

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

5

Después de la administración transbucal de fentanilo mediante el uso de una pastilla (p. ej., Actiq[®]), la biodisponibilidad es 50 %, aunque el T_{max} para la dosificación de 200 mcg de Actiq[®] varía de 20 - 120 minutos lo que resulta de una absorción errática en el GI debido al hecho de que el 75 % del fentanilo se deglute (inserto de empaque Actiq[®]). Publicaciones más recientes sobre el T_{max} de Actiq indican que estos tiempos originales estaban sesgados hacia un inicio más rápido (el inserto de empaque Fentora indica un intervalo de T_{max} para Actiq que se extiende hasta 240 minutos). Fentora (una tableta bucal de fentanilo) exhibe una biodisponibilidad de 65 %, con deglución informada de 50 % del fármaco. Contrario a las formas de dosificación reivindicadas, tanto Actiq[®] como Fentora tienen la desventaja que cantidades sustanciales del fentanilo administrado en pastilla son deglutidas por el paciente. Puesto que el fentanilo tiene una biodisponibilidad de 30 % a partir de la vía GI, este fármaco deglutido puede contribuir a los niveles plasmáticos de C_{max} en un grado significativo y da como resultado la C_{max} y T_{max} erráticos observados con estos productos.

10

15

El fentanilo oral transmucosal como una pastilla en una paleta (Oralet[®]) se estudió para su uso como un sedante en procedimientos y analgésico en pacientes pediátricos sometidos a extracción de la línea venosa central (Wheeler y otros, 2002). El inicio de acción fue retardado y errático ($T_{max} = 53 \pm 40$ minutos) y se concluyó que esta pastilla de fentanilo no era adecuada para la sedación en los procedimientos en niños.

20

Permanece una necesidad de preparaciones orales transmucosales que sean agentes sedantes eficaces que también puedan proporcionar analgesia, que no de resulte en deglución inadvertida del fármaco debido a grandes respuestas salivales o escurrimiento nasal.

25

Uso de opioides y otros analgésicos para la sedación y analgesia en los procedimientos.

Aunque los opioides son potentes analgésicos así como también sedantes, se conoce que producen pruritis, depresión respiratoria y/o náuseas y vómitos durante su uso agudo y dependencia física, posible comportamientos adictivos y tolerancia con su uso a largo plazo. Las benzodiazepinas son potentes ansiolíticos, sin embargo, no tienen propiedades analgésicas.

30

Cuando el acceso por vía IV no está disponible, a menudo se usa una benzodiazepina, tal como midazolam oral o intranasal, o un opioide, tal como sufentanilo intranasal, para la sedación en los procedimientos (Karl y otros, *Anesthesiology*, 76:209-15, 1992). Existen inconvenientes para el uso de un solo agente para la sedación en los procedimientos. Las benzodiazepinas, en particular cuando se administran a través de la vía oral, pueden tener un inicio retardado y errático que da como resultado una recuperación retardada después del procedimiento (Viitanen y otros, *Anesthesia & Analgesia*, 89:75-9, 1999; Viitanen y otros, *Canadian Journal of Anaesthesia*, 46:766-71, 1999).

35

40

La sedación junto con la necesidad de alivio del dolor es necesaria en muchos escenarios ambulatorios, tal como antes de un procedimiento médico o dental potencialmente doloroso. Existe una necesidad evidente de una forma de dosificación de acción rápida que produzca una sedación eficaz y alivio de la ansiedad y el dolor, y que pueda usarse de manera segura y conveniente en el escenario de un procedimiento.

45

La combinación del opioide tal como sufentanilo y la benzodiazepina triazolam en una forma de dosificación individual proporciona una oportunidad para desarrollar una pequeña dosificación oral transmucosal que proporcione un enfoque no invasivo a la sedación y analgesia en los procedimientos.

50

Como se describe adicionalmente en la presente invención, no existe un efecto analgésico directo de las benzodiazepinas o la mayoría de los sedantes, que pueda dar como resultado un aumento de la ansiedad y la agitación debido a un dolor tratado de manera insuficiente. Además, múltiples estudios han demostrado retrasos en las descargas posoperatorias cuando se usan grandes dosis de midazolam oral como una premedicación. Por otro lado, el tratamiento con opioides solos para proporcionar sedación y analgesia en los procedimientos puede dar como resultado episodios de depresión respiratoria y náuseas y vómitos después del procedimiento (Friesen y Lockhart, *Anesthesiology*, 76:46-51, 1992; Karl y otros, *Anesthesiology*, 76:209-15, 1992). Por lo tanto, existen ventajas significativas para la sedación y analgesia en los procedimientos en la combinación de un agente sedante, tal como una benzodiazepina, con un agente analgésico, tal como un opioide, en una forma de dosificación que dé como resultado alta biodisponibilidad con consistentes inicio y terminación de la acción.

55

60

Las formulaciones novedosas descritas en la presente invención se proporcionan en una forma de dosificación individual oral transmucosal que es relativamente indetectable debido al pequeño tamaño de la forma de dosificación. La administración oral transmucosal de la combinación del congénere de fentanilo sufentanilo y la benzodiazepina triazolam, permite disminuir la dosis de cada fármaco a la vez que se logra la sedación eficaz del sujeto.

65

- Un uso ilustrativo de las formas de dosificación de fármacos reivindicadas es modificar la sedación y la analgesia antes y durante un procedimiento médico o dental. Cuando las formas de dosificación de fármacos reivindicadas se usan para la sedación y analgesia en los procedimientos, el agente opioide en la forma de dosificación de fármacos es sufentanilo que se proporciona en combinación con triazolam. El sufentanilo puede proporcionarse en las formas de dosificación reivindicadas en cualquiera de un número de formulaciones y formas, p. ej., como citrato de sufentanilo o como base de sufentanilo.
- Todavía otra modalidad preferida se basa en una combinación de sufentanilo y al menos un agente adicional típico usado para el tratamiento de analgesia, p. ej., una combinación de sufentanilo y alfentanilo. Diversos fármacos opioides tienen diferentes perfiles farmacocinéticos y diferentes interacciones con variantes de corte y empalme del receptor de opioides mu y, por lo tanto, pueden usarse en combinación para aumentar el efecto terapéutico.
- Las formas de dosificación preferidas para el uso en sedación y analgesia en los procedimientos contienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 mcg de sufentanilo por cada forma de dosificación para el suministro oral transmucosal, en combinación con triazolam. La forma de dosificación contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 mcg de sufentanilo en combinación con aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 mcg de triazolam.
- En un aspecto de la invención, una forma de dosificación para su administración a adultos de 18 a 60 años de edad contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mcg de sufentanilo, en combinación con triazolam. En una modalidad ilustrativa de la invención, cada forma de dosificación para la administración a adultos de 18 a 60 años contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mcg de sufentanilo, en combinación con aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 mcg de triazolam, p. ej., aproximadamente 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 500, 600, 700, 800, 900, o 1000 mcg de triazolam.
- En otro aspecto de la invención, las formas de dosificación para administración a niños (pacientes pediátricos) o para administración a adultos por encima de 60 años de edad contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mcg de sufentanilo, en combinación con un fármaco benzodiazepínico tal como triazolam. En un aspecto de la invención, cada forma de dosificación para la administración a adultos de 18 a 60 años de edad contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mcg de sufentanilo, en combinación con aproximadamente 20 a aproximadamente 1000 mcg de triazolam, p. ej., aproximadamente 20, 40, 60, 80, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, o 1000 mcg de triazolam.
- Como entenderán los expertos en la técnica, la dosis estará en el extremo inferior del intervalo para los niños y adultos por encima de 60 años y en el extremo superior del intervalo para los adultos de 18 a 60 años de edad, según la masa corporal, en particular cuando se administra a largo plazo a adultos tolerantes a opioides.
- Formas de dosificación de fármacos.
- Las formas de dosificación de fármacos, de pequeño volumen, oral transmucosal, descritas en la presente invención producen una reducción de la respuesta salival en comparación con las formas de dosificación orales convencionales, más grandes, que se destinan a su deglución después de la administración a la cavidad oral. Tales formas de dosificación orales convencionales, más grandes, a menudo dan como resultado una cantidad sustancial del fármaco suministrado por medio de la vía gastrointestinal.
- Las formas de dosificación reivindicadas contienen una mezcla de un opioide, tal como sufentanilo y una benzodiazepina tal como triazolam y proporcionan altas tasas de absorción de la sustancia farmacéuticamente activa a través de la mucosa oral y reducción de la absorción a través del tracto gastrointestinal, lo que ofrece así una farmacocinética más consistente y reproducible y un correspondiente perfil farmacodinámico.
- Las formas de dosificación son, típicamente, "formas de dosificación sublingual", pero en algunos casos puede usarse otra vía oral transmucosal, tal como la vía bucal. El sitio preferido para el suministro oral transmucosal del fármaco es el área sublingual, aunque en algunas modalidades puede ser ventajoso que la forma de dosificación se coloque dentro de la mejilla, o que se adhiera al cielo de la boca o la goma.
- Típicamente, las formas de dosificación se adaptan para adherirse a la mucosa oral (es decir, son bioadhesivas) durante el período de suministro del fármaco, y hasta que la mayor parte o todo el fármaco se ha suministrado desde la forma de dosificación a la mucosa oral.
- Las formas de dosificación reivindicadas tienen una masa de menos de 100 mg o un volumen de menos de 100 mcl. Más específicamente, las formas de dosificación tienen una masa de menos de 100 mg, 90 mg, 80 mg, 70 mg, 60 mg, 50 mg, 40 mg, 30 mg, 29 mg, 28 mg, 27 mg, 26 mg, 25 mg, 24 mg, 23 mg, 22 mg, 21 mg, 20 mg, 19 mg, 18 mg, 17 mg, 16 mg, 15 mg, 14 mg, 13 mg, 12 mg, 11 mg, 10 mg, 9 mg, 8 mg, 7 mg, 6 mg o 5 mg o un volumen de menos de 100 mcl, 90 mcl, 80 mcl, 70 mcl, 60 mcl, 50 mcl, 40 mcl, 30 mcl, 29 mg, 28 mg, 27 mcl, 26 mcl, 25 mcl, 24 mcl, 23 mcl, 22 mcl, 21 mcl, 20 mcl, 19 mcl, 18 mcl, 17 mcl, 16 mcl, 15 mcl, 14 mcl, 13 mcl, 12 mcl, 11 mcl, 10 mcl, 9 mcl, 8 mcl, 7 mcl, 6 mcl o 5 mcl. Las formas de dosificación, típicamente, tienen características bioadhesivas y pueden formar un hidrogel tras el contacto con una solución acuosa.

- Las formas de dosificación, típicamente, tienen un tiempo de erosión de 30 segundos hasta un tiempo seleccionado del grupo que consiste en 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 y 30 minutos. Las formas de dosificación preferidas tienen un tiempo de erosión de menos de 6 minutos, y con mayor preferencia, menos de 2 minutos.
- 5 En general, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de la cantidad total de sufentanilo en una forma de dosificación administrada a la mucosa oral de un sujeto se absorbe a través de la vía oral transmucosal.
- 10 Las formas de dosificación pueden tener esencialmente cualquier forma, ejemplos de las cuales incluyen un disco redondo con una cara plana, cóncava, o convexa, una forma elipsoide, una forma esférica, un polígono con tres o más bordes y caras planas, cóncavas, o convexas. Las formas de dosificación pueden ser simétricas o asimétricas, y pueden tener características o geometrías que permiten un almacenamiento, manipulación, empaque o dosificación controlados, convenientes y fáciles
- 15 El suministro oral transmucosal del fármaco es simple, no invasivo, y puede realizarse por un cuidador o paciente con malestar mínimo. Una forma de dosificación para el suministro oral transmucosal puede ser sólida o no. En una modalidad preferida, la forma de dosificación es un sólido que se convierte en un hidrogel después del contacto con la saliva. En otra modalidad preferida, la forma de dosificación es un sólido que se erosiona sin formar un hidrogel después
- 20 del contacto con la saliva.
- Generalmente, el suministro oral transmucosal de sustancias farmacéuticamente activas se logra mediante el uso de formas de dosificación sólidas tales como pastillas o tabletas, sin embargo, también pueden usarse líquidos, aerosoles, geles, gomas, polvos, películas y similares.
- 25 Las formas de dosificación reivindicadas de fármacos se diseñan y adaptan para suministrar una cantidad sustancial de fármaco a un sujeto por medio de la mucosa oral.
- 30 Las formulaciones para la preparación de las formas de dosificación reivindicadas y los métodos para fabricarlas se describen en las solicitudes de Estados Unidos con núms. de serie 11/825,251 y 11/650,227. Una formulación ilustrativa es bioadhesiva y comprende de aproximadamente 0.0004 % a aproximadamente 0.04 % de sufentanilo, p. ej., 0.0005 %, 0.001 %, 0.002 %, 0.003 %, 0.004 %, 0.006 %, 0.008 %, 0.01 %, 0.012 %, 0.014 % o 0.016 % de sufentanilo. En general, la formulación comprende (a) una mezcla no ordenada de una cantidad farmacéuticamente activa de un fármaco; (b) un material bioadhesivo que proporciona adherencia a la mucosa oral del sujeto; y (c) ácido esteárico, en
- 35 donde la disolución de una forma de dosificación que comprende la formulación es independiente del pH, p. ej., por encima de un intervalo de pH de aproximadamente 4 a 8.
- Numerosos portadores farmacéuticamente aceptables, no tóxicos y adecuados para el uso en formas de dosificación oral pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ma Edición, 1985.
- 40 Se entenderá que la formulación se convierte en una forma de dosificación para administración oral transmucosal a un sujeto mediante el uso en los procedimientos empleados habitualmente por los expertos en la técnica, tales como compresión directa, granulación en húmedo, etc.. El proceso para la preparación de la forma de dosificación se optimiza para cada formulación para lograr una gran uniformidad en el contenido de la dosis.
- 45 En un enfoque relacionado, la combinación de un opioide, tal como un congénere del fentanilo, y una benzodiacepina, puede administrarse por inhalación o sublimación para sedar y proporcionan analgesia a un sujeto durante un procedimiento diagnóstico o terapéutico o antes de la inducción de anestesia general.
- 50 **Aplicadores de dosis individuales**
- La invención proporciona además dispositivos dispensadores que comprenden la forma de dosificación sólida, pequeña e individual de la presente invención para el suministro oral transmucosal de una forma de dosificación de fármacos a un sujeto para la sedación y analgesia en los procedimientos.
- 55 La aplicación de un dispositivo dispensador o aplicador de una dosis individual (SDA) para el suministro oral transmucosal de una que comprende la forma de dosificación sólida, pequeña e individual de la presente invención para la sedación y analgesia en los procedimientos no se limita a cualquier tipo particular de dispositivo o población de pacientes. Como tal, el SDA de la presente invención encuentra utilidad en el suministro de fármacos a sujetos pediátricos, adultos y mamíferos no humanos.
- 60 El SDA se usa para administrar la forma de dosificación sólida, pequeña e individual de la presente invención.
- 65 El SDA puede proporcionarse como un par de fórceps, una jeringa, un palito o varilla, una pajilla, una almohadilla, una cápsula, una taza, una cuchara, una tira, un tubo, un aplicador, un cuentagotas, un parche, una almohadilla adhesiva, una película adhesiva, un aspersor, un atomizador, o cualquier otra forma adecuada para la aplicación de una forma de

- 5 dosificación individual de fármacos a la mucosa oral de un sujeto, p. ej., la mucosa oral en el espacio sublingual. Como entenderá un experto en la técnica, el diseño del SDA puede variar, siempre y cuando sea eficaz para colocar una forma de dosificación del fármaco, tal como una tableta, en el lugar deseado en una membrana mucosa oral, p. ej., en el espacio sublingual, de una manera que preserve la integridad de la forma de dosificación del fármaco en el proceso de dispensación. Después del uso, el SDA se desecha, de manera que se elimine el riesgo de contaminar el dispositivo dispensador de fármacos con saliva, u otros contaminantes.
- 10 El SDA puede contener la forma de dosificación dentro de él, puede tener la forma de dosificación de fármacos unida o fijada a él, puede tener la forma de dosificación disuelta en él, y puede proporcionar un sello contra la humedad, y la luz. El SDA puede manipularse manualmente por un paciente, proveedor de servicios de salud, u otro usuario para colocar la forma de dosificación en el lugar adecuado para el suministro del fármaco.
- 15 El aplicador de dosis individuales se usa para suministrar la forma de dosificación sólida, pequeña e individual de la presente invención en la mano, la boca, bajo la lengua, u otros lugares apropiados para las necesidades específicas de suministro de fármacos.
- 20 En una modalidad, un aplicador de dosis individuales o dispositivo dispensador de fármacos se usa para suministrar una forma de dosificación a la mucosa oral, p. ej., el espacio sublingual.
- 25 La forma de dosificación dentro del SDA permanece seca antes de dispensar, en cuyo punto una forma de dosificación individual se dispensa desde el dispositivo hacia la boca, p. ej., el espacio sublingual, en donde la saliva del paciente humedecerá la tableta y permitirá la desintegración/erosión de la tableta y la disolución del fármaco. Después del uso, el SDA se desecha.
- 30 En un aspecto de la invención, una forma de dosificación de pequeño volumen de acuerdo con la presente invención se coloca en la cavidad sublingual, preferentemente, bajo la lengua en cualquier lado del frenillo lingual, de manera que se adhiera después del contacto.
- 35 En un enfoque, para la administración sublingual, una forma de dosificación de pequeño volumen puede administrarse mediante la colocación bajo la lengua, adyacente al frenillo con el uso de fórceps. Alternativamente, una forma de dosificación de pequeño volumen puede administrarse mediante la colocación bajo la lengua, adyacente al frenillo con el uso de una jeringa, un SDA de tipo jeringa, un palito o varilla, una pajilla, un cuentagotas, o cualquier otra forma adecuada para la aplicación de una forma de dosificación individual de fármacos, que incluye pero sin limitarse a un SDA.
- 40 Puede proporcionarse una pluralidad de SDA como una serie de SDA individuales unidos por el refuerzo o alojados en un dispensador de múltiples dosis o unidad de almacenamiento de múltiples dosis.
- 45 En el caso de la sedación y analgesia en los procedimientos, el dispositivo dispensador es, típicamente, un SDA. En algunos casos, los SDA se almacenan en una unidad de almacenamiento de múltiples dosis que puede referirse como un aplicador de múltiples dosis (MDA).
- 50 La forma de dosificación puede proporcionarse en un empaque que consiste en plástico o laminado moldeado que tiene muescas ("blíster") dentro de las que se coloca una forma de dosificación, lo que se denomina en la presente invención como un "empaque de blíster". Una cubierta, típicamente, un material laminado o laminilla, se usa para sellar a la parte moldeada. Un empaque de blíster puede tener o no partes preformadas o moldeadas y puede usarse para empacar un SDA de cualquier tipo.
- 55 Las Figuras 1A-B, 2A-C, las Figuras 3A-F, las Figuras 5A-C, las Figuras 6A-B, las Figuras 7A-D, la Figura 8C y las Figuras 9A-B son representaciones esquemáticas de SDA ilustrativos para su uso en la administración oral transmucosal de una forma de dosificación de fármacos.
- 60 Las Figuras 1A y 1B muestran una modalidad de un SDA **123** un dispositivo dispensador para suministrar formas de dosificación de fármacos. El dispositivo dispensador mostrado en la Figura 1A representa el SDA **123** que está listo para dispensar una forma de dosificación de fármacos **67**. En un aspecto de esta modalidad, un usuario pinza el SDA **123** que abre el aplicador y se dispensa una forma de dosificación de fármacos **67** como se muestra en la Figura 1B.
- 65 Las Figuras 2A - C muestran una modalidad de un SDA **123** que se compone de un aplicador en forma de tubo **129**, que tiene un cierre de tapón **127**, un mango **131** (p. ej., un mango ergonómico), y una forma de dosificación individual **67**. La Figura 2A muestra el SDA **123** en su configuración cerrada, antes del uso. La Figura 2B muestra el SDA **123** con su cierre de tapón **127** retirado, lo que forma una abertura **133**, y está listo para el uso. La Figura 2C muestra el SDA **123** inclinado para dispensar la forma de dosificación **67** en la mucosa oral, p. ej., en el espacio sublingual.
- Las Figuras 3A - F muestran varias modalidades alternativas del SDA **123**. En todas estas figuras el cierre del aplicador **127** se rompe y el aplicador se inclina para dejar caer la forma de dosificación de fármacos **67** adyacente a una membrana mucosa oral en la boca de un sujeto, p. ej., bajo la lengua para la colocación sublingual de la forma de

dosificación. La Figura 3A muestra un aplicador tipo tubo **129** con un mango **131** localizado axialmente debajo del tubo **129**. La Figura 3B muestra un aplicador formado como un empaque termoformado o blíster **151** con un cierre de laminilla **135** que se retira para abrir el empaque del aplicador **141** antes de colocar la forma de dosificación **67**. La Figura 3C muestra un aplicador que es un tubo **129** que se rompe para quebrar el cierre antes de la colocación de la forma de dosificación **67**. La Figura 3D muestra un empaque de una forma de dosificación **141** de tipo tubo de empaque de blíster **151** con un mango **131** de manera que después que el cierre **135** se retira hacia atrás el empaque de blíster **151** puede mantenerse e inclinarse para colocar la forma de dosificación de fármacos **67**, sobre una membrana de la mucosa oral. Las Figuras 3E y 3F muestran un empaque tipo empaque de blíster **151** con un mango **131** con forma similar a una flor o un animal, respectivamente, que van a usarse para un SDA **123** diseñado para uso pediátrico. Otras formas de SDA podrían incluir personajes de dibujos animados, animales, superhéroes u otras formas apropiadas para aplicaciones pediátricas.

La Figura 5A muestra un aplicador rígido plano **123** con una forma de dosificación **67** adherida a un extremo, por ejemplo, por medio de un material adhesivo ingerible que se disuelve rápidamente de manera que cuando el extremo del aplicador con la forma de dosificación se coloca bajo la lengua, el adhesivo se disuelve, la forma de dosificación **67** se coloca en una membrana de la mucosa oral, tal como en el espacio sublingual, y el aplicador puede retirarse. La Figura 5B muestra un aplicador **123** fabricado de un material permeable al agua, impregnado con fármaco, que forma una matriz del material y la forma de dosificación. Cuando el extremo impregnado de este aplicador **123** se coloca abajo en la boca en una membrana de la mucosa oral, la humedad en la saliva se disuelve el fármaco y lo suministra transmucosalmente. La Figura 5C muestra formas de dosificación tipo película disolvente **145** y un empaque de formas de dosificación con una pluralidad de formas de dosificación de películas disolventes **143** dentro de él. La forma de dosificación tipo película disolvente **143** se elimina del empaque **141** y se coloca en una membrana de la mucosa oral, p. ej., en el espacio sublingual donde se disuelve y suministra el fármaco transmucosalmente.

Las Figuras 6A - B proporcionan una ilustración de dos etapas de uso de una modalidad de un SDA **123**. La Figura 6A muestra el aplicador **123** en su configuración antes del uso, con dos lengüetas del aplicador **147**, dos perforaciones **149**, y un empaque de blíster **151** que contiene una forma de dosificación **67**. Para administrar la forma de dosificación **67**, las dos lengüetas del aplicador **147** se doblan hacia abajo por las perforaciones **149**, lo que forma un mango **131** (Figura 6B), y el cierre **135** se retira hacia atrás para revelar el empaque de blíster **151** y permitir que la forma de dosificación **67** caiga sobre una membrana mucosa oral, p. ej., en el espacio sublingual.

Las Figuras 7A - D son representaciones esquemáticas de ejemplos adicionales de SDA, que incluyen un SDA tipo pinza o tijera inversa (7A), donde una forma de dosificación de fármacos **67** se mantiene entre los dos lados **153** del SDA **123** de manera que cuando se libera el cierre **19**, la forma de dosificación de fármacos **67** ya no se sostiene en el SDA y puede colocarse en una membrana de la mucosa oral por el usuario; un SDA tipo jeringa (7B) con un canal circular, donde una forma de dosificación de fármacos **67** es empujada fuera del extremo del canal cuando un usuario empuja **155**, el deslizador o émbolo **159**; un SDA tipo empujador (7C) con un canal rectangular donde una forma de dosificación de fármacos **67** es empujada fuera del extremo del canal cuando un usuario empuja **155**, el deslizador **159**; o un SDA tipo deslizador (7D) donde la forma de dosificación de fármacos **67** se mantiene en una cavidad **161** y la forma de dosificación de fármacos **67** queda accesible cuando un usuario tira **157** un deslizador **159**.

En otra modalidad, un dispositivo dispensador de fármacos de la invención puede contener una pluralidad de SDA, en un cartucho o empaques individualmente, y puede dispensar un SDA individual que contiene una forma de dosificación individual de fármacos para su uso por el paciente, proveedor de servicios médicos, o usuario. El dispositivo dispensador de fármacos puede dispensar SDA individuales de la misma manera y con las mismas características como sería ventajoso para el dispensado de formas de dosificación individuales de fármacos descritas en la invención. Véase p. ej., la Figura 4 que es una representación esquemática de un aplicador de múltiples dosis **137** ilustrativo para suministrar formas de dosificación de fármacos **67**, dispensadas, cada una empaçada individualmente en un SDA **123**.

Las Figuras 8A - D proporcionan una representación esquemática de un aplicador de múltiples dosis (MDA) **137** o recipiente para almacenamiento de una pluralidad de SDA **123** antes del uso (8A); donde en la modalidad ejemplificada, existe una ranura en la cubierta superior del MDA **137** para retirar los SDA individuales **123** (8B); de manera que cada SDA individual **123** comprende una forma de dosificación de fármacos **67** (8C); y el SDA **123** facilita la colocación de la forma de dosificación de fármacos **67** bajo la lengua en el espacio sublingual (8D).

La Figura 9A es una representación esquemática de una modalidad de un SDA para el suministro de una forma de dosificación oral transmucosal a un sujeto. El SDA se proporciona en un empaque seguro para los niños como un SDA individual o alojado en un empaque dispensador múltiple (es decir, un MDA). El SDA tiene un bloqueo por pasador **167** que sirve como un elemento de bloqueo y que debe retirarse antes que una tableta pueda inyectarse desde el SDA, así como un botón de empuje **163**, que un usuario puede empujar para expulsar una tableta hacia la boca del sujeto en una membrana mucosa, p. ej., adyacente al frenillo en el espacio sublingual. El SDA puede desmontarse y tiene una envoltura inferior **169** y una envoltura superior **171**. El SDA también tiene una tapa **29** y una válvula **33**, que sirven para proteger la tableta de la entrada de saliva cuando el SDA se inserta en la boca de un sujeto. La Figura 9B es una vista en despiece de una representación esquemática del SDA mostrado en la Figura 9A en donde la envoltura inferior **169** y la envoltura superior **171** están separadas lo que ilustra el empujador **165** y una forma de dosificación **67**, así como el lugar relativo de la forma de dosificación **67**, la válvula **33**, y la tapa **29**.

Utilidad

5 El suministro transmucosal oral de fármacos proporciona un medio simple, no invasivo para administrar una forma individual de dosificación de fármacos para lograr la sedación y la analgesia. Para determinados fármacos, tales como los que tienen poca biodisponibilidad a través del tracto GI, y en situaciones donde el paciente no puede ingerir un medicamento oral, tal como antes de la anestesia, el suministro oral transmucosal proporciona una ventaja importante sobre los métodos tradicionales de administración oral, en donde el fármaco se deglute.

10 Las formas de dosificación oral transmucosal descritas en la presente invención encuentran utilidad en el suministro de una combinación de sufentanilo y triazolam. Las formas de dosificación oral transmucosal, de pequeño volumen, descritas en la presente invención proporcionan una $AUC_{0-última}$ alta relativa, baja variabilidad de T_{max} , baja variabilidad de C_{max} y baja variabilidad de AUC. El efecto sedante de las combinaciones de fármacos descritas en la presente invención puede ser el resultado de un efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico y/o puede ser debido a los tiempos de inicio y terminación diferentes de los componentes opiáceo y benzodiazepínico de la combinación.

15 Aunque las benzodiazepinas tales como triazolam y midazolam se han usado para la sedación en los procedimientos, estudios han mostrado que la amnesia residual transitoria frecuentemente se produce cuando se administran dosis orales de benzodiazepinas por encima de 250 mcg. Aunque el triazolam es una benzodiazepina de acción corta, aún puede provocar discapacidad residual hacia el siguiente día, con efectos de "resaca" tales como somnolencia, deterioro de las funciones psicomotoras y cognitivas, cualquiera de las cuales puede perjudicar la capacidad de los usuarios para manejar de manera segura, etc. (Vermeeren A., 2004, CNS Drugs. 18 (5): 297-328). Se ha mostrado además que las benzodiazepinas tales como el triazolam provocan un mayor grado de sedación y mayor discapacidad del desempeño psicomotor en personas ancianas saludables que en personas jóvenes que recibieron la misma dosis (Greenblatt y otros, 1991). Por lo tanto es importante minimizar la dosis de este agente, por ejemplo, mediante la adición de otro agente, tal como sufentanilo, que puede mejorar las propiedades sedantes del triazolam.

20 Los resultados descritos en la presente invención muestran que EL suministro oral transmucosal de la combinación de sufentanilo y triazolam fue eficaz para sedar a sujetos alertas, despiertos en un ensayo clínico en humanos. La cantidad de sedación según se mide mediante el AUC total de la puntuación de fue mayor para la combinación de sufentanilo y triazolam, que para la dosis equivalente de sufentanilo solo. Por lo tanto, la combinación de sufentanilo y triazolam produjo un mayor grado de sedación que el sufentanilo solo, aunque la duración de la analgesia no fue prolongada, siendo de aproximadamente 4 horas para ambos tratamientos.

25 Las combinaciones reivindicadas de fármacos encuentran particular utilidad en aplicaciones pediátricas, ya que la naturaleza cómoda y segura de la forma de dosificación permitirá que los niños pequeños acepten fácilmente este modo de terapia y el fármaco se suministrará transmucosalmente de manera confiable. Ejemplos específicos incluyen, pero sin limitarse a, sedación y analgesia asociadas con un procedimiento médico o dental o en una situación de emergencia, en particular, cuando el acceso por vía IV no está disponible o no es conveniente, cuando un niño es NPO (no tiene permitida la ingestión oral) o cuando se requiere un inicio rápido del efecto del fármaco.

Las formas de dosificación de la invención encuentran utilidad adicional en aplicaciones veterinarias.

30 Todas las publicaciones mencionadas en la presente invención se referencian con el propósito de describir y divulgar las composiciones y metodologías que se describen en las publicaciones que podrían usarse en conjunto con la invención descrita en la presente. Las publicaciones discutidas en la presente se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada debe interpretarse en la presente descripción como una admisión de que la invención no tiene derecho a preceder dicha descripción en virtud de una invención anterior.

35 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no se destinan a limitar ningún aspecto de la invención como se expone anteriormente o en las reivindicaciones más adelante.

Ejemplos

55 Ejemplo 1. Estudio clínico Fase 1 de sufentanilo sublingual

60 Dos formulaciones diferentes de sufentanilo sublingual se evaluaron anteriormente en un ensayo clínico Fase 1, que incluyó una forma de erosión más lenta (tiempo de erosión de aproximadamente 15-25 minutos), y una forma de erosión más rápida (tiempo de erosión aproximado de 6-12 minutos). Los pacientes recibieron un bloqueo con un antagonista del receptor de opioides μ , naltrexona (50 mg oralmente dos veces por día). En un estudio detallado en la solicitud de Estados Unidos con núm. de serie 11/985,162, las concentraciones plasmáticas de sufentanilo con respecto al tiempo se analizaron y tabularon. La concentración máxima del sufentanilo en plasma (C_{max}), el tiempo para la C_{max} (T_{max}), el área bajo la curva (AUC_{inf}), F y $t_{1/2}$ terminal que incluye C_{max} , T_{max} , y $t_{1/2}$ se evaluaron para cada grupo de dosis. Los resultados relevantes se resumen más adelante en las Tablas 1A y 1B.

65

Ejemplo1A: Todos los sujetos recibieron una infusión IV por 10 minutos de 5 mcg de sufentanilo. Después de un período de reposo farmacológico de 1 día, cada sujeto recibió después una administración sublingual individual de una forma de dosificación (que comprende una formulación de erosión lenta) que contiene 2.5 mcg de sufentanilo. En los dos días posteriores del estudio, se aumentó la dosis, y cada sujeto recibió una forma de dosificación (que comprende una formulación de erosión lenta) que contiene 5 y 10 mcg de sufentanilo.

Ejemplo 1B: Todos los sujetos recibieron cuatro dosis sublinguales repetidas de una forma de dosificación (que comprende una formulación de erosión lenta) que contiene 5 mcg de sufentanilo administrada a intervalos de 10 minutos.

La Tabla 1A proporciona un resumen de parámetros farmacocinéticos que incluyen C_{max} , T_{max} , AUC_{inf} , F y $t_{1/2}$. La C_{max} después de múltiples dosificaciones sublinguales fue de 46.36 pg/ml. El AUC_{inf} promedio aumentó con múltiples dosificaciones sublinguales de sufentanilo y generalmente fue proporcional a la dosis en comparación con una sola administración sublingual.

Tabla 1A. Resumen de los parámetros farmacocinéticos del sufentanilo

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

Ejemplo 1C: Los sujetos se administraron con una infusión IV por 10 minutos de 5 mcg sufentanilo, una sola administración sublingual de una forma de dosificación que contiene 10 mcg de sufentanilo (formulación de erosión más rápida) y cuatro dosis sublinguales repetidas de una forma de dosificación que contiene 10 mcg de sufentanilo (formulación de erosión más rápida) administrada a intervalos de 20 minutos.

Ejemplo 1D: Los sujetos se administraron con una infusión IV por 20 minutos de 50 mcg sufentanilo y una sola administración sublingual de una forma de dosificación que contiene 80 mcg de sufentanilo (formulación de erosión más rápida).

La Tabla 1B proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos que incluyen C_{max} , T_{max} , AUC_{inf} , F y $t_{1/2}$.

Tabla 1B. Resumen de los parámetros farmacocinéticos del sufentanilo

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

Ejemplo 2. Estudio clínico Fase 1 de sufentanilo y triazolam sublingual para la sedación y la analgesia en los procedimientos

La farmacocinética y farmacodinámica del sufentanilo y/o el triazolam administrados a través de la vía sublingual mediante el uso de una tableta de 3 concentraciones diferentes se evaluaron en un ensayo clínico Fase 1. El diseño experimental es un diseño aleatorizado de 2 cohortes, cruzamiento de 5 brazos, abierto en los días 1 y 2, a doble ciegas en los días 3 a 5, de dosis individuales, en ayunas. El estudio involucró 24 sujetos masculinos y femeninos normales, saludables, no fumadores, divididos en 2 cohortes de la siguiente manera: Cohorte 1: 12 sujetos masculinos y femeninos dentro del intervalo de edad de 18 y 60 años y Cohorte 2: 12 sujetos masculinos y femeninos dentro del intervalo de edad de 61 y 80 años.

El estudio se basó en un solo período de 7 días de estudio para cada sujeto y cada cohorte recibió: Día 1: Halcion® (triazolam) tabletas de 125 mcg oralmente; Día 2: 5 mcg de sufentanilo IV (infusión lenta). El cohorte 1 recibió además una tableta sublingual que contenía 10 mcg de sufentanilo y 200 mcg de triazolam, 15 mcg de sufentanilo y 200 mcg de triazolam o 10 mcg de sufentanilo solo en los días 3-5 en un diseño aleatorizado, a ciegas. El cohorte 2 recibió además una tableta sublingual que contenía 10 mcg de sufentanilo y 200 mcg de triazolam, 10 mcg de sufentanilo y 100 mcg de triazolam o 10 mcg de sufentanilo solo en los días 3-5 en un diseño aleatorizado, a ciegas. Las composiciones fraccionales (%) de la formulación para cada forma de dosificación/tableta de sufentanilo y triazolam se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Composición fraccional por tableta de sufentanilo/triazolam.

Ingrediente	10 mcg de sufentanilo/100 mcg de triazolam (% p/p)	10 mcg de sufentanilo/200 mcg de triazolam (% p/p)	15 mcg de sufentanilo/200 mcg de triazolam (% p/p)
Citrato de sufentanilo, USP	0.256	0.256	0.385
Triazolam, (Conforme a USP)	1.709	3.419	3.419
Manitol, EP/USP/JP	68.784	67.075	66.947
Fosfato dicálcico Dihidrato, USP/FCC/EP	20.000	20.000	20.000
Hidroxipropil metilcelulosa (Methocel) K4M Premium CR, EP	3.000	3.000	3.000
Ácido esteárico, NF/EP/BP/JP	5.000	5.000	5.000
Estearato magnésico, NF	1.000	1.000	1.000
Hidroxitolueno butilado, USP	0.250	0.250	0.250
Total	100.00	100.00	100.00

La composición en masa (en mg) por tableta para cada concentración de las tabletas de sufentanilo y triazolam se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Composición en masa (mg) por tableta para cada concentración de tabletas de sufentanilo/triazolam.

Ingrediente	10 mcg de sufentanilo/100 mcg de triazolam (mg/tableta)	10 mcg de sufentanilo/200 mcg de triazolam (mg/tableta)	15 mcg de sufentanilo/200 mcg de triazolam (mg/tableta)
Citrato de sufentanilo, USP	0.015	0.015	0.0225
Triazolam (conforme a USP)	0.1000	0.2000	0.200
Manitol, EP/USP/JP	4.024	3.924	3.916
Fosfato dicálcico Dihidrato, USP/FCC/EP	1.170	1.170	1.170
Hidroxipropil metilcelulosa (Methocel) K4M Premium CR, EP	0.176	0.176	0.176
Ácido esteárico, NF/EP/BP/JP	0.293	0.293	0.293
Estearato magnésico, NF	0.059	0.059	0.059
Hidroxitolueno butilado, USP	0.0146	0.0146	0.0146
Total (mg)	5.85	5.85	5.85

La composición fraccional (%) y en masa (mg) para la concentración de 10 mcg de tabletas de sufentanilo se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Composición fraccional y en masa de las tabletas de 10 mcg de sufentanilo.

5

10

15

20

Ingrediente	10 mcg de sufentanilo (% p/p)	10 mcg de sufentanilo (mg/tableta)
Citrato de sufentanilo, USP	0.256	0.015
Manitol, EP/USP/JP	74.9	4.122
Fosfato dicálcico Dihidrato, USP/FCC/EP	20.000	1.170
Hidroxiopropil metilcelulosa (Methocel) K4M Premium CR, EP	3.000	0.176
Ácido esteárico, NF/EP/BP/JP	5.000	0.293
Estearato magnésico, NF	1.000	0.059
Hidroxitolueno butilado, USP	0.250	0.0146
Total	100.00	5.85

25

Una serie de muestras sanguíneas se extrajeron durante el estudio como se ejemplifica por el siguiente esquema: En los días 1 a 5: Se extrajo una muestra antes de la dosificación y aproximadamente a los 5, 10, 15, 20, 40, 60, 90, 120, 160, 240, 320, 480 y 640 minutos después de la dosificación.

30

Los parámetros farmacocinéticos (PK), que incluyen los siguientes, se calcularon para el sufentanilo y el triazolam: AUC_{0-última}, C_{max}, T_{max}, t_{1/2} y AUC_{0-última} relativa.

35

El análisis de sufentanilo y triazolam se realizó de acuerdo con el siguiente método. El sufentanilo, el triazolam y los patrones internos fentanilo y triazolam-D4 se extrajeron a partir de 0.2 ml de plasma humano mediante extracción en fase sólida en un medio orgánico y se reconstituyeron en 200 µl de solución de reconstitución. Se inyectó una alícuota en un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento y se detectó mediante el uso de un espectrómetro de masas en tándem TSQ Quantum y se cuantificó mediante el uso de un método de relaciones de picos. Los análisis de sufentanilo y triazolam se realizaron en Biovail Contract Research.

40

45

Los parámetros farmacodinámicos (PD) se evaluaron mediante el uso de puntuaciones sedantes [+4 a -5 para la escala RASS, y 0 a 10 para la escala de valoración numérica (NRS). La puntuación de RASS y la puntuación de NRS se determinaron y registraron para cada paciente en una serie de puntos de tiempo después de cada dosis. La escala RASS se usa como una evaluación sustancialmente objetiva para la sedación e incluye una escala de -5 (sedado) a +4 (combativo), e incluye un procedimiento para evaluar y asignar la puntuación de la sedación para un paciente. La escala de valoración numérica (NRS) proporciona una evaluación del propio sujeto con respecto a la sedación mediante el uso de un NRS de 11 puntos, donde a los pacientes se les preguntó su nivel de sedación de una escala de 0 a 10, donde 0 = sentirse despiertos y alertas, y 10 = dormidos.

50

No se produjeron eventos adversos relacionados con náuseas/vómitos o sedación respiratoria durante este estudio para ningún sujeto con ninguna dosis de la medicación del estudio.

Los resultados de un análisis del inicio de la sedación según la escala RASS (horas) en sujetos menores de 61 años de edad se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Análisis del inicio de la sedación según la escala RASS (horas) en sujetos menores de 61 años de edad

55

60

N	12	12	9
	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 15/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg
Media	0.841	0.584	0.964
(SD)	0.69	0.352	0.908

65

Los resultados de un análisis del AUC total de la sedación según la escala RASS en sujetos menores de 61 años de edad se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Análisis de AUC_{total} de la sedación según la escala RASS: Sujetos menores de 61 años.

N	12	12	9
	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 15/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg
Media de RASS	7.537	8.116	4.259
RASS (SD)	3.939	4.435	3.252

Los resultados de un análisis de la duración total de la sedación según la escala RASS en sujetos menores de 61 años de edad se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Análisis de AUC de la duración total de la sedación según la escala RASS: Sujetos menores de 61 años de edad

N	12	12	9
	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 15/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg
Media de RASS	4.048	3.972	2.843
RASS (SD)	1.486	1.839	2.388

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

Tabla 8. Análisis del inicio de la sedación según la escala RASS (horas) en sujetos que tenían al menos 61 años de edad

N	9	9	10
	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg	Sufentanilo 10/ Triazolam 100 (mcg)
Media	0.446	0.436	0.343
(SD)	0.34	0.129	0.167

Los resultados de un análisis del AUC total de la sedación según la escala RASS en sujetos que tenían al menos 61 años de edad se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Análisis del AUC_{total} de la evaluación de la sedación según la escala RASS: Los sujetos tenían al menos 61 años de edad

N	12	12	12
	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg	Sufentanilo 10/ Triazolam 100 (mcg)
Media de RASS	9.732	5.203	6.724
RASS (SD)	8.501	4.651	4.866

Los resultados de un análisis de la duración total de la sedación según la escala RASS en sujetos que tenían al menos 61 años de edad se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Análisis de AUC de la duración total de la sedación según la escala RASS: Los sujetos tenían al menos 61 años de edad

N	12	12	12
	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg	Sufentanilo 10/ Triazolam 100 (mcg)
Media de RASS	4.388	4.618	5.548
RASS (SD)	3.533	3.601	3.293

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

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

Parámetro		Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 15/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg
C _{max}	(pg/mL)	21.64 +/- 6.59	33.00 +/- 15.17	20.0 +/- 5.87
T _{max}	(h)	0.94 +/- 0.39	0.82 +/- 0.17	0.74 +/- 0.28
AUC _{0-última}	(hr*pg/ml)	43.30 +/- 19.36	75.88 +/- 41.35	35.68 +/- 10.60
t _{1/2}	(h)	4.65 +/- 3.40	2.64 +/- 0.78	3.37 +/- 1.60
AUC _{0-última} relativa	(%)	95%	101%	84 %
Datos informados como media +/- SD. Los valores de AUC _{0-última} relativa se obtuvieron mediante la normalización de las dosis con el comparador de 5 mcg IV de sufentanilo.				

Los resultados del análisis farmacocinético para el triazolam en sujetos menores de 61 años de edad se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Resumen de los parámetros farmacocinéticos del Triazolam en sujetos menores de 61 años de edad

Parámetro		Triazolam 125 mcg	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 15/ Triazolam 200 (mcg)
C _{max}	(pg/mL)	1224.8 +/- 385.0	1528.9 +/- 520.6	1553.5 +/- 448.0
T _{max}	(h)	0.94 +/- 0.46	2.54 +/- 1.43	1.86 +/- 0.99
AUC _{0-última}	(hr*pg/ml)	5151.9 +/- 2364.7	9451.1 +/- 3721.4	9501.8 +/- 3639.3
t _{1/2}	(h)	3.10 +/- 1.27	3.46 +/- 1.03	4.08 +/- 2.45
AUC _{0-última} relativa	(%)	NA	120 %	121 %
Datos informados como media +/- SD Los valores de AUC _{0-última} relativa se obtuvieron mediante la normalización de las dosis con el comparador de 125 mcg de triazolam oral.				

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

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

Parámetro		Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10 mcg	Sufentanilo 10/ Triazolam 100 (mcg)
C _{max}	(pg/mL)	21.83 +/- 11.50	24.83 +/- 16.33	25.33 +/- 6.49
T _{max}	(h)	1.00 +/- 0.29	0.88 +/- 0.48	0.75 +/- 0.21
AUC _{0-última}	(hr*pg/ml)	53.65 +/- 49.04	47.65 +/- 26.84	52.26 +/- 17.69
t _{1/2}	(h)	5.32 +/- 5.20	5.02 +/- 6.32	3.65 +/- 2.44
AUC _{0-última} relativa	(%)	107 %	87 %	108 %
Datos informados como media +/- SD Los valores de AUC _{0-última} relativa se obtuvieron mediante la normalización de las dosis con el comparador de 5 mcg IV de sufentanilo.				

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

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

Parámetro		Triazolam 125 mcg	Sufentanilo 10/ Triazolam 200 (mcg)	Sufentanilo 10/ Triazolam 100 (mcg)
C _{max}	(pg/mL)	1139 .8 +/- 490.3	1599.7 +/- 554.3	947.2 +/- 351.6
T _{max}	(h)	0.97 +/- 0.45	2.53 +/- 1.19	2.22 +/- 1.45
AUC _{0-última}	(hr*pg/ml)	5437.2 +/- 3441.5	10867.1 +/- 5566.5	6007.2 +/- 3372.3
t _{1/2}	(h)	3.46 +/- 1.23	4.66 +/- 2.21	4.45 +/- 1.79
AUC _{0-última} relativa	(%)	NA	132 %	140 %
Datos informados como media +/- SD Los valores de AUC _{0-última} relativa se obtuvieron mediante la normalización de las dosis con el comparador de 125 mcg de triazolam oral.				

Aunque lo anterior se ha descrito con algunos detalles a manera de ilustración y ejemplo con propósitos de claridad y comprensión, para los expertos en la técnica será evidente que determinados cambios y modificaciones pueden llevarse a la práctica. Varios aspectos de la invención se han logrado por una serie de experimentos, algunos de los cuales se describen por medio de los siguientes ejemplos no limitantes. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención, que se define por la descripción adjunta de las modalidades ilustrativas.

Reivindicaciones

- 5 1. Una forma de dosificación sólida individual de pequeño volumen para la administración oral transmucosal a un sujeto alerta, despierto, que comprende:
la combinación de 2 µg a 100 µg de sufentanilo, de 50 µg a 1000 µg de triazolam, y un material bioadhesivo, en donde el material bioadhesivo adhiere la forma de dosificación a la mucosa oral de dicho sujeto durante el período de suministro del fármaco, y en donde dicha forma de dosificación sólida tiene un volumen de menos de 100 µl y una masa de menos de 100 mg.
- 10 2. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicha forma de dosificación tiene una masa seleccionada del grupo que consiste en menos de 90 mg, 80 mg, 70 mg, 60 mg, 50 mg, 40 mg, 30 mg, 29 mg, 28 mg, 27 mg, 26 mg, 25 mg, 24 mg, 23 mg, 22 mg, 21 mg, 20 mg, 19 mg, 18 mg, 17 mg, 16 mg, 15 mg, 14 mg, 13 mg, 12 mg, 11 mg, 10 mg, 9 mg, 8 mg, 7 mg, 6 mg y 5 mg.
- 15 3. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 2, en donde dicha forma de dosificación tiene una masa menor de 50 mg.
- 20 4. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, en donde al menos 55 % de la cantidad total de sufentanilo en dicha forma de dosificación administrada a la mucosa oral de un sujeto se absorbe a través de la vía oral transmucosal.
- 5 5. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicha forma de dosificación comprende aproximadamente 100 µg a aproximadamente 500 µg de triazolam.
- 25 6. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicha forma de dosificación comprende aproximadamente 5 µg a aproximadamente 50 µg de sufentanilo.
- 30 7. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicha forma de dosificación comprende aproximadamente 5 µg a aproximadamente 50 µg de sufentanilo y aproximadamente 150 µg a aproximadamente 1000 µg de triazolam.
- 35 8. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, que comprende la combinación de 5 µg a 50 µg de sufentanilo y de 100 µg a 500 µg de triazolam.
- 40 9. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 8, en donde después de la administración a dicho sujeto, el inicio de la sedación se produce en menos de una hora.
- 45 10. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 8, en donde después de la administración la duración de la sedación es 4 horas o menos.
- 50 11. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 8, que comprende una cantidad de sufentanilo eficaz para inducir sedación, pero por debajo de una dosis que induce depresión respiratoria.
12. Un aplicador de dosis individual (SDA) que comprende una forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho SDA es eficaz para administrar dicha forma de dosificación a la mucosa oral de dicho sujeto.
13. Una composición para usar en el tratamiento de la ansiedad y el dolor, que comprende la combinación de sufentanilo y triazolam en donde dicha combinación se proporciona en una forma de dosificación individual para la administración oral transmucosal, y en donde dicha composición está en forma de una tableta y tiene una masa de menos de 100 mg o un volumen de menos de 100 µl.

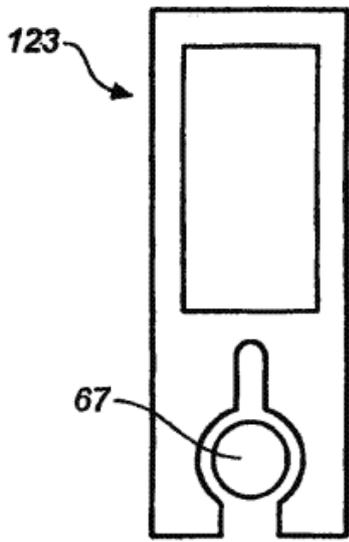


FIG. 1A

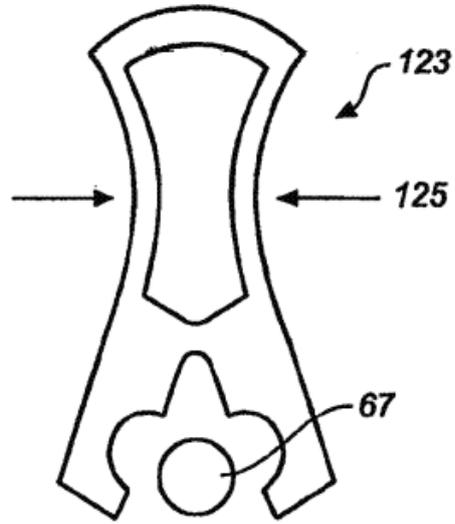


FIG. 1B

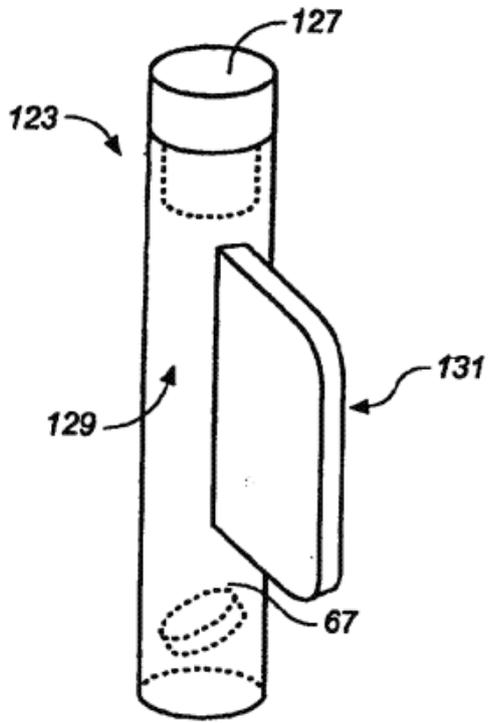


FIG. 2A

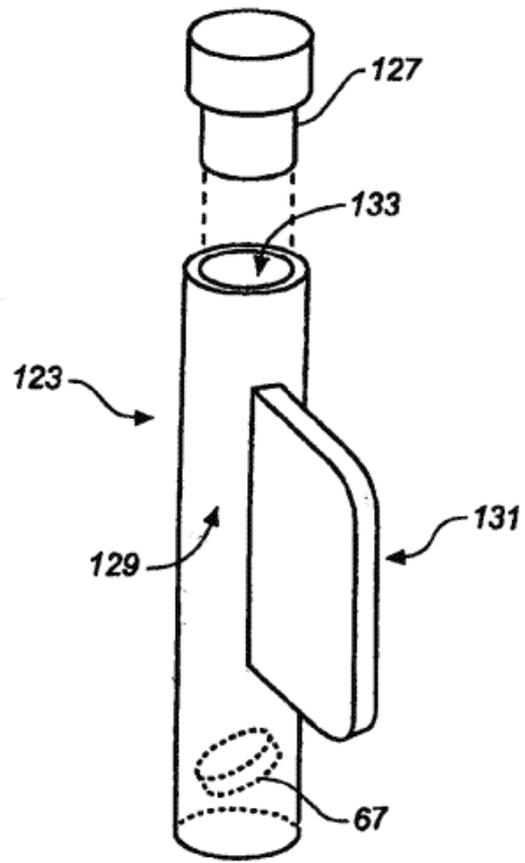


FIG. 2B

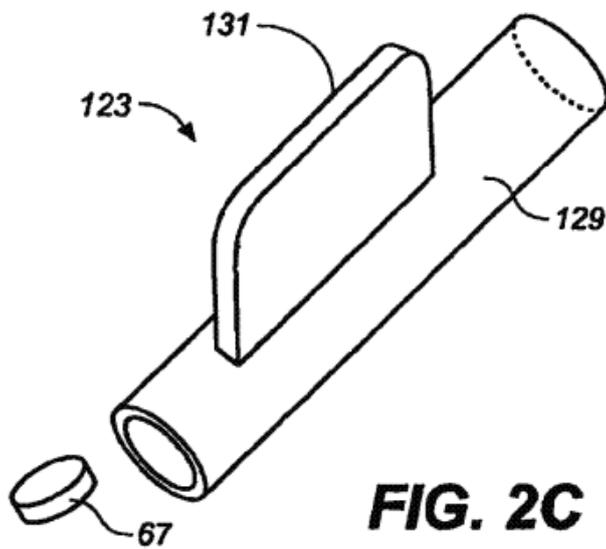


FIG. 2C

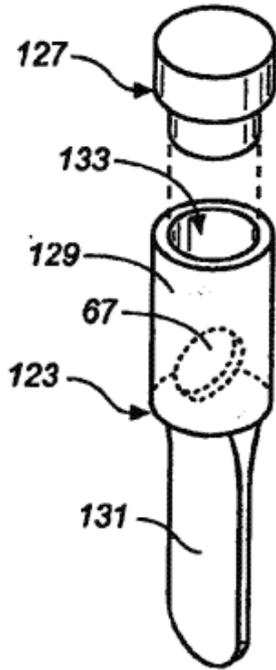


FIG. 3A

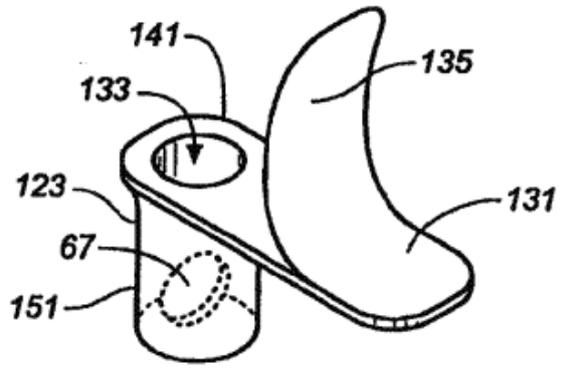


FIG. 3B

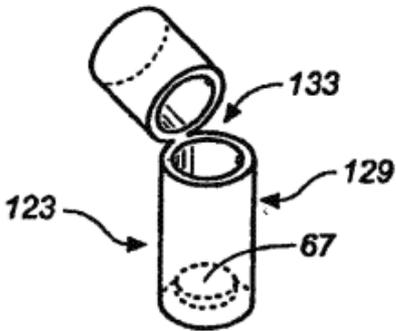


FIG. 3C

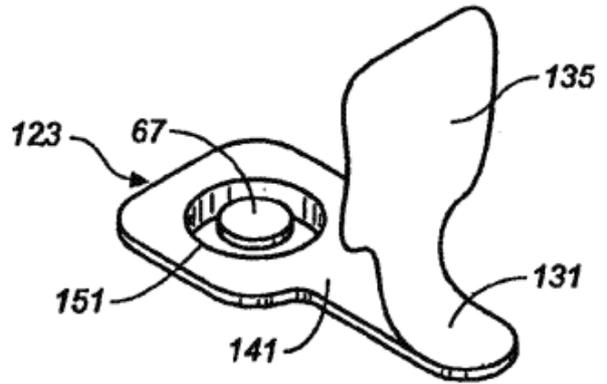


FIG. 3D

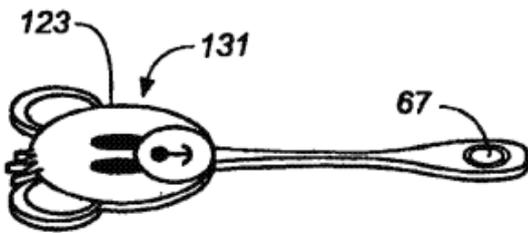


FIG. 3E

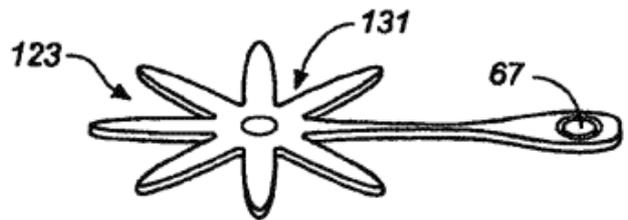


FIG. 3F

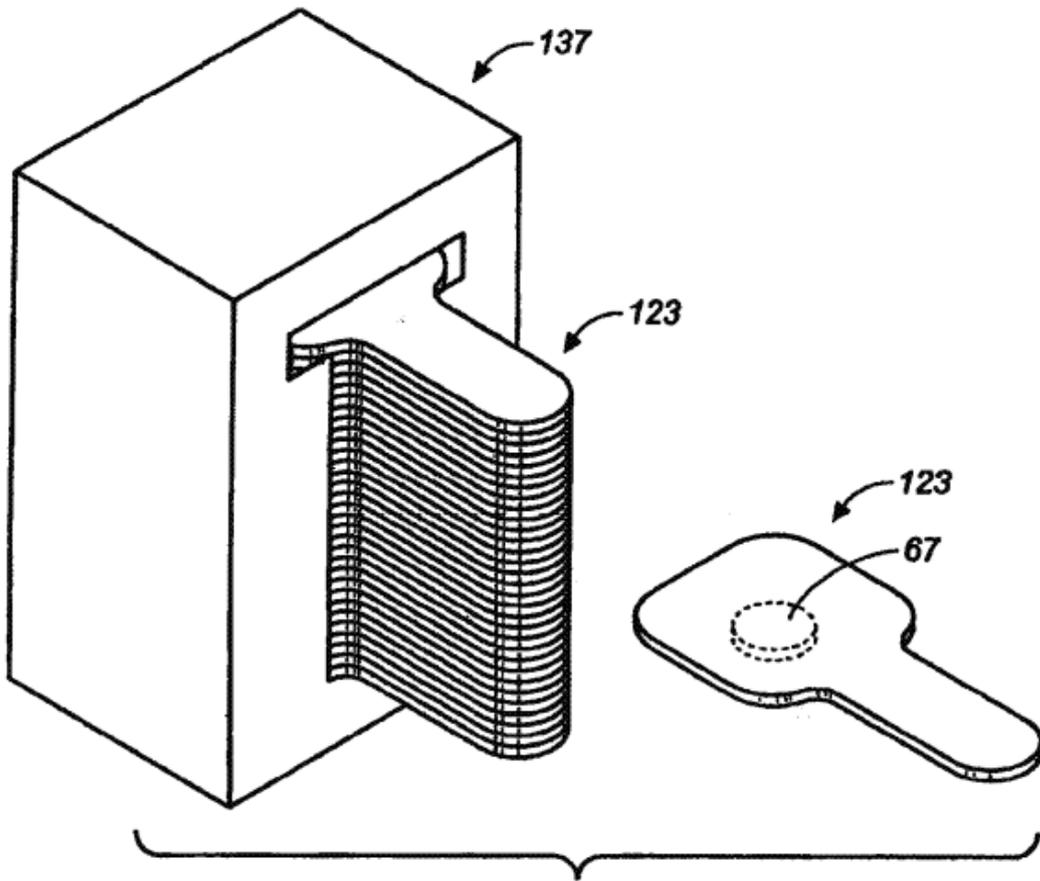


FIG. 4

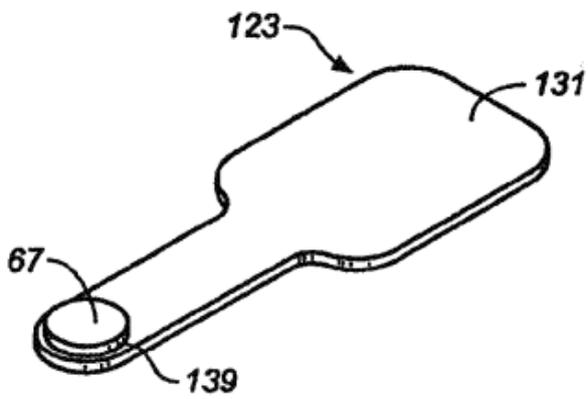


FIG. 5A

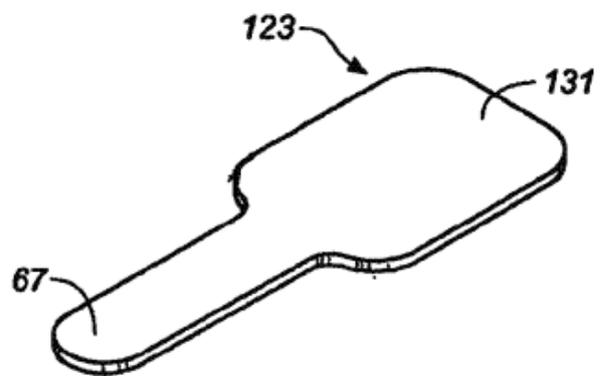


FIG. 5B

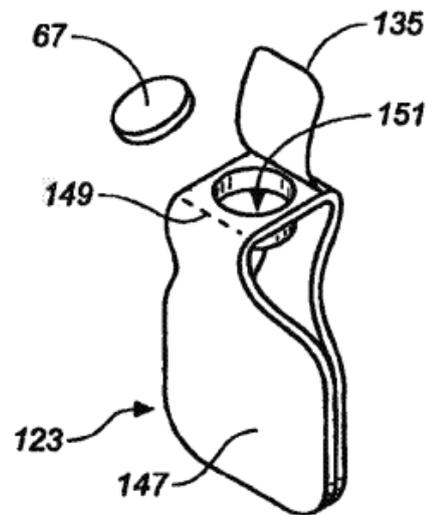
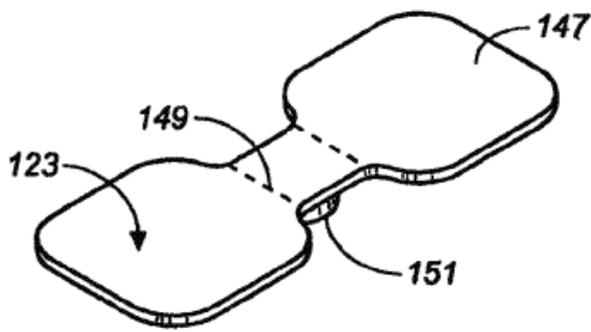
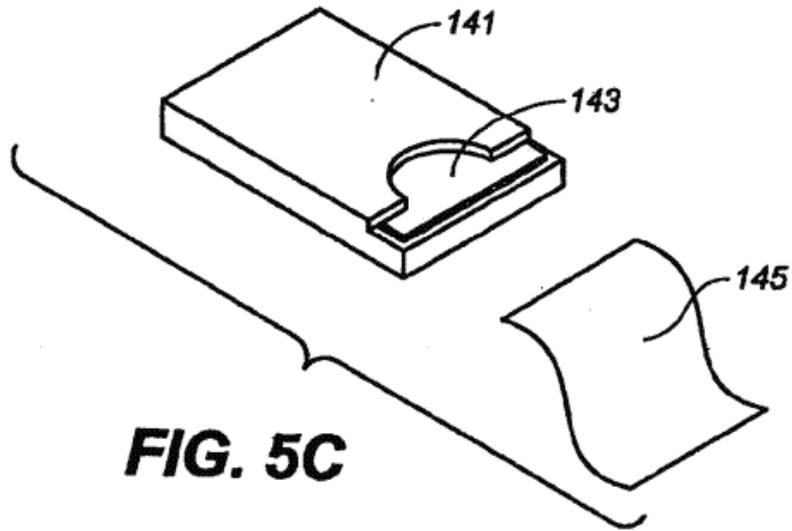


FIG. 7A

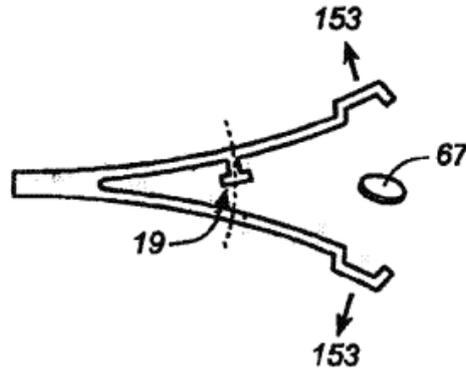


FIG. 7B

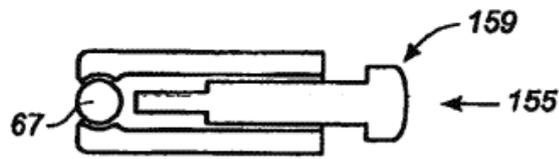


FIG. 7C

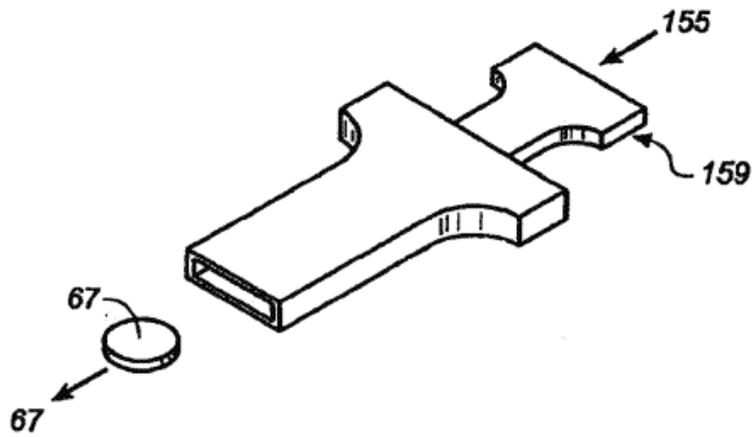
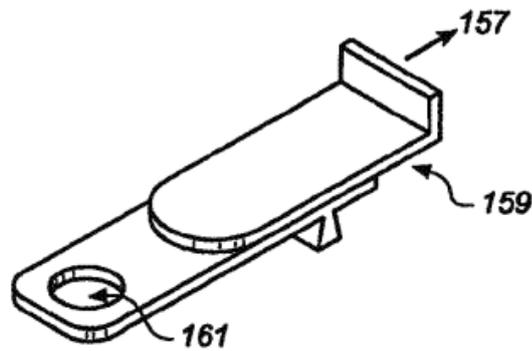


FIG. 7D



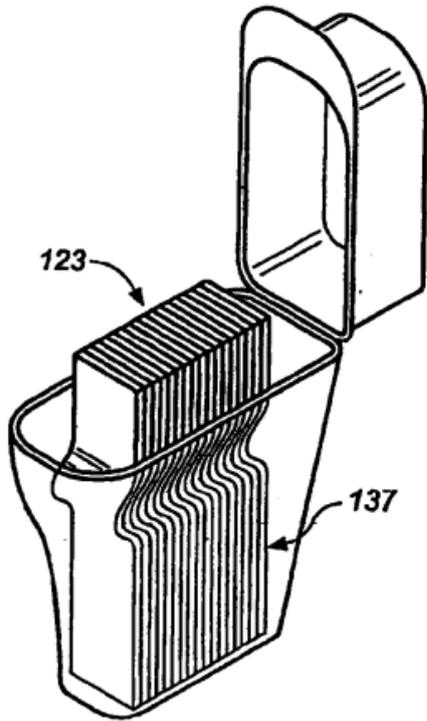


FIG. 8A

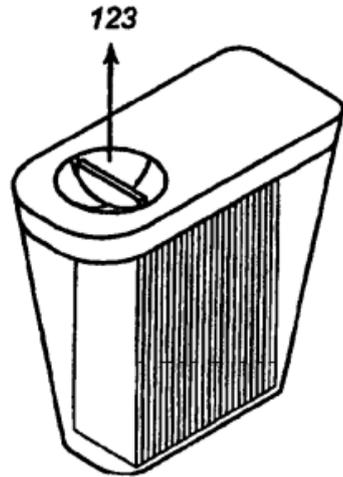


FIG. 8B

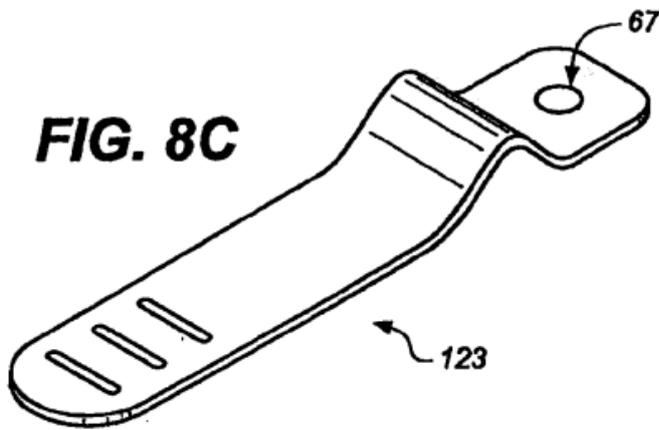
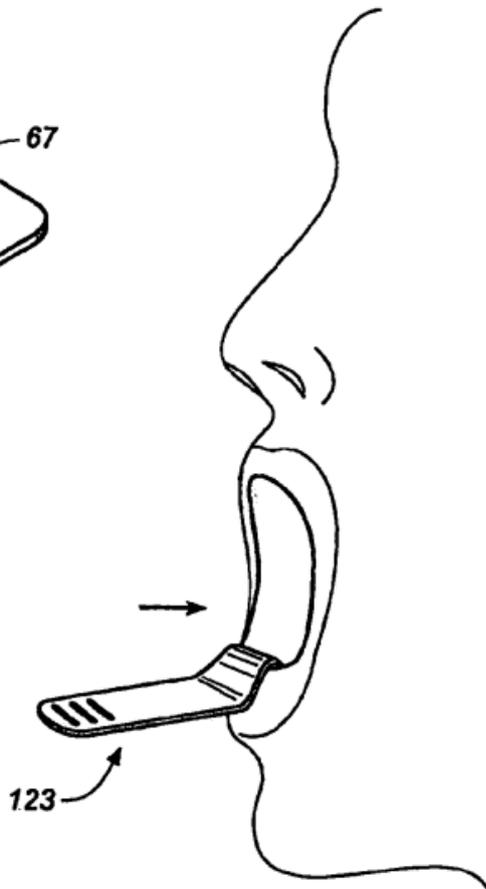


FIG. 8C

FIG. 8D



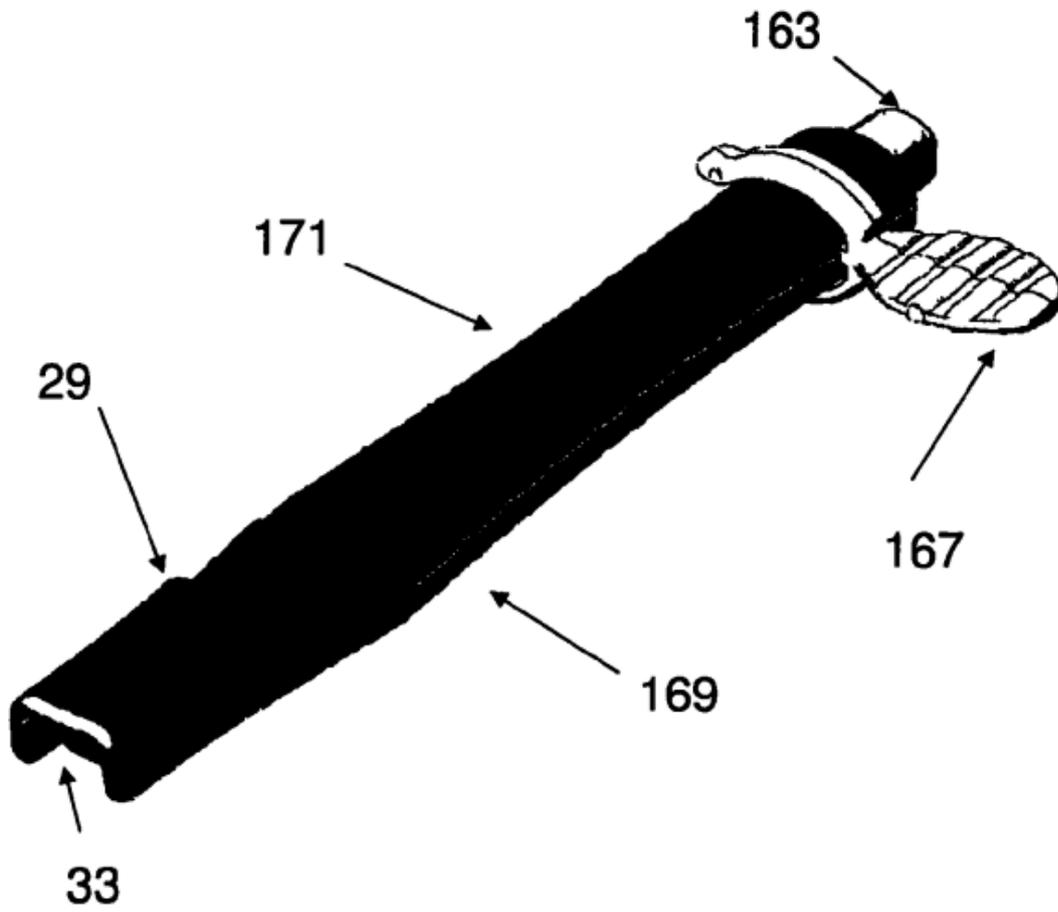


Fig. 9A

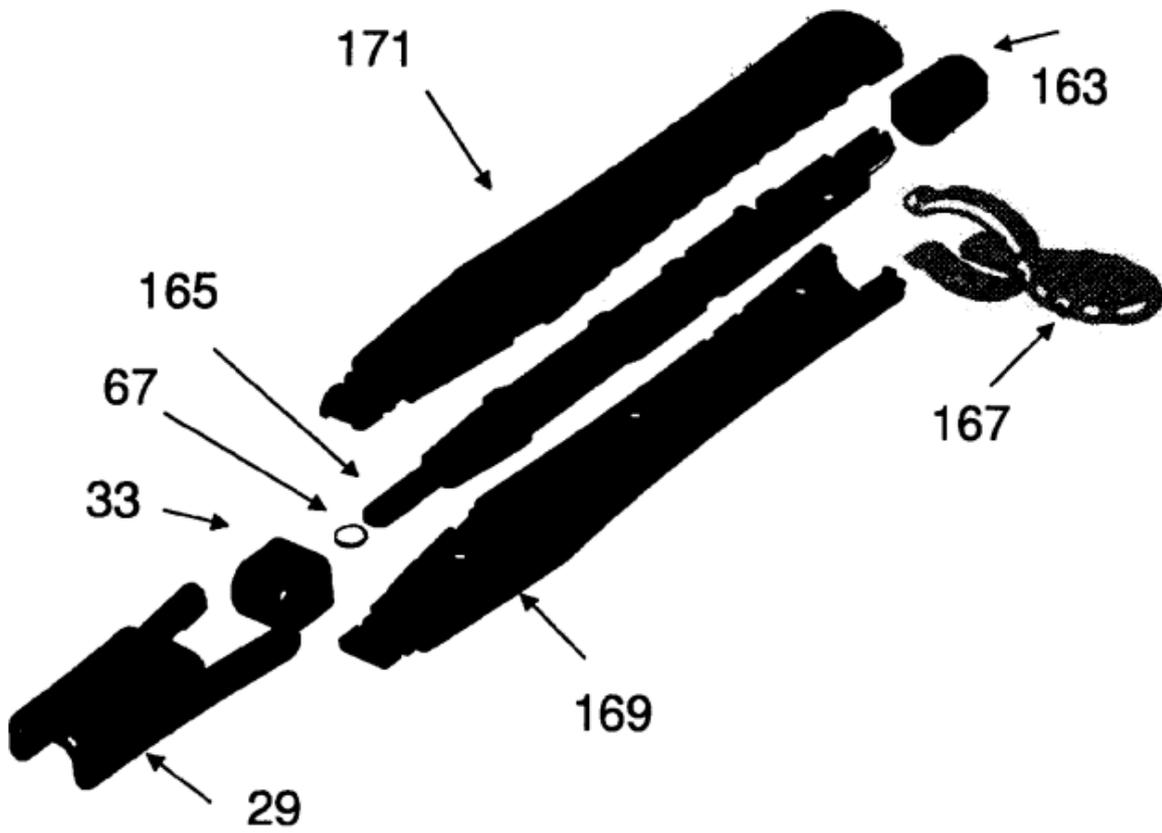


Fig. 9B