

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 366**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/21** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/445** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61M 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2008 PCT/US2008/009359**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2009 WO09017837**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2008 E 08795007 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2180844**

54 Título: **Pulverización sublingual de fentanilo**

30 Prioridad:

**02.08.2007 US 963076 P**

**03.08.2007 US 963253 P**

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

**17.05.2018**

73 Titular/es:

**INSYS DEVELOPMENT COMPANY, INC. (100.0%)**  
**1333 South Spectrum Boulevard, Suite 100**  
**Chandler, AZ 85286 , US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 668 366 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Pulverización sublingual de fentanilo.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a formulaciones sublinguales que contienen fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, aptas para la administración a seres humanos, y a procedimientos para el tratamiento con las formulaciones sublinguales.

10

**Antecedentes de la invención**

El fentanilo es un agonista del receptor de opioides  $\mu$  con una potencia analgésica aproximadamente 80-100 veces la de la morfina. En los escenarios clínicos, el fentanilo ejerce sus efectos farmacológicos principales sobre el sistema nervioso central. Sus acciones principales son analgésicas y de sedación.

15

Los efectos analgésicos del fentanilo están relacionados con el nivel sanguíneo del fármaco. En general, la concentración eficaz mínima y la concentración a la que se produce toxicidad se elevan al aumentar la tolerancia a todos y a cada uno de los opioides. La velocidad de desarrollo de tolerancia puede variar ampliamente entre los individuos. Todos los agonistas del receptor  $\mu$  de opioides, incluyendo fentanilo, producen depresión respiratoria dependiente de la dosis. El riesgo de depresión respiratoria es típicamente menor en pacientes que reciben terapia opiode crónica, que desarrollan tolerancia a depresión respiratoria y a otros efectos de los opioides. Se puede producir una depresión respiratoria grave o mortal, incluso a las dosis recomendadas, en individuos vulnerables.

20

El fentanilo administrado oralmente se somete a metabolismo de efecto de primer paso, ya que más de 50% o más del fentanilo administrado oralmente no es absorbido. Se han utilizado otras formas de suministro, tal como parenteral, bucal, y transdérmica, para disminuir o evitar este efecto de primer paso para el fentanilo.

25

El fentanilo está actualmente disponible en forma inyectable, como pastilla para chupar (por ejemplo Actiq®), y como sistema transdérmico (por ejemplo, Duragesic® 25, 50, 75, y 100  $\mu$ g de fentanilo por hora). Duragesic® proporciona un suministro sistémico continuo de fentanilo durante aproximadamente 72 horas. Duragesic® está indicado en el tratamiento del dolor crónico en pacientes que requieren analgesia opiodea continua para el dolor que no es tratada óptimamente con medios de nivel más reducido, tales como combinaciones de acetaminofeno-opioides, analgésicos no esteroideos, o dosificación *prn* (según se necesite) con opioides de corta duración. Duragesic® típicamente no es apto para pacientes que experimentan dolor agudo, debido al retraso en la absorción del fentanilo a través del parche, o dolor post-operatorio, debido a que se podría producir hipoventilación grave o potencialmente mortal.

30

Actiq® es una formulación sólida de citrato de fentanilo, destinada a la administración intramucosal oral. Actiq® es una pastilla para chupar unida a un palo con una forma similar a una piruleta. Supuestamente, el palo es para permitir que la unidad de Actiq® se retire de la boca si aparecen durante la administración signos de efectos opiodeos excesivos. Actiq® está indicada para el tratamiento para el dolor por cáncer intercurrente en pacientes con neoplasias que ya reciben o que son tolerantes a terapia de opioides para su dolor por cáncer persistente subyacente. Actiq® está contraindicada en el tratamiento de dolor agudo o post-operatorio.

35

Los comprimidos sublinguales y los comprimidos para chupar (por ejemplo, Actiq®) que se pueden usar para dolor agudo o dolor intercurrente tienen ciertas desventajas. Una desventaja, entre otras, es que, después de la ingesta, el agente activo en estos agentes farmacéuticos se debe de liberar primero y dispersar antes de estar disponibles para la resorción en forma disuelta. Además, la farmacocinética de la absorción de fentanilo de Actiq® puede variar dependiendo de la fracción de la dosis que es absorbida a través de la mucosa oral y la fracción tragada. Además, ciertos comprimidos para chupar pueden estar en forma de un caramelo, que requiere supervisión médica y puede ser socialmente cuestionable.

40

El documento WO2007/007059 describe una formulación de pulverización sublingual libre de propelente que comprende fentanilo. La concentración del fentanilo es de 0,1 a 10 mg/ml. La formulación comprende agua y 6-50% de disolventes orgánicos polares, tales como etanol y/o propilenglicol.

45

Existe la necesidad en la técnica de una formulación sublingual que incluya fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, que sea apta para el tratamiento eficaz del dolor.

50

**Sumario y objetos de la invención**

Es un objeto de la invención proporcionar una formulación de fentanilo apta para la administración sublingual para el tratamiento eficaz del dolor.

55

60

Es un objeto de ciertas formas de realización de la invención proporcionar procedimientos y composiciones capaces de inducir rápidamente un estado de sedación, analgesia, y/o anestesia.

5 Es un objeto adicional de ciertas formas de realización de la invención proporcionar procedimientos y composiciones para la administración de fentanilo que minimicen la subdosificación y/o sobredosificación de un paciente que necesite terapia de fentanilo.

10 Es un objeto adicional de ciertas formas de realización de la invención proporcionar procedimientos y composiciones aptos para el tratamiento de dolor intercurrente en pacientes que reciben tratamiento de dolor crónico.

15 Es un objeto adicional de ciertas formas de realización de la presente invención proporcionar un procedimiento para la administración sublingual de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, en una cantidad controlada para el tratamiento de dolor.

Es un objeto adicional de ciertas formas de realización de la presente invención proporcionar una forma de dosificación de un analgésico opioide que se puede administrar sublingualmente de una manera que provocará una absorción sublingual sustancial sin el riesgo sustancial de que la dosis pase a los pulmones del receptor.

20 Los objetos mencionados anteriormente y otros se alcanzan en virtud de la presente invención, que se refiere a la provisión de una formulación de pulverización sublingual libre de propelente que comprende una cantidad eficaz de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la formulación comprende de 0,1% a 0,8% en peso de fentanilo o una  
25 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 50% a 60% en peso de etanol, y de 4% a 60% en peso de propilenglicol, siendo dicha formulación de pulverización líquida administrada como gotitas líquidas discretas que tienen un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros. Las formulaciones según la presente invención se pueden usar en un procedimiento para administrar sublingualmente fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para proporcionar un alivio de acción rápida en una formulación en la que una porción sustancial del fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo no pasará a los  
30 pulmones del paciente.

35 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a una formulación sublingual de fentanilo para ser administrada como gotitas líquidas discretas que tienen un diámetro medio de preferentemente por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 micrómetros.

40 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a una formulación sublingual de fentanilo para ser administrada como gotitas líquidas discretas que tienen una distribución de tamaños de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 70 micrómetros.

45 En ciertas formas de realización preferidas, ninguna de las partículas tiene un diámetro que permitiría que el fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se suministrara al pulmón con la administración sublingual.

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

55 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar dolor, que comprende administrar sublingualmente la formulación de pulverización líquida de la reivindicación 1 en forma de gotitas líquidas discretas que tienen un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de  
60 aproximadamente 20 a aproximadamente 200 micrómetros, a un paciente humano que experimenta dolor.

65 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar dolor, que comprende administrar sublingualmente la formulación de pulverización líquida de la reivindicación 1 en forma de gotitas líquidas discretas que tienen una distribución de tamaños de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros,

más preferentemente de aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 70 micrómetros, a un paciente humano que experimenta dolor.

5 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a un dispositivo que incluye un depósito que contiene una dosis unitaria de la formulación líquida de la reivindicación 1, teniendo el depósito un accionador que, cuando se pulsa, suministra la dosis unitaria de líquido de la formulación líquida en forma de gotitas líquidas que tienen un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 micrómetros. Preferentemente, el dispositivo suministra una dosis terapéuticamente eficaz de la formulación líquida en forma de gotitas líquidas que tienen una distribución de tamaños de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de alrededor de 30 micrómetros a aproximadamente 70 micrómetros.

15 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a un dispositivo de múltiples dosis que incluye un depósito que contiene la formulación líquida de la reivindicación 1, teniendo el depósito un accionador que, cuando se pulsa, suministra una dosis terapéuticamente eficaz de la formulación líquida en forma de gotitas líquidas que tienen un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 micrómetros. Preferentemente, el dispositivo suministra una dosis terapéuticamente eficaz de la formulación líquida en forma de gotitas líquidas que tienen una distribución de tamaños de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 70 micrómetros.

30 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar dolor, que comprende utilizar un dispositivo de pulverización que incluye un depósito que incluye la formulación líquida de la reivindicación 1, y un accionador que, al pulsarlo, suministra una cantidad terapéuticamente eficaz de gotitas líquidas a pulverizar desde el dispositivo que tienen un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 micrómetros.

35 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar dolor, que comprende utilizar un dispositivo de pulverización que incluye un depósito que incluye la formulación líquida de la reivindicación 1, y un accionador que, al pulsarlo, suministra una cantidad terapéuticamente eficaz de gotitas líquidas que tienen una distribución de tamaños de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 70 micrómetros.

45 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar dolor intercurrente, que comprende administrar sublingualmente la formulación líquida de la reivindicación 1 a un paciente humano para tratar dolor intercurrente experimentado por dicho paciente humano.

50 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar dolor intercurrente, que comprende administrar sublingualmente la formulación líquida de la reivindicación 1 a un paciente humano que está recibiendo tratamiento de dolor crónico, y está experimentando dolor intercurrente.

55 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para reducir la variabilidad de paciente a paciente para el tratamiento de dolor intercurrente, que comprende administrar sublingualmente a un paciente humano que experimenta dolor intercurrente una dosis de fentanilo en la formulación líquida de la reivindicación 1, administrándose dicha formulación de pulverización líquida como gotitas líquidas discretas que tienen un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 micrómetros.

60 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para reducir la variabilidad de paciente a paciente para el tratamiento de dolor intercurrente, que comprende administrar sublingualmente a un paciente humano que experimenta dolor intercurrente una dosis de fentanilo en la formulación líquida de la reivindicación 1, administrándose dicha formulación de pulverización líquida como gotitas líquidas discretas que tienen una distribución de tamaños de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros.

65 En ciertas formas de realización preferidas, la formulación de pulverización líquida incluye además un disolvente

farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el disolvente farmacéuticamente aceptable es un disolvente orgánico que está incluido en una cantidad apta para disolver el fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo.

5 En ciertas formas de realización preferidas, las formulaciones de la presente invención proporcionan un tiempo medio hasta la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ) de fentanilo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 120 minutos, tras la administración sublingual a seres humanos.

10 En ciertas formas de realización preferidas, las formulaciones de la presente invención proporcionan una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de fentanilo de aproximadamente 127 pg/ml a aproximadamente 213 pg/ml por 100  $\mu$ g de fentanilo tras la administración sublingual a seres humanos. Las formulaciones de la presente invención no incluyen un propelente.

15 En formas de realización descritas, las formulaciones de la presente invención son aptas para la administración transmucosal, incluyendo, por ejemplo, la administración bucal.

20 En formas de realización descritas, la presente invención se refiere además a un procedimiento para administrar transmucosalmente fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo, a un ser humano, para proporcionar un alivio de acción rápida en una formulación en la que una porción sustancial del fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, no pasará a los pulmones del paciente. En ciertas formas de realización preferidas, el área transmucosal es el área bucal de un ser humano.

25 En formas de realización descritas, la presente invención se refiere además al uso de una formulación, como se define anteriormente, para la fabricación de un medicamento para uso como un analgésico, para el tratamiento de dolor agudo y/o dolor intercurrente, como una premedicación anestésica, para la inducción de anestesia, como sedante y/o para el tratamiento de la ansiedad.

30 La invención también se refiere a una formulación sublingual de fentanilo según la reivindicación 1, y, con la administración a un paciente humano, por lo menos aproximadamente 90% de las gotitas líquidas discretas tienen un diámetro medio igual o mayor que aproximadamente 9  $\mu$ m. En otras formas de realización, no más de aproximadamente 5% de las gotitas líquidas discretas tienen un diámetro medio menor que 9  $\mu$ m. En todavía otras formas de realización, la formulación proporciona una dosis respirable de no más de aproximadamente 5% de la dosis de fentanilo total contenida.

35 La invención también se refiere a un procedimiento para tratar dolor, que comprende administrar sublingualmente la formulación líquida de la reivindicación 1 a un paciente humano que experimenta dolor, y por lo menos aproximadamente el 90% de las gotitas líquidas discretas tienen un diámetro medio igual o mayor que aproximadamente 0  $\mu$ m al administrarla a un paciente humano. En otras ciertas formas de realización, no más de aproximadamente 5% de las gotitas líquidas discretas tienen un diámetro medio menor que 9  $\mu$ m. En otras formas de realización, la formulación proporciona una dosis respirable de no más de aproximadamente el 5% de la dosis de fentanilo total contenida.

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

45 un depósito que contiene una dosis unitaria o una bidosis de la formulación líquida de la reivindicación 1; y

50 teniendo el dispositivo un accionador que, cuando se pulsa, suministra la dosis unitaria de la formulación líquida en forma de gotitas líquidas que tienen un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, y en el que, al administrarla a un paciente humano, por lo menos aproximadamente 90% de las gotitas líquidas discretas tienen un diámetro medio igual o mayor que aproximadamente 9  $\mu$ m.

55 En otras formas de realización, no más de aproximadamente 5% de las gotitas líquidas discretas tienen un diámetro medio menor que 9  $\mu$ m. En todavía otras formas de realización, la formulación proporciona una dosis respirable de no más de aproximadamente 5% de la dosis de fentanilo total contenida.

60 Según los objetos anteriores, la invención también se refiere a la formulación líquida de la reivindicación 1 que proporciona una  $T_{max}$  media de aproximadamente 1,28 +/- 0,60 horas cuando se administra sublingualmente una dosis a seres humanos. En otras ciertas formas de realización, 1,28 +/- 0,60 horas cuando se administra sublingualmente una dosis a seres humanos. En otras ciertas formas de realización, la formulación sublingual tiene una concentración de fentanilo de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml. En ciertas formas de realización preferidas, la concentración de fentanilo es aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 6 mg/ml o aproximadamente 8 mg/ml.

65 Según algunos de los objetos anteriores, la invención también se refiere a una formulación sublingual que

presenta una Cmax media de 0,813 ng/ml +/- 0,252 sobre la base de una dosis sublingual de aproximadamente 400 mcg de fentanilo cuando se administra a seres humanos.

5 En otras ciertas formas de realización, la formulación sublingual proporciona una cantidad de dosificación de fentanilo seleccionada de entre el grupo que consiste en aproximadamente 100 mcg, aproximadamente 200 mcg, aproximadamente 600 mcg y aproximadamente 800 mcg, y proporciona una Cmax media que es sustancialmente proporcional en dosis a la formulación sublingual que contiene una cantidad de dosificación de fentanilo de 400 mcg, cuando se administra a seres humanos.

10 En todavía otras formas de realización, la formulación sublingual proporciona una Cmax media sustancialmente proporcional a la dosis sobre la base de una Cmax media de aproximadamente 0,813 ng/ml +/- 0,252 para una dosis de fentanilo de 400 mcg cuando se administra a seres humanos.

15 La presente invención también proporciona una formulación sublingual que proporciona una Tmax media cuando se administra a seres humanos seleccionada de entre el grupo que consiste en: aproximadamente 1,12 horas cuando la formulación proporciona una dosis de 100 mcg, aproximadamente 1,04 horas cuando la formulación proporciona una dosis de 200 mcg, aproximadamente 0,97 horas cuando la formulación proporciona una dosis de 400 mcg, aproximadamente 0,987 horas cuando la formulación proporciona una dosis de 600 mcg, y aproximadamente 1,06 horas cuando la formulación proporciona una dosis de 800 mcg.

20 Según los objetos anteriores, es un objeto adicional de la invención proporcionar una formulación sublingual de fentanilo que proporciona una concentración plasmática tras la administración a seres humanos seleccionada de entre el grupo que consiste en: aproximadamente 60% de la Cmax media en aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 86% de la Cmax media en aproximadamente 20 minutos, y una combinación de las mismas.

25 En otras formas de realización, la invención se refiere a una formulación sublingual de fentanilo que, cuando se administra a seres humanos, proporciona una concentración plasmática que es mayor que aproximadamente 80% de la Cmax media durante aproximadamente 2 horas.

30 En todavía otras formas de realización, la formulación sublingual comprende 400 mcg de fentanilo, que proporciona uno o más valores farmacocinéticos medios seleccionados de entre el grupo que consiste en: AUC<sub>last</sub> 4,863 +/-1,70821 h\*ng/ml, AUC<sub>inf</sub> 5,761 +/- 1,916 h\*ng/ml, y AUC<sub>extrap</sub> 10,26 +/- 5,66%, cuando se administra a seres humanos.

35 En aún todavía otras formas de realización de la invención, la formulación sublingual de fentanilo proporciona una cantidad de dosificación de fentanilo, cuando se administra a seres humanos, que es sustancialmente proporcional en dosis a la dosificación que contiene aproximadamente 400 mcg de fentanilo, seleccionada de entre el grupo que consiste en aproximadamente 100 mcg, aproximadamente 200 mcg, aproximadamente 600 mcg, aproximadamente 800 mcg, y proporciona uno o más valores farmacocinéticos seleccionados de entre el grupo que consiste en: AUC<sub>last</sub> media, AUC<sub>inf</sub> media, y AUC<sub>extrap</sub> media.

40 En todavía otras formas de realización de la invención, la formulación sublingual de fentanilo proporciona una AUC<sub>last</sub> media sustancialmente proporcional a la dosis sobre la base de una AUC<sub>last</sub> media de aproximadamente 4,863 +/-1,70821 h\*ng/ml para una dosis de fentanilo de 400 mcg cuando se administra a seres humanos.

45 También es un objeto de la invención proporcionar una formulación sublingual que comprende una dosis de 400 mcg de fentanilo, que proporciona una ln(Cmax) media geométrica de aproximadamente 0,7865 ng/ml cuando se administra una dosis a seres humanos.

50 En todavía otras formas de realización, la formulación sublingual comprende una dosis de 400 mcg de fentanilo, que proporciona una F(AUC<sub>last</sub>) media de aproximadamente 0,721 +/- 0,199 ng/ml cuando se administra una dosis a seres humanos.

55 En otras formas de realización, la invención se refiere a una formulación sublingual de fentanilo que comprende una dosis de 400 mcg de fentanilo que, cuando se administra a seres humanos, proporciona una F (biodisponibilidad) media seleccionada de entre el grupo que consiste en: aproximadamente 71% +/- 16%, 0,721 +/- 0,199 sobre la base de AUC<sub>last</sub>, y aproximadamente 0,756 +/- 0,212 sobre la base de AUC<sub>inf</sub>, o sus combinaciones.

60 Según los objetos anteriores, la invención se refiere además a una formulación sublingual de pulverización de fentanilo que comprende además agua. En otras formas de realización, las formulaciones comprenden además alcohol deshidratado.

65 También es un objeto de la invención proporcionar un procedimiento para tratar dolor, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una formulación de pulverización sublingual que comprende una

cantidad eficaz de fentanilo y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, proporcionando la formulación una T<sub>max</sub> media de aproximadamente 1,28 +/- 0,60 horas cuando se administra sublingualmente una dosis a seres humanos.

5 Según los objetos anteriores, la invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento en el que la formulación sublingual proporciona una C<sub>max</sub> media sustancialmente proporcional a la dosis sobre la base de una C<sub>max</sub> media de aproximadamente 0,813 ng/ml +/- 0,252 para una dosis de fentanilo de 400 mcg cuando se administra a seres humanos.

10 En todavía otras formas de realización, la invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento en el que la formulación sublingual proporciona una AUC<sub>last</sub> media sustancialmente proporcional a la dosis sobre la base de una AUC<sub>last</sub> media de aproximadamente 4,863 +/-1,70821 h\*ng/ml para una dosis de fentanilo de 400 mcg cuando se administra a seres humanos.

15 Es un objeto adicional de la invención proporcionar un procedimiento para fabricar la formulación líquida de la reivindicación 1, que comprende: mezclar fentanilo, agua purificada y alcohol deshidratado, y colocar la mezcla en un dispositivo de suministro sublingual; en el que la formulación proporciona una T<sub>max</sub> media de aproximadamente 1,28 +/- 0,60 horas cuando se administra sublingualmente una dosis a seres humanos, y, al suministrarla, proporciona partículas que tienen un tamaño de partículas aerodinámico medio de por lo menos  
20 aproximadamente 10 micrómetros.

Muchos pacientes con, por ejemplo, cáncer, continúan típicamente experimentando dolor moderado a grave a pesar de la terapia analgésica crónica, y éste puede aparecer como dolor intercurrente intermitente, a menudo debido a incrementos en un nivel de actividad del paciente. Los intentos para contrarrestar este tipo de dolor incrementando la dosis de formulaciones de analgésicos de acción prolongada a menudo producen un comienzo lento de analgesia y efectos secundarios indeseados de sedación, estreñimiento o náusea y vómitos. Sin embargo, en ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a una formulación que proporciona preferentemente un potente analgésico que actúa rápidamente, que reduce el dolor,  
25 tal como dolor intercurrente, durante el tiempo requerido, y después preferentemente desaparece bastante rápidamente, minimizando de ese modo los efectos secundarios del fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo.

En la presente solicitud se describen los siguientes derivados de fentanilo: derivados de fentanilo que incluyen sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo, alfentanilo, o similares.

35 Para los fines de la presente invención, "dolor intercurrente" se refiere a un dolor que excede un umbral en un paciente, que causa malestar conocible, en el que el dolor experimentado por el paciente se controla típicamente de otro modo, por ejemplo mediante terapia analgésica crónica, y se tolera. Por ejemplo, el dolor relacionado con dolencias médicas, tal como cáncer, típicamente fluctúa, y los pacientes a menudo informan que experimentan malestar conocible (por ejemplo, dolor intercurrente). Típicamente, el dolor intercurrente se trata actualmente con formas de dosificación oral de liberación inmediata que pueden tardar hasta aproximadamente 45 minutos o más para que el fármaco sea absorbido, y pueden dar como resultado un retraso del alivio del dolor intercurrente, en oposición a una formulación de pulverización líquida de la presente invención, que comienza a proporcionar alivio del dolor intercurrente casi inmediatamente después de la administración.

45 Para los fines de la presente invención, "tratamiento del dolor crónico" se refiere a un tratamiento del dolor diario o de 24 horas. El tratamiento del dolor crónico puede ser oral, parenteral, transdérmico, u otros medios adecuados de administración.

50 Para los fines de la presente invención, "sublingual" se define aquí como debajo de o relativo al área bajo la lengua.

Para los fines de la presente invención, la expresión "administración sublingual" se define aquí como la administración terapéutica de una composición farmacéutica bajo la lengua.

55 Para los fines de la presente invención, una "cantidad eficaz" de un fármaco es una cantidad eficaz para demostrar una actividad deseada del fármaco. Según la actual invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una cantidad eficaz para tratar, por ejemplo reducir claramente, el dolor en un paciente.

60 Para los fines de la presente invención, los términos gotitas y partículas se pueden usar de forma intercambiable.

### Breve descripción de los dibujos

65 La figura 1 representa los perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ S.E.) frente al tiempo tras la administración intravenosa de fentanilo del Ejemplo 1 ( $n=3$ ) en el estudio del Ejemplo 6.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 La figura 11 representa un resumen gráfico de los valores de Dv10, Dv50, Dv90, y registros de penacho frente a la distancia de colocación para resultados de difuminado.

La figura 12 representa un resumen gráfico de los valores de Dv10, Dv50, y Dv90 frente a la colocación a 4 cm del dispositivo al haz de láser para resultados de salida.

35 La figura 13 representa un resumen gráfico de los valores de Dv10, Dv50, y Dv90 frente a la colocación a 7 cm del dispositivo al haz de láser para resultados de salida.

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

40 La figura 15 representa los perfiles de concentración media de fentanilo frente al tiempo tras la administración de pulverización sublingual de fentanilo 400 mcg (Tratamiento A), Actiq® 400 mcg (Tratamiento B) e inyección de citrato de fentanilo 100 mcg (Tratamiento C) en el estudio clínico del Ejemplo 19.

45 La figura 16 representa los datos farmacocinéticos preliminares en el estudio de escalado de la dosis del Ejemplo 20.

La figura 17 representa los datos farmacocinéticos preliminares en el estudio de escalado de la dosis del Ejemplo 20.

50 La figura 18 representa los datos farmacocinéticos preliminares en el estudio de escalado de la dosis del Ejemplo 20.

### 55 Descripción detallada de la invención

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

60 La absorción de un fármaco en el torrente sanguíneo tras tragar un comprimido puede variar de un paciente a otro. La absorción del fármaco depende típicamente del movimiento del estómago hacia los intestinos delgado y grueso y los efectos de las secreciones desde estos órganos. Además, con la administración oral de un fármaco tal como fentanilo a un paciente, a medida que el fentanilo entra en el torrente sanguíneo del paciente a través de los intestinos y pasa a través del hígado del paciente antes de distribuirlo por todo el cuerpo, se puede eliminar más de cincuenta por ciento o más del fentanilo desde el torrente sanguíneo del paciente. Este "efecto

de primer paso” da como resultado que la vía oral de administración sea poco práctica para el fentanilo.

5 La absorción de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el torrente sanguíneo tras la administración oral se reduce significativamente por el efecto de primer paso. Por lo tanto, la vía oral de administración es poco práctica para fentanilo. Se han utilizado otras formas de suministro, tal como el suministro parenteral, bucal y transdérmico, para disminuir o evitar este efecto de primer paso para el fentanilo. Sin embargo, estas otras formas de suministro tienen ciertas desventajas asociadas con ellas. Por ejemplo, la administración parenteral requiere la inyección usando una jeringuilla y una aguja, y puede conducir a la necrosis que puede acompañar a la administración i.m. de fármacos; Actiq®, una formulación de comprimido para chupar de citrato de fentanilo transmucosal, requiere que el paciente chupe constantemente el comprimido que está unido a un palo (similar a una piruleta) a fin de obtener un alivio eficaz del dolor; y Duragesic®, un dispositivo de suministro transdérmico de fentanilo, es apto para el tratamiento de dolor crónico, pero no está indicado para dolor agudo o intercurrente.

15 La cavidad oral ofrece un procedimiento indoloro y simple de administración de analgésicos opioides. Dentro de la cavidad oral, hay tres vías de administración generalmente reconocidas de un agente activo, a saber, local, bucal y sublingual.

20 El suministro local está limitado principalmente a aplicaciones en relación con interrupciones que se producen en la propia cavidad oral, tal como una úlcera bucal.

25 El área de la mucosa bucal engloba las membranas mucosales del forro interno de las mejillas. Sin embargo, la mucosa bucal es menos permeable que el área sublingual. Una de las ventajas principales asociadas con el suministro de un agente activo a través de la mucosa bucal ha sido el paso relativamente bajo de agentes activos a través del epitelio mucosal, dando de ese modo como resultado una baja biodisponibilidad del agente, lo que se traduce en una pérdida sustancial de agente activo utilizable en cada dosis.

30 El suministro sublingual se logra a través de las membranas mucosales que forran el suelo de la boca. Debido a la elevada permeabilidad y al suministro rico de sangre, el transporte vía la ruta sublingual da como resultado un comienzo rápido de acción, proporcionando una vía de suministro apropiada para fármacos muy permeables con requisitos de período corto de suministro y un régimen de dosificación infrecuente.

35 Las formulaciones sublinguales de la presente invención son útiles en el tratamiento de dolor moderado a grave. Preferentemente, las formulaciones sublinguales de la presente invención son útiles para el tratamiento de dolor intercurrente. Por ejemplo, las formulaciones de la presente invención son preferentemente aptas para un paciente que recibe terapia de dolor crónico y que experimenta dolor intercurrente y necesita alivio de dolor agudo.

40 Las formulaciones sublinguales de la presente invención se pueden usar para aliviar dolor de muchas causas, incluyendo, pero sin limitarse a, choque, amputación de una extremidad, lesión por quemadura química o térmica grave, esguinces, rasgadura de ligamentos, fracturas, heridas y otras lesiones tisulares, cirugía dental, procedimientos y enfermedades, parto, durante terapia física, dolor post-operatorio, envenenamiento por radiación, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), fibrosis epidural (o peridural), cirugía de la espalda y laminectomía, ciática, crisis drepanocítica dolorosa, artritis, enfermedad autoinmune, dolor intratable de vejiga, y similares. La administración sublingual de las formulaciones de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, de la presente invención también está preferentemente abierta al uso en hospitales de cuidados paliativos, particularmente hospitales de cuidados paliativos que se especializan en el cuidado de pacientes con cáncer y SIDA.

50 En ciertas formas de realización preferidas, la administración sublingual de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede aliviar o paliar episodios de dolor intercurrente agudo que pueden aparecer en una condición de dolor crónico. En una realización adicional, la administración sublingual de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como una terapia auxiliar para un régimen de tratamiento convencional para una condición de dolor crónico, para aliviar dolor intercurrente. En ciertas formas de realización, la invención también proporciona una formulación para uso como una premedicación anestésica, para la inducción de anestesia, para uso como un sedante, y/o para el tratamiento de la ansiedad.

60 La administración sublingual de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la presente invención, puede ser particularmente beneficiosa en el paciente con cáncer que es incapaz de tolerar la administración oral debido a las náuseas y vómitos, disfagia como resultado de la enfermedad, o la administración parenteral debido a un acceso venoso reducido, demacración, o defectos de coagulación. La administración sublingual de fentanilo según la presente invención tiene preferentemente ventajas potenciales de facilidad aún mayor de uso y comienzo rápido de acción de alivio del dolor. Además, debido a que el drenaje venoso sublingual es sistémico en vez de portal, se puede evitar la eliminación de primer paso hepática. La presente invención proporciona preferentemente formulaciones terapéuticas y procedimientos para disoluciones de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para ser suministradas mediante bombas de

pulverización sublingual.

En ciertas formas de realización preferidas, la administración sublingual de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es ventajosa con respecto a otras formas de administración por cuanto no requiere inyección que usa una jeringuilla y aguja, evita la necrosis que puede acompañar a la administración i.m. de fármacos, y evita la necesidad de chupar constantemente un comprimido para chupar o una piruleta. Preferentemente, la administración sublingual de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la presente invención, es apta para la autoadministración.

Las formulaciones de la presente invención son ventajosas por cuanto no se requieren propelentes tales como propelentes hidrofluorocarbonados tales como clorofluorocarbonos (por ejemplo, propelente 12), hidrofluoroalcanos volátiles (por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano) y alcanos volátiles (por ejemplo, propano, butano), para suministrar el fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de manera sublingual al paciente.

Las formulaciones de la presente invención se suministran como gotitas líquidas que tienen un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 micrómetros. Lo más preferible, las formulaciones se suministran como gotitas líquidas que tienen una distribución de tamaños de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 70 micrómetros.

Preferentemente, el suministro de la formulación de la presente invención a la mucosa sublingual vía una pulverización da como resultado un comienzo rápido del efecto terapéutico del fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo. Por ejemplo, en ciertas formas de realización, las formulaciones de la presente invención proporcionan un tiempo medio hasta la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ) de fentanilo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 120 minutos, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 minutos, y más preferentemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 35 minutos tras la administración sublingual a seres humanos.

En otras ciertas formas de realización, las formulaciones de la presente invención proporcionan una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de fentanilo de aproximadamente 127 pg/ml a aproximadamente 213 pg/ml por 100  $\mu$ g de fentanilo, preferentemente aproximadamente 142 pg/ml a aproximadamente 195 pg/ml por 100  $\mu$ g de fentanilo, más preferentemente aproximadamente 158 pg/ml a aproximadamente 177 pg/ml por 100  $\mu$ g de fentanilo tras la administración sublingual a seres humanos.

En otras ciertas formas de realización, las formulaciones de la presente invención proporcionan una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de fentanilo de aproximadamente 137 pg/ml a aproximadamente 207 pg/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 100  $\mu$ g, preferentemente aproximadamente 154 pg/ml a aproximadamente 190 pg/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 100  $\mu$ g, más preferentemente alrededor de 163 pg/ml a aproximadamente 181 pg/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 100  $\mu$ g, tras la administración sublingual a seres humanos.

En otras ciertas formas de realización, las formulaciones de la presente invención proporcionan una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de fentanilo de aproximadamente 566 pg/ml a aproximadamente 850 pg/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 400  $\mu$ g, preferentemente de alrededor de 637 pg/ml a aproximadamente 779 pg/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 400  $\mu$ g, más preferentemente de alrededor 672 pg/ml a aproximadamente 744 pg/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 400  $\mu$ g, tras la administración sublingual a seres humanos.

En otras ciertas formas de realización, las formulaciones de la presente invención proporcionan una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de fentanilo de aproximadamente 1016 pg/ml a aproximadamente 1525 pg/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 800  $\mu$ g, preferentemente de aproximadamente de 1143 pg/ml a aproximadamente 1398 pg/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 800  $\mu$ g, más preferentemente de aproximadamente 1206 pg/ml a aproximadamente 1334 pg/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 800  $\mu$ g, tras la administración sublingual a seres humanos.

En otras ciertas formas de realización, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo hasta el infinito ( $AUC_{\infty}$ ) de fentanilo de aproximadamente 572 pg·h/ml a aproximadamente 1273 pg·h/ml por 100  $\mu$ g de fentanilo, preferentemente de aproximadamente 644 pg·h/ml a aproximadamente 1167 pg·h/ml por 100  $\mu$ g de fentanilo, más preferentemente de aproximadamente 715 pg·h/ml a aproximadamente 1061 pg·h/ml por 100  $\mu$ g de fentanilo, tras la administración sublingual a seres humanos.

5 En otras ciertas formas de realización, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo hasta el infinito ( $AUC_{\infty}$ ) de fentanilo de aproximadamente 654 pg·h/ml a aproximadamente 982 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 100  $\mu$ g, preferentemente alrededor de 736 pg·h/ml a aproximadamente 900 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 100  $\mu$ g, más preferentemente alrededor de 777 pg·h/ml a aproximadamente 859 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 100  $\mu$ g, tras la administración sublingual a seres humanos.

10 En otras ciertas formas de realización, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo hasta el infinito ( $AUC_{\infty}$ ) de fentanilo de aproximadamente 3394 pg·h/ml a aproximadamente 5092 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 400  $\mu$ g, preferentemente alrededor de 3818 pg·h/ml a aproximadamente 4667 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 400  $\mu$ g, más preferentemente alrededor de 4030 pg·h/ml a aproximadamente 4455 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 400  $\mu$ g, tras la administración sublingual a seres humanos.

15 En otras ciertas formas de realización, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo hasta el infinito ( $AUC_{\infty}$ ) de fentanilo de aproximadamente 4581 pg·h/ml a aproximadamente 6873 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 800  $\mu$ g, preferentemente alrededor de 5154 pg·h/ml a aproximadamente 6300 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 800  $\mu$ g, más preferentemente alrededor de 5440 pg·h/ml a aproximadamente 6014 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 800  $\mu$ g, tras la administración sublingual a seres humanos.

25 En otras ciertas formas de realización, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde cero hasta el tiempo de la última concentración plasmática cuantificable ( $AUC_T$ ) de fentanilo de aproximadamente 378 pg·h/ml a aproximadamente 1067 pg·h/ml por 100  $\mu$ g de fentanilo, preferentemente alrededor de 425 pg·h/ml a aproximadamente 978 pg·h/ml por 100  $\mu$ g de fentanilo, más preferentemente alrededor de 472 pg·h/ml a aproximadamente 889 pg·h/ml por 100  $\mu$ g de fentanilo, tras la administración sublingual a seres humanos.

30 En otras ciertas formas de realización, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde cero hasta el tiempo de la última concentración plasmática cuantificable ( $AUC_T$ ) de fentanilo de aproximadamente 378 pg·h/ml a aproximadamente 568 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 100  $\mu$ g, preferentemente alrededor de 425 pg·h/ml a aproximadamente 520 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 100  $\mu$ g, más preferentemente alrededor de 448 pg·h/ml a aproximadamente 497 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 100  $\mu$ g, tras la administración sublingual a seres humanos.

40 En otras ciertas formas de realización, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde cero hasta el tiempo de la última concentración plasmática cuantificable ( $AUC_T$ ) de fentanilo de aproximadamente 2844 pg·h/ml a aproximadamente 4268 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 400  $\mu$ g, preferentemente alrededor de 3200 pg·h/ml a aproximadamente 3912 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 400  $\mu$ g, más preferentemente alrededor de 3378 pg·h/ml a aproximadamente 3734 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 400  $\mu$ g, tras la administración sublingual a seres humanos.

45 En ciertas formas de realización, un incremento en el pH de las formulaciones incrementa la absorción.

En otras ciertas formas de realización, un incremento en la temperatura incrementa la absorción.

50 En otras ciertas formas de realización, las formulaciones de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde cero hasta el tiempo de la última concentración plasmática cuantificable ( $AUC_T$ ) de fentanilo de aproximadamente 4333 pg·h/ml a aproximadamente 6501 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 800  $\mu$ g, preferentemente alrededor de 4875 pg·h/ml a aproximadamente 5960 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 800  $\mu$ g, más preferentemente alrededor de 5146 pg·h/ml a aproximadamente 5689 pg·h/ml sobre la base de una dosis de fentanilo de 800  $\mu$ g, tras la administración sublingual a seres humanos.

60 El fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se disuelve en de 50% a 60% en peso de etanol y de 4% a 60% en peso de propilenglicol. Los ejemplos de disolventes orgánicos adicionales que se pueden usar para potenciar la solubilidad de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un vehículo tal como, por ejemplo, agua, incluyen, por ejemplo y sin limitación: alcoholes inferiores (por ejemplo, alcoholes de  $C_{1-4}$ ) tales como metanol, alcohol propílico, o alcohol butílico; alcoholes de  $C_{2-8}$  que tienen dos o tres grupos hidroxilo, preferentemente glicerol o butilenglicol; y polietilenglicoles tales como PEG<sub>200</sub> y PEG<sub>400</sub>, y similares. Se pueden usar mezclas de cualesquiera de los disolventes mencionados anteriormente. En ciertas formas de

realización, el disolvente es un hidrocarburo no polar, preferentemente un hidrocarburo de C<sub>7-18</sub> de una configuración lineal o ramificada, sus alcoholes, ésteres de ácidos grasos, y triglicéridos, tal como miglyol. En ciertas formas de realización preferidas, el disolvente orgánico es etanol, propilenglicol y polietilenglicol.

- 5 Preferentemente, la cantidad de disolvente orgánico para la inclusión en la formulación es por lo menos una cantidad de disolvente orgánico necesaria para solubilizar adecuadamente el fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, de forma que el fentanilo permanezca en disolución y no precipite.
- 10 En ciertas formas de realización, las composiciones comprenden un C<sub>2-8</sub>, o un polietilenglicol y/o polipropilenglicol de un peso molecular medio de 200 a 4000, o una mezcla de los mismos, además del disolvente orgánico descrito anteriormente. El alcohol de C<sub>2-8</sub> puede actuar como un codisolvente en combinación con el disolvente orgánico. Se pueden usar polietilenglicoles comercialmente disponibles como Carbowax® (por ejemplo, Carbowax 300 de un peso molecular de 300).
- 15 En ciertas formas de realización, el disolvente es un codisolvente que incluye cualquiera de los disolventes mencionados aquí. En ciertas formas de realización preferidas, el codisolvente incluye polietilenglicol, labrosol, labrafilo, transcutool, o combinación de los mismos.
- 20 En formas de realización descritas, la composición según la invención comprende de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 20% en peso de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% en peso de disolvente orgánico, y de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50% en peso de alcohol de C<sub>2-8</sub>.
- 25 En formas de realización descritas, la composición según la invención comprende de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 15% en peso de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, de aproximadamente 5% a 90% en peso de etanol, y de aproximadamente 0,01% a 40% en peso de propilenglicol.
- 30 En formas de realización descritas, la composición según la invención comprende de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de etanol, y de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de propilenglicol.
- 35 En formas de realización descritas, la composición según la invención comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,8% en peso de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de etanol, y de aproximadamente 4% a aproximadamente 6% en peso de propilenglicol.
- 40 En ciertas formas de realización preferidas, la composición según la invención comprende, en un volumen de 1 ml: de aproximadamente 100 µg/ml a aproximadamente 800 µg/ml de fentanilo base, aproximadamente 50% de etanol, aproximadamente 5,2% de propilenglicol, y agua en cantidad suficiente hasta 1 ml.
- 45 En ciertas formas de realización, el fentanilo se emplea en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de formas salinas adecuadas de fentanilo para uso según la presente invención incluyen, por ejemplo y sin limitación, las formas salinas de hidrocloruro, de cloruro, de sulfato, de tartrato, o de citrato. En ciertas formas de realización preferidas, el fentanilo se emplea como la base libre en las formulaciones de la presente invención.
- 50 En formas de realización descritas, el fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se empleará en la formulación a una concentración de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, preferentemente de alrededor de 0,1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, más preferentemente de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml (en la que el peso se expresa como peso de base libre de fentanilo).
- 55 En ciertas formas de realización preferidas, la cantidad de fentanilo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, suministrado por dosis unitaria es de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 10 mg, preferentemente de aproximadamente 25 µg a aproximadamente 5 mg, más preferentemente de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 1600 µg.
- 60 En formas de realización preferidas de la presente invención, la formulación es una disolución. En ciertas formas de realización alternativas, la formulación es una suspensión. Cuando la formulación de la presente invención es una suspensión, puede ser necesario agitar la composición antes de pulverizarla.
- 65 En ciertas formas de realización preferidas, después de que el fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se disuelve en el disolvente orgánico, la formulación se incluye preferentemente en un vehículo líquido

para el suministro del fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, vía un dispositivo de pulverización.

5 Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, agua, amortiguador, disolución salina, disolución salina amortiguada, disolución de dextrosa, polietilenglicoles, miglyol, y similares. En una realización específica, un vehículo que se puede usar en la formulación farmacéutica de la presente invención es disolución salina amortiguada con fosfato, o una disolución salina amortiguada. En ciertas formas de realización preferidas, el vehículo es agua. En ciertas formas de realización, el agua en la formulación está presente en forma de un amortiguador acuoso. El amortiguador se adapta preferentemente para estabilizar el pH de la  
10 formulación a un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 12, preferentemente a un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 10, más preferentemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 9,5. Los sistemas amortiguadores para uso según la presente invención incluyen, por ejemplo y sin limitación, acetato sódico/ácido acético, acetato amónico/edetato disódico, ácido bórico/hidróxido sódico, ácido ortofosfórico/hidróxido sódico, hidrogenocarbonato sódico/carbonato sódico, hidrogenoortofosfato disódico/ácido  
15 cítrico, y similares.

También se pueden incorporar en la composición otros componentes tales como conservantes, antioxidantes, tensoactivos, potenciadores de la absorción, potenciadores de la viscosidad o polímeros formadores de película, agentes para dar volumen, diluyentes, agentes colorantes, agentes saborizantes, modificadores del pH, edulcorantes, o agentes que enmascaran el sabor. Los agentes colorantes adecuados incluyen óxidos de hierro rojo, negro y amarillo, y colorantes FD&C tales como FD&C Azul No. 2, FD&C Rojo No. 40, y similares. Los agentes saborizantes adecuados incluyen sabores de menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza, uva, combinaciones de los mismos, y similares. Los modificadores del pH adecuados incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido maleico, hidróxido sódico, y  
20 similares. Los edulcorantes adecuados incluyen aspartamo, acesulfamo K, taumático, y similares. Los agentes que enmascaran el sabor adecuados incluyen bicarbonato sódico, resinas de intercambio iónico, compuestos de inclusión de ciclodextrinas, adsorbatos, y similares.

Los potenciadores de la absorción para uso según la presente invención incluyen, por ejemplo, polisorbatos, ésteres de sorbitán, copolímeros de bloques de poloxámero, aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino hidrogenado PEG-40, glicéridos de caprilocaproil macrogol-8, glicéridos caprílicos/cápricos PEG-8, laurilsulfato de sodio, sulfosuccinato de dioctilo, polietilén lauril éter, etoxidiglicol, mono-di-caprilato de propilenglicol, monocaprilato de glicerol, ácidos grasos (C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>) glicerílicos etoxilados, ácido oleico, ácido linoleico, caprilato/caprato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, triglicéridos caprílico/cáprico, nonilfenoles etoxilados, estearatos de PEG-(8-50), ésteres de PEG-6 de aceite de oliva, ésteres de PEG-6 de trioleína, lecitina, succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000, policarbonato, glicocolato sódico, taurocolato sódico, ciclodextrinas, ácido cítrico, citrato sódico, triacetina, sus combinaciones, y similares. En ciertas formas de realización preferidas, el potenciador de la absorción es triacetina. En ciertas formas de realización preferidas en las que el potenciador de la absorción se incluye en la formulación, el potenciador de la absorción se incluye  
30 en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en peso de la formulación, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso de la formulación.

Los agentes para dar volumen para uso según la presente invención incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina, manitol, xilitol, almidones y similares. En ciertas formas de realización preferidas, el agente para dar volumen es manitol. En ciertas formas de realización preferidas en las que el agente para dar volumen se incluye en la formulación, el agente para dar volumen se incluye en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en peso de la formulación, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso de la formulación.

50 Los polímeros formadores de película para uso según la presente invención pueden servir para disminuir la finura de la pulverización, el ángulo de pulverización, y preferentemente la extensión, al incrementar la viscosidad de la composición. Como polímero formador de película, se pueden usar goma de gelano, goma de xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, gelucire, poloxámeros, ácido algínico, éster propilenglicólico, polialcohol vinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de PVP/PVA, lubrajel, polímero carboxivinílico, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, sus combinaciones, y similares. En ciertas formas de realización, un incremento en la viscosidad de la disolución usando polímeros formadores de película o similares proporciona un incremento en el tamaño de la gotita cuando se administra desde el dispositivo de pulverización. La química del polímero y el peso molecular del polímero también pueden influir en el diámetro de las gotitas.

En ciertas formas de realización, las formulaciones según la invención se envasan preferentemente como una disolución a granel que contiene múltiples dosis en un sistema de pulverización por bomba que comprende un recipiente cerrado herméticamente acoplado a una bomba medidora.

65 En ciertas formas de realización alternativas, las formulaciones según la invención se envasan preferentemente

como una disolución individual de dosis unitaria en un único sistema de pulverización por bomba de dosis única que comprende un recipiente cerrado herméticamente acoplado a una bomba.

5 Típicamente, un paciente es tratado administrándole sublingualmente 1 a 2 accionamientos, desde la bomba de pulverización. Otra ventaja del suministro por pulverización sublingual es la capacidad para valorar fácilmente pacientes mediante 1 o 2 dosis según se requiera mediante un único accionamiento. Este no es típicamente el caso con otras formas de suministro de fármacos (parches, comprimidos para chupar, comprimidos, supositorios).

10 Las pulverizaciones de acción por bomba se caracterizan por que requieren la aplicación de presión externa para el accionamiento, por ejemplo presión externa manual, mecánica o iniciada eléctricamente. Esto contrasta con los sistemas a presión, por ejemplo pulverizaciones de aerosol facilitadas por propelentes, en las que el accionamiento se logra típicamente mediante liberación controlada de presión, por ejemplo mediante apertura controlada de una válvula.

15 En ciertas formas de realización, se prefieren las pulverizaciones de bomba, ya que el uso de una pulverización de bomba con la formulación de la presente invención permite la administración de gotitas o partículas que tienen un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de aproximadamente 20 a 20 aproximadamente 200 micrómetros, y/o que tienen preferentemente una distribución de tamaños de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 70 micrómetros. Esto contrasta con un sistema a presión, que puede dar como resultado 25 partículas menores que 5 micrómetros. Las gotitas o partículas líquidas que tienen un diámetro menor que aproximadamente 5 micrómetros tienen el potencial de entrar en los pulmones de un ser humano al administrarlas. Tal entrada en los pulmones podría conducir a un incremento en la variabilidad de paciente a paciente en la absorción del fentanilo. Además, la absorción de fentanilo en los pulmones podría conducir a una mayor absorción y mayores efectos secundarios, incluyendo depresión respiratoria, lo que puede ser mortal.

30 En ciertas formas de realización preferidas, el tamaño de gotitas de las formulaciones suministradas proporciona además un incremento en la superficie específica al ser pulverizadas sublingualmente en oposición a ser colocadas bajo la lengua con, por ejemplo, un gotero.

35 En ciertas formas de realización preferidas, el dispositivo de suministro es un dispositivo tal como los descritos en las patentes U.S. n<sup>os</sup> 6.866.566; 6.877.672; 6.772.915; 6.725.857; 6.705.493; 6.679.248; 6.578.741; 6.527.144; 6.484.715; 6.478.196; 6.461.322; 6.446.839; 6.427.878; 6.367.473; 6.364.166; 6.321.942; 6.234.366; 6.227.413; 6.059.151; 6.059.150; 6.055.979; 5.944.222; 5.901.883; 5.813.570; 4.565.302; 4.532.967; 6.964.381; 6.860.411; 6.824.020; 6.817.490; 6.585.172; 6.443.370; 6.427.680; 6.425.499; 6.401.987; 6.398.074; 6.264.065; 5.950.877; 40 5.328.099; 5.301.846, que se describen en ciertas formas de realización como aptas para administración nasal.

Otros dispositivos adecuados para uso según las formulaciones de la presente invención se describen en las patentes U.S. n<sup>os</sup> 6.808.085; 6.736.293; 6.732.955; 6.708.846; 6.626.379; 6.626.330; 6.626.328; 6.454.185; 6.427.876; 6.427.684; 6.419.167; 6.405.903; 6.352.181; 6.308.867; 6.257.461; 6.257.454; 6.250.509; 6.227.415; 45 6.209.760; 6.179.164; 6.109.547; 6.062.430; 6.026.992; 5.992.704; 5.992.703; 5.988.449; 5.967.369; 5.964.417; 5.950.879; 5.938.125; 5.927.559; 5.921.444; 5.893.484; 5.875.938; 5.862.962; 5.860.567; 5.816.504; 5.813.570; 5.803.311; 5.791.518; 5.692.650; 5.655.689; 5.584.417; 5.520.337; 5.519.980; 5.482.193; 5.469.989; 5.443.185; 5.439.177; 5.437.398; 5.427.280; 5.395.032; 5.375.745; 5.368.201; 5.366.122; 5.366.122; 5.335.823; 5.326.000; 5.323.936; 5.316.198; 5.301.841; 5.295.628; 5.289.946; 5.277.334; 5.257.726; 5.228.586; 5.209.375; 5.203.840; 50 5.147.087; 5.115.980; 5.110.052; 5.011.046; 4.958.752; 4.946.069; 4.944.430; 4.934.568; 4.921.142; 4.871.092; 4.830.284; 4.826.048; 4.823.991; 4.821.923; 4.817.829; 4.776.498; 4.762.475; 4.728.008; 4.726.747; 4.694.977; 4.694.976; 4.566.611; 6.851.583; 6.824.021; 6.779.690; 6.776.312; 6.971.559; 6.948.640; 6.945.473; 6.938.802; 6.933.850; 6.929.156; 6.918.514; 6.913.205; 6.866.168; 6.832.072; 6.830.163; 6.817.490; 6.817.489; 6.811.060; 6.811.057; 6.805.301; 6.805.263; 6.789.750; 6.789.706; 6.786.369; 6.783.035; 6.772.913; 6.769.579; 6.758.371; 55 6.752.298; 6.742.677; 6.705.062; 6.698.627; 6.698.623; 6.663.019; 6.659.314; 6.659.307; 6.655.550; 6.655.549; 6.651.846; 6.601.735; 6.595.395; 6.592.010; 6.588.629; 6.581.852; 6.571.991; 6.554.160; 6.536.635; 6.527.149; 6.527.148; 6.488.185; 6.471.097; 6.460.781; 6.460.740; 6.460.738; 6.446.841; 6.422.429; 6.409.049; 6.398.079; 6.360.919; 6.349.856; 6.345.737; 6.343.722; 6.662.561; 6.315.169; 6.273.303; 6.273.300; 6.261.274; 6.257.457; 6.234.363; 6.234.168; 6.221.054; 6.209.759; 6.189.741; 6.186.371; 6.155.496; 6.119.897; 6.105.826; 6.021.930; 60 6.012.615; 5.988.496; 5.950.871; 5.931.386; 5.850.948; 5.803.318; 5.799.810; 5.769.325; RE35.683; 5.692.492; 5.568.884; 5.566.865; 5.511.698; 5.482.188; 5.476.198; 5.366.115; 5.337.923; 5.249.713; 5.237.797; 5.234.135; 5.226.563; 5.190.192; 5.176.296; 5.127.548; 4.966.313; 4.91.840; 4.245.967; 4.03.0667.

65 Aunque los dispositivos de suministro descritos en las patentes descritas anteriormente pueden ser adecuados para la administración nasal o mediante inhalación, según ciertas formas de realización de la presente invención los dispositivos de suministro están adaptados específicamente para ser adecuados para la administración

sublingual de una formulación líquida. En ciertas formas de realización, los dispositivos utilizados para practicar la presente invención incluyen componentes hechos por Pfeiffer of America, Inc., por ejemplo el dispositivo de dosis unitaria sublingual de Pfeiffer of America, Inc., número de referencia del artículo 72772. En otras formas de realización, el dispositivo es un ensamblaje de aplicador de dosis unitaria sublingual de Pfeiffer of America, Inc.

El dispositivo según la presente invención está adaptado para suministrar sublingualmente la formulación sublingual de manera controlada, de tal forma que solamente se suministran al paciente gotitas que tienen un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente por lo menos aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente un diámetro medio de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 micrómetros, Más preferentemente, gotitas que tienen una distribución de tamaños en el intervalo de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 70 micrómetros.

Preferentemente, el dispensador se construye de tal manera que pueda ser portado y simultáneamente operado de forma fiable con los dedos, o con tres dedos de una mano, y se puede usar, por ejemplo, en forma de una pulverización sublingual. El dispensador se puede construir como un dispensador desechable que, tras vaciar la cámara del medio, no tiene que ser rellenado, y por lo tanto se puede construir como un componente estándar simple, que recibe la bomba, la formulación, los canales, y opcionalmente, válvulas y cierres con una carcasa exterior, que en vista lateral puede ser aproximadamente con forma de T o con forma de Y.

Si el dispensador se va a vaciar en una única pulsación de bomba en porciones sucesivas o en una pulsación de bomba completa, y no se va a rellenar, entonces el dispensador se puede cerrar sustancialmente de forma hermética con respecto al exterior en la posición de partida.

En ciertas formas de realización preferidas, el dispositivo de suministro (por ejemplo, tal como un dispositivo de bomba de pulverización) incluye un mecanismo de cierre. Preferentemente, el mecanismo de bloqueo permite la administración de solamente una dosis unitaria, y preferentemente evita el abuso del fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, al permitir solamente la administración de una dosis y bloquear la administración adicional durante cierto período de tiempo y/o período de tiempo predeterminado. En ciertas formas de realización, tras uno o más ciclos de accionamiento, el pulsador se puede transferir automáticamente a la posición de bloqueo, de manera que, para llevar a cabo un ciclo de accionamiento posterior al azar o deliberado, debe tener lugar una liberación. El bloqueo puede tener lugar en la posición de partida, en la posición de accionamiento y/o en una posición intermedia, y puede actuar tanto contra el accionamiento como contra el retorno, o contra uno de estos movimientos solos, y son posibles varias posiciones de bloqueo con la misma acción de bloqueo o con una diferente.

En ciertas formas de realización preferidas, el dispositivo se puede medir previamente, o como alternativa, el dispositivo puede ser medido por dispositivo. Los dispositivos medidos previamente contienen preferentemente dosis previamente medidas o una fracción de dosis en algún tipo de unidades (por ejemplo, una sola cantidad de dosis unitaria de disolución, un único blíster o múltiples blisters u otras cavidades) que se pueden incluir en el dispositivo durante la fabricación o por el paciente antes del uso. Las unidades típicas medidas por dispositivo tienen un depósito que contiene formulación suficiente para múltiples dosis que son suministradas como pulverizaciones medidas por el propio dispositivo cuando es activado por el paciente.

Los factores importantes a considerar con la fabricación del dispositivo son la reproducibilidad de la dosis, el penacho de pulverización, la distribución de tamaños de partículas/gotitas, que puede afectar al suministro del fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, bajo la lengua. Mantener la reproducibilidad de estos parámetros a lo largo del período de la fecha de caducidad, y asegurar la funcionalidad del dispositivo (por ejemplo, mecanismo de pulverización, características electrónicas, sensores) durante toda su vida útil, en las condiciones de uso del paciente, es importante ya que cualquier alteración en estos parámetros podría conducir a variabilidad en la dosificación y absorción, lo que podría conducir a efectos secundarios potenciales.

La dosis administrada de la formulación farmacéutica de pulverización puede depender del diseño, reproducibilidad y características de comportamiento del sistema de cierre del recipiente. Un dispositivo adecuado que proporcione la distribución deseada de tamaños de gotitas/partículas es un factor importante para el comportamiento correcto del producto de fentanilo. También se deben de considerar los parámetros de accionamiento (por ejemplo, fuerza, velocidad, tiempos de retención y retorno) con respecto al dispositivo. Además, el dispositivo debe ser compatible con los componentes de la formulación. Adicionalmente, el dispositivo se debería de diseñar para evitar una medición parcial de la formulación de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, cuando se usa según las instrucciones para uso del paciente.

Un dispositivo típico incluye una unidad base, un accionador de descarga, un orificio para que la formulación se

libere desde el dispositivo, y un depósito del medio. Preferentemente, se proporciona un depósito que, como una cámara dispensadora, se llena ya en el momento de producir el dispositivo. El depósito del medio define preferentemente un contenido medido de fentanilo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo, a descargar con una única activación.

Según ciertas formas de realización de la invención, un depósito, o un espacio del mismo que recibe el medio, tiene preferentemente una forma alargada, que tiene preferentemente un grosor de pared que es constante a lo largo de la circunferencia y longitud del cuerpo del depósito. El cuerpo del depósito puede estar formado simplemente por una sección de una cavidad cilíndrica de un plástico, acero, tal como acero inoxidable, material transparente, tal como vidrio, o similar, de manera que su producción es muy simple.

Preferentemente, se proporciona un cuerpo del accionador en una unidad del dispositivo, que es móvil con respecto al orificio para activar la descarga. Este cuerpo, durante el transcurso del movimiento de accionamiento, abre un cierre de una cámara, por ejemplo perforándolo. El espacio dentro de esta cámara puede colindar directamente con el medio en el depósito, puede alojar el cuerpo de apertura o el depósito por lo menos en parte y se puede configurar como un espacio de presión que, antes de ser abierto, está a una presión elevada. El cuerpo de apertura puede estar formado directamente por el depósito.

Preferentemente, durante una parte del recorrido de accionamiento tras la posición de partida se acumula una presión elevada. En una porción subsiguiente del movimiento accionador que continúa en la misma dirección, el medio es liberado de la presión en uno de los lados y se comunica con el orificio del medio en este lado. Como tal, debido a la presión que actúa en el lado, el medio es empujado desde el depósito y a través del orificio.

Típicamente, a medida que la formulación líquida abandona el orificio, las gotitas líquidas siguen una trayectoria que está influida por la forma del orificio del dispositivo. En ciertas formas de realización, el tamaño de las gotitas, la geometría de la pulverización, y el patrón de pulverización dependen del diseño de la bomba y/o de las propiedades de la formulación. En ciertas formas de realización, la orientación del accionador, el diseño de la bomba, y las propiedades de la formulación influirán en la simetría y en la forma de la pulverización.

En ciertas formas de realización, el dispositivo de la presente invención incluye además una tapa. Preferentemente, la tapa comprende un material que excluye, o excluye sustancialmente, la absorción del fentanilo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo. Una tapa apta para uso según el dispositivo de la presente invención es, por ejemplo, una tapa comercializada por West Pharmaceutical Services, Inc. En ciertas formas de realización preferidas, la tapa tiene la siguiente composición y característica: 1) elastómero: bromobutilo y/o clorobutilo; 2) refuerzo: material inerte; y 3) sistema de curado: no convencional.

En ciertas formas de realización, el dispositivo incluye además un cierre hermético. Preferentemente, el cierre hermético comprende un material que excluye, o excluye sustancialmente, la absorción del fentanilo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo. Un cierre hermético apto para uso según el dispositivo de la presente invención es, por ejemplo, una tapa comercializada por West Pharmaceutical Services, Inc. En ciertas formas de realización preferidas, el cierre hermético tiene la siguiente composición y característica: 1) elastómero: bromobutilo y/o clorobutilo; 2) refuerzo: material inerte; y 3) sistema de curado: no convencional.

La distribución de tamaños de gotitas se puede determinar utilizando cualquier procedimiento fiable conocido por el experto en la técnica. Uno de tales procedimientos usa dispositivos de difracción por láser, tales como, por ejemplo, el Malvern Spraytec® con el software RT Sizer. También se puede usar el dispositivo Malvern Mastersizer S, de Malvern Instruments Limited (U.K.), para determinar la distribución de tamaños. Un Malvern Mastersize S es un analizador de tamaños de partículas modular que ofrece versatilidad de la medida. Puede medir el tamaño de la gotita de pulverización, así como muestras húmedas y secas. Las partículas desde el tamaño submicrométrico hasta unos pocos milímetros se pueden medir con el Malvern Mastersizer S.

Además, cuando se determina la distribución de tamaños de gotitas, también se pueden usar estaciones de actuación automatizadas para ensayos de bioequivalencia *in vitro* comparativos u otros ensayos para disminuir la variabilidad asociada con la actuación manual. En la práctica de la presente invención puede ser aplicable cualesquiera de tales estaciones de actuación automatizadas conocidas por el experto. Un ejemplo de tal dispositivo es la MightyRunt Actuation Station de Innova Systems, Inc. En una realización preferida, una MightyRunt está equipada con un anexo de ventilador de escape. En una realización adicional, la MightyRunt está equipada además con una balanza Mettler Toledo Modelo AT201.

#### Otros agentes activos

Aunque la invención descrita aquí se ha descrito con respecto a fentanilo o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se contempla que se pueden usar según la presente invención otros agentes farmacéuticos activos, particularmente aquellos adecuados para la administración sublingual. Por ejemplo, en ciertas formas de realización, se pueden usar otros analgésicos opioides, que son adecuados para la administración sublingual, en

lugar del fentanilo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivado del mismo. Ciertos analgésicos opioides para uso según la presente invención incluyen, por ejemplo y sin limitación, alfentanilo, sufentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, tramadol, y similares.

5 En ciertas formas de realización, el compuesto activo es un analgésico, antagonista de opioides, agente contra la migraña, agente antiemético, agente antiepiléptico, agente antihipertensivo, agente anestésico, cannabinoide, antagonista de cannabinoide, agonista inverso de cannabinoide, endocannabinoide, encefalina, análogos o derivados de los mismos, o mezclas de los mismos.

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

15 Los antagonistas de opioides útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, naloxona, naltrexona, nalmeveno, análogos o derivados de los mismos, o mezclas de los mismos.

20 Los agentes contra la migraña útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán, alcaloides del cornezuelo, proxibarbal, lisurida, metisergida, clonidina, pizotifeno, análogos o derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

25 Los agentes antieméticos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, bromoprida, domperidona, granisetron, ondansetrón, tropisetron, metoclopramida, piridoxina, escopolamina, trietilperazina, análogos o derivados de los mismos, o mezclas de los mismos.

30 Los agentes antiepilépticos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, barbituratos, carbamazepina, etosuximida, mesuximida, fenitoína, primidona, sultiam, ácido valproico, vigabatrina, análogos o derivados de los mismos, o mezclas de los mismos.

Los agentes antihipertensivos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, diltiazem, clonidina, nifedipina, verapamilo, 5-mononitrato de isosorbida, nitratos orgánicos, agentes usados en el tratamiento de trastornos de cabeza, análogos o derivados de los mismos, o mezclas de los mismos.

35 Los anestésicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, benzocaína, bupivacaína, dibucaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, oxibuprocaína, piperocaína, prilocaína, procaína, proparacaína, ropivacaína, tetraocaína, xilocaína, desflurano, enflurano, isoflurano, sevoflurano, benzonatato, diclonina, ketamina, fenol, propofol, análogos o derivados de los mismos, o mezclas de los mismos.

40 Los cannabinoides útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, delta-8-tetrahidrocannabinol, delta-9-tetrahidrocannabinol, cannabidol, olivetol, cannabinol, cannabigerol, nabilona, ácido delta-9-tetrahidro cannabinólico, el cannabinoide no psicotrópico ácido 3-dimetilnepti 11 carboxílico homologina 8, delta-8-tetrahidrocannabinol, sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, complejos de los mismos, derivados de los mismos, o mezclas de los mismos. Un cannabinoide particularmente preferido delta-9-tetrahidrocannabinol, también conocido como dronabinol.

45 Además, los agentes activos que tienen un índice o intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo, en los que pequeñas variaciones en los niveles sanguíneos del fármaco provocan cambios en la eficacia o toxicidad de ese fármaco) podrían ser particularmente adecuados para uso según la presente invención. Tales agentes activos incluyen, por ejemplo y sin limitación, digoxina, levotiroxina, aminoglicósidos (por ejemplo, gentamicina, tobramicina), antiarrítmicos (por ejemplo, procainamida, quinidina), teofilina, antineoplásicos, busulfán, metotrexato, 6-MP, carboplatino, antidepresivos (por ejemplo, litio), anticonvulsivos (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, valproato sódico, ácido valproico), antipsicóticos, anticoagulantes (por ejemplo, warfarina), ciclosporina, y similares.

55 La presente invención se describirá ahora de forma más completa con referencia a los ejemplos que se acompañan. Se debería entender, sin embargo, que la siguiente descripción es solamente ilustrativa y no se debe tomar de ningún modo como restricción sobre la generalidad de la invención especificada anteriormente.

## 60 Descripción detallada de formas de realización preferidas

### Ejemplo 1 de referencia

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

Tabla 1

Ingrediente	Porcentaje
Concentración de Fentanilo Base	porcentaje para obtener 0,5 mg/ml
Etanol % (v)	20
Propilenglicol % (v)	5
Agua DI % (v)	c.s.

**Ejemplo 2 de referencia**

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

Tabla 2

Agua DI % (v)	c.s.
Ingrediente	Porcentaje
Concentración de Fentanilo Base*	porcentaje para obtener 0,5 mg/ml
Etanol % (v)	20
Propilenglicol % (v)	5

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

**Ejemplo 3 de referencia**

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

Tabla 3

Ingrediente	Porcentaje
Concentración de Fentanilo Base	porcentaje para obtener 0,5 mg/ml
Etanol % (v)	20
Propilenglicol % (v)	5
Agua DI % (v)	QS
Manitol % (peso)	0,3
Tween 80% (peso)	0,2

**Ejemplo 4 de referencia**

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

Tabla 4

Concentración de Fentanilo	porcentaje para obtener 0,5 mg/ml
Ingrediente	Porcentaje
Etanol % (v)	20
Propilenglicol % (v)	5
Amortiguador % (v)	c.s.
Triacetina % (peso)	0,5

**Ejemplo 5 de referencia**

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

35 Tabla 5

Ingrediente	Porcentaje
Concentración de Fentanilo Base	porcentaje para obtener 0,5 mg/ml
Etanol % (v)	c.s.
Propilenglicol % (v)	5
Miglyol % (v)	50%

**Preparación de formulaciones (Ejemplos 1-5)**

La cantidad calculada de fentanilo base o de citrato de fentanilo se pesó en un recipiente de vidrio tarado.

Se añadió la cantidad calculada de alcohol al recipiente, y se mezcló para disolver el fentanilo. Se pesó propilenglicol y se añadió a la disolución de fentanilo.

Se pesó agua o amortiguador o miglyol, se añadió a la disolución de fentanilo y se mezcló durante 2 min.

Al final se añadieron los ingredientes inactivos (manitol, triacetina, o TW80), y se mezclaron bien.

La disolución final se sometió a vórtice durante 3 min. Después de mezclar, las formulaciones se almacenaron en un refrigerador para estudios posteriores.

**Ejemplo 6 de referencia**

En el Ejemplo 6, se usaron tres conejos que pesan 2-3 kg para estudiar la biodisponibilidad de la administración sublingual de los Ejemplos 1-5 en comparación con la inyección IV de la formulación como referencia. Los conejos se anestesiaron en primer lugar mediante gas de isoflurano según sea necesario para mantener los conejos inmovilizados durante aproximadamente 15-20 min.

Para cada formulación, los conejos del estudio recibieron una única dosis de 0,1 ml (equivalente a 50 µg de fentanilo base) mediante administración sublingual e IV. Para los estudios sublinguales, la dosis de la formulación líquida se administró debajo de la lengua usando una botella pulverizadora. Se obtuvieron muestras de sangre (1 ml por muestra) a través de un catéter instalado dentro de la vena de la oreja.

Las muestras de sangre se recogieron en las líneas iniciales de tiempo cero y a 5, 10, 20, 45, 60 y 120 min. después de la dosis única. Las muestras se enfriaron inmediatamente, y el plasma se separó mediante centrifugación en 2-3 h de la recogida de sangre. Las muestras se almacenaron a -20°C hasta que se evaluaron. Tras recuperarse de la anestesia, los animales se devolvieron a sus jaulas. Estos animales descansaron en las jaulas durante por lo menos 5-7 días antes de que se pudieran volver a usar para ensayos posteriores.

**Recogida y separación de plasma**

La sangre se recogió de los conejos en tubos de 3 ml que contienen 7,5% de EDTA, y se centrifugó a 3.000 *RPM* durante 15 min. para eliminar las células sanguíneas y otro material insoluble. El plasma se decantó en un tubo silanizado, y se mantuvo congelado a -20°C hasta el ensayo.

**Extracción del plasma**

Para cada muestra de plasma (0,5 ml), se añadieron 100 µl de sufentanilo (IS) y 100 µl de NaOH 5M (para la desnaturalización de las proteínas). El fentanilo se extrajo con 1 ml de 1-clorobutano mediante mezclado con vórtice durante 15 min. Tras centrifugar a 12000 *RPM* durante 5 min. y liofilizar durante 10 min. (para romper cualquier emulsión), la capa orgánica superior se decantó y se evaporó hasta sequedad usando una corriente suave de nitrógeno. El residuo de la extracción se reconstituyó con 100 µl de metanol, seguido del mezclado con vórtice durante 5 min. y del tratamiento con ultrasonidos durante 3 min., después se inyectó un volumen de 3 µl en el sistema de GC-MS.

**Resultados y discusión**Perfiles de concentración plasmática frente al tiempo

En las siguientes tablas (Tablas 6A-10B) se dan los perfiles de concentración plasmática frente al tiempo de fentanilo en conejos tras la administración IV y sublingual de 0,1 ml (equivalente a 50 µg de fentanilo base).

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

Tabla 6A

<b>(Ejemplo 1 intravenoso)</b>					
TIEMPO (min)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	GRAND AVG	STD DEV
5		785,8012	839,9696	812,885396	38,302813
10		507,7546	715,6065	611,680527	146,97351
20	737,3449	423,5903	667,9939	609,643027	164,81539

ES 2 668 366 T3

45	701,5631	482,215	382,5801	522,119422	163,19256
60	562,501	554,8479	475,4686	530,939148	48,191101
90	207,5541	492,4037	429,1217	376,359829	149,57498
120	214,0297		196,9675	205,4986	12,064797

Tabla 6B

<b>(Ejemplo 1 sublingual)</b>					
TIEMPO (min)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	GRAND AVG	STD DEV
5		412,1095	370,7992	391,454361	29,210825
10	205,5274	279,3298	755,3469	413,401352	52,186202
20	539,2677	627,0507	712,6511	626,323191	86,693973
45		618,9493	387,7606	503,35497	163,47506
60	349,3563	218,14	498,3773	355,291188	140,2129
90	245,8519	249,5091	231,7688	242,376606	9,3668848
120	214,1339	162,9939	199,6146	192,247465	26,353936

5 En las Tablas 7A y 7B se dan los perfiles de concentración plasmática frente al tiempo para el Ejemplo 2.

Tabla 7A

<b>(Ejemplo 2 intravenoso)</b>					
TIEMPO (min)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	GRAND AVG	STD DEV
5	671,5152	788,2252		729,870183	58,35497
10	379,1866	617,5517	1102	699,579446	300,73378
20	603,9696	407,5375		505,75355	98,216024
45	380,9878		292,998	336,992901	43,994929
60	140,7566	266,3611	388,5314	265,216362	101,1569
90	81,06491	254,4848	334,8012	223,450304	105,88636
120	95,34888	278,7789	232,4037	202,177147	77,875432

10 Tabla 7B

<b>(Ejemplo 2 sublingual)</b>					
TIEMPO (min)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	GRAND AVG	STD DEV
5	350,2297	106,9249	337,6856	264,946755	136,99455
10	373,5822	115,1643	486,0254	324,923935	190,15835
20	285,5994	294,5517	518,5091	366,220081	131,96212
45	302,7099	52,78093	359,9483	238,479716	163,34652
60	118,3915	43,02434	314,9564	158,790737	140,39528
90	81,06491	43,39148		62,2281947	26,639136
120	95,34888	35,34888	30,68154	53,7931034	36,063946

En las Tablas 8A y 8B se dan los perfiles de concentración plasmática frente al tiempo para el Ejemplo 3.

15 Tabla 8A (Ejemplo 3 intravenoso)

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

Tabla 8B (Ejemplo 3 sublingual)

TIEMPO (min)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	GRAND AVG	STD DEV
5		127,3124	269,1927	198,252535	100,32454
10	304,6288	589,1684	310,5953	401,464165	162,58397
20	349,3611	689,7999	281,5365	440,232477	218,77603

## ES 2 668 366 T3

45	288,0639	418,1555	195,9391	300,719518	111,64744
60	173,0345	255,9016		214,45	74,967507
90	224,432	87,7931	228,6156	180,280257	80,123534
120	96,5284	145,1907		120,859533	34,409422

En las Tablas 9A y 9B se dan los perfiles de concentración plasmática frente al tiempo para el Ejemplo 4.

**Tabla 9A (Ejemplo 4 intravenoso)**

5

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

**Tabla 9B**

<b>(Ejemplo 4 sublingual)</b>					
TIEMPO (min)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	GRAND AVG	STD DEV
5	250,8854	481,6146	459,2779	397,259297	127,25455
10	478,074	577,9594	614,8479	556,960446	70,76361
20	587,8195	465,9229	518,4341	524,058824	61,142626
45	538,3245	499,217	449,574	495,705206	44,479353
60	367,4361	452,9817	442,7566	421,058147	46,718636
90	309,5538	571,0487	202,8722	361,158215	189,43533
120	205,6531	195,7282	427,1927	276,191346	130,86513

10 En las Tablas 10A y 10B se dan los perfiles de concentración plasmática frente al tiempo para el Ejemplo 5.

**Tabla 10A (Ejemplo 5 intravenoso)**

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

15 **Tabla 10B**

<b>(Ejemplo 5 sublingual)</b>					
TIEMPO (min)	R1 (ng/ml)	R2 (ng/ml)	R3 (ng/ml)	GRAND AVG	STD DEV
5	140,7911	176,7338	127,357	148,293949	25,529127
10	239,712	191,2956	210,8458	213,951149	24,357082
20	409,5335	580,6095	540,5842	510,242394	89,483087
45	351,3955	500,9315	314,7343	389,020453	98,636103
60	364,9493	439,2885	280,645	361,62762	79,373899
90	245,2698	403,4255	30,68154	226,458925	187,08258
120	30,68154	119,707	215,6552	122,014875	92,508392

### Parámetros farmacocinéticos

20 Los parámetros farmacocinéticos, concentración plasmática pico (C<sub>max</sub>), tiempo para alcanzar C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>), semivida (t<sub>1/2</sub>), área bajo la curva (AUC), y aclaramiento total del cuerpo (CL), obtenidos tras las administraciones sublingual o IV del fármaco se tabulan en las siguientes tablas (Tablas 11-15). También, en las figuras 1-10 se muestran las curvas de concentración plasmática frente al tiempo tras administrar dosis IV y sublinguales de fentanilo.

25

Tabla 11

<b>(Ejemplo 1 intravenoso y sublingual)</b>						
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	AUC (min*ng/ml)	T <sub>1/2</sub> (min)	TMAX (min)	CMAX (ng/ml)	VD (ml)	Cl (ml/min)
IV	71772,86	43,8141	0	812,8854	50,7843	0,6966
SL	59684,34	55,704	20	626,3232		

Tabla 12

<b>(Ejemplo 2 intravenoso y sublingual)</b>						
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	AUC (min* ng/ml)	T <sub>1/2</sub> (min)	TMAX (min)	CMAX (ng/ml)	VD (ml)	Cl (ml/min)
IV	86790,18	153,2372	0	729,8702	181,8356	0,9218
SL	23759,14	33,1477	20	366,2201		

5

Tabla 13

<b>(Ejemplo 3 intravenoso y sublingual)</b>						
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	AUC (min*ng/ml)	T <sub>1/2</sub> (min)	TMAX (min)	CMAX (ng/ml)	VD (ml)	Cl (ml/min)
IV	32707,76	49,7523	0	928,5882	78,4776	1,5287
SL	40623,13	57,6038	20	440,2325		

Tabla 14

10

<b>(Ejemplo 4 intravenoso y sublingual)</b>						
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	AUC (min*ng/ml)	T <sub>1/2</sub> (min)	TMAX (min)	CMAX (ng/ml)	VD (ml)	Cl (ml/min)
IV	185485,6	200,3556	0	730,2684	77,036	0,2696
SL	86916,91	93,4018	10	556,9604		

Tabla 15

<b>(Ejemplo 5 intravenoso y sublingual)</b>						
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	AUC (min*ng/ml)	T <sub>1/2</sub> (min)	TMAX (min)	CMAX (ng/ml)	VD (ml)	Cl (ml/min)
IV	76250,66	17,0944	0	1099,7005	27,3544	0,6557
SL	42554,59	38,2788	20	510,2424		

15 Las concentraciones máximas se alcanzaron en aproximadamente 20 minutos para todas las formulaciones tras la administración sublingual. Hubo una considerable variabilidad entre individuos en ambas vías de administración. La concentración plasmática medible tras la administración sublingual fue demostrable después de 120 min. en la mayoría de los ensayos de la formulación. En conclusión, la administración sublingual de fentanilo mostró un buen perfil de absorción en comparación con IV.

20

#### Ejemplo 7 de referencia

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

30 El estudio fue un diseño de un solo centro, de dosis única, monoenmascarado, repetido y de dosis ascendente secuencial en sujetos masculinos sanos. Los siguientes tratamientos se han de administrar en las condiciones de ayuno:

- Tratamiento A (Ensayo 1): Una pulverización sublingual de 1 mg/ml de fentanilo (1 x dosis de 100 µg)
- Tratamiento B (Ensayo 2): Una pulverización sublingual de 4 mg/ml de fentanilo (1 x dosis de 400 µg)
- Tratamiento C (Ensayo 2): Dos pulverizaciones sublinguales de 4 mg/ml de fentanilo (1 x dosis de 800 µg)

Tratamiento D (Ensayo 1 de placebo): Una pulverización sublingual de 1 mg/ml de placebo (1 x dosis de 100 µg)

5 Tratamiento E (Ensayo 2 de placebo): Una pulverización sublingual de 4 mg/ml de placebo (1 x dosis de 400 µg)

Tratamiento F (Ensayo 2 de placebo): Dos pulverizaciones sublinguales de 4 mg/ml de placebo (1 x dosis de 800 µg)

10 Los productos se administraron a nueve (9) voluntarios masculinos sanos según el siguiente diseño en la Tabla 16 a continuación:

15 Tabla 16

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

En cada período, los sujetos llegaron a la clínica por lo menos 10 horas antes de la dosificación. Después de un ayuno nocturno supervisado, se administró oralmente en la mañana una única dosis oral de la formulación asignada. A los sujetos se les permitió abandonar la clínica después de la extracción de sangre de 24 horas. El período de reposo farmacéutico fue de por lo menos 14 días; se espera que la duración de este estudio sea aproximadamente 5-6 semanas. De acuerdo con el protocolo, cada dosis secuencial se separó mediante un reposo farmacológico de por lo menos 14 días, que corresponde a más de 10 veces la semivida esperada del resto a medir. Sin embargo, durante el estudio, los períodos 1 y 2 se separaron mediante un reposo farmacológico de 15 días, y los períodos de 2 y 3 se separaron mediante un reposo farmacológico de 13 días. Puesto que la semivida esperada del fentanilo dada a conocer es aproximadamente 6,4 horas, se piensa que estas desviaciones del reposo farmacológico no deberían afectar a la conclusión del estudio. Además, no se observó ningún efecto de arrastre al comienzo de los períodos segundo y tercero.

30 **Evaluaciones farmacocinéticas**

Se recogieron muestras de sangre para las medidas farmacocinéticas antes y hasta 24 horas (muestras en serie) después de cada administración del fármaco. Las concentraciones del fármaco producidas por la administración de las formulaciones estudiadas se usaron para obtener los parámetros farmacocinéticos dados en las Tablas 17 y 18 más abajo.

35 Se incluyeron seis (6) sujetos en el análisis estadístico. En la Tabla 17 se presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos no normalizados, y en la Tabla 18 se presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos normalizados. En la figura 11 se representa el perfil de las concentraciones plasmáticas medidas medias frente al tiempo, producido por la administración de los productos de ensayo, mientras que en la figura 12 se presenta el perfil de las concentraciones medias transformadas logarítmicamente frente al tiempo.

Los parámetros farmacocinéticos de interés para este estudio fueron  $C_{max}$ ,  $AUC_{\infty}$ ,  $AUC_T$ ,  $AUC_{T/\infty}$ ,  $K_{el}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2el}$ ,  $Cl/F$  y  $Vz/F$ .

45 Tabla 17

Parámetros Farmacocinéticos para Fentanilo (n=6) Datos No Normalizados						
PARÁMETRO	ENSAYO 1 (100 µg) n=6		ENSAYO 2 (400 µg) n=6		ENSAYO 2 (800 µg) N=2	
	MEDIA	C.V. (%)	MEDIA	C.V. (%)	MEDIA	C.V. (%)
$C_{max}$ (pg/ml)	172,0	27,1	708,0	50,2	1270,4	37,7
$\ln(C_{max})$ (pg/ml)	5,1207	4,8	6,4509	8,2	7,1102	5,4
$T_{max}$ (horas)	0,50	29,7	0,50	61,3	0,75	0,0
$AUC_T$ (pg·h/ml)	472,6	66,2	3556,1	63,0	5417,3	30,6
$\ln(AUC_T)$ (pg·h/ml)	6,0271	8,6	8,0208	7,5	8,5734	3,6
$AUC_{\infty}$ (pg·h/ml)	817,9	36,1	4242,6	57,6	5726,8	28,8
$\ln(AUC_{\infty})$ (pg·h/ml)	6,6607	4,8	8,2303	6,4	8,6317	3,4
$AUC_{T/\infty}$ (%)	54,90	28,7	81,48	10,6	94,35	1,8
$K_{el}$ (hora <sup>-1</sup> )	0,2008	27,4	0,1593	44,9	0,1782	0,9
$T_{1/2el}$ (horas)	3,70	30,4	5,20	45,8	3,89	0,9
$Cl/F$ (ml/h/kg)	1718,8	27,7	1532,2	49,7	1837,3	13,1
$Vz/F$ (ml/kg)	9070,2	34,7	10470,4	47,1	10307,7	12,2

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

Tabla 18

5

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

Para  $T_{max}$ , se presenta la mediana, y el análisis estadístico se basa en rangos.  
 1 = Diferente del Ensayo -1 (p<0,05)  
 2 = Diferente del Ensayo -1 (p<0,01)  
 N.S. = No Significativo (p> 0,05)

**Definición de los parámetros farmacocinéticos**

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

10

$T_{max}$ : Tiempo de la concentración plasmática medida máxima; si ocurre en más de un punto de tiempo,  $T_{max}$  se define como el primer punto de tiempo con este valor (hora).

$C_{LQC}$ : Última concentración cuantificable (ng/ml).

15

$T_{LQC}$ : Tiempo de la última concentración plasmática cuantificable (hora).

$AUC_T$ : Área acumulativa bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo calculada desde 0 hasta  $T_{LQC}$  usando el procedimiento trapezoidal (ng·h/ml), y calculada según la siguiente ecuación:

20

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

en la que  $N_{TLQC}$  es el número de la muestra relacionada con el  $T_{LQC}$ .

$AUC_{\infty}$ : Área extrapolada bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo hasta infinito (ng·h/ml).

25

$$AUC_{\infty} = AUC_T + \left( \frac{C_{LQC}}{K_{el}} \right)$$

$AUC_{T/\infty}$ : Porcentaje relativo de  $AUC_T$  con respecto a  $AUC_{\infty}$  (%).

30

$$AUC_{T/\infty} = \left( \frac{AUC_T}{AUC_{\infty}} \right) \times 100$$

$T_{LIN}$ : Punto de tiempo en el que comienza la eliminación lineal logarítmica (hora).

7

$K_{el}$ : Constante de velocidad de eliminación media aparente estimada mediante un análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados; se requiere un mínimo de tres valores al final de la curva de concentración frente a tiempo (hora<sup>-1</sup>).

35

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

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

5 Cl/F: Aclaramiento aparente (ml/h/kg)

$$Cl/F = \frac{\text{Dosis} *}{AUC_{\infty}}$$

V<sub>Z</sub>/F: Volumen aparente de distribución (ml/kg)

$$10 V_Z / F = \frac{\text{Dosis} *}{K_{el} \cdot AUC_{\infty}}$$

\* Dosis expresada por peso (kg)

15 Como se señala en la Tabla 11, los parámetros para los que se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la dosis de 100 µg y la dosis de 400 µg normalizada fueron AUC<sub>T</sub>, ln(AUC<sub>T</sub>) y AUC<sub>T/∞</sub>, y el parámetro para el que se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la dosis de 100 µg y la dosis de 800 µg normalizada fue AUC<sub>T/∞</sub>. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los otros parámetros farmacocinéticos bajo estudio.

20 El valor medio de C<sub>max</sub> de la dosis de 100 µg fue 172,0 pg/ml, mientras que para la dosis de 400 µg fue 708,0 pg/ml, y para la dosis de 800 µg fue 1270,4 pg/ml. Una vez normalizado a la dosis de 100 µg, el valor medio de C<sub>max</sub> de la dosis de 400 µg fue 177,0 pg/ml, y para la dosis de 800 µg fue 158,5 pg/ml.

25 El T<sub>max</sub> de la mediana fue 0,50 horas para la dosis de 100 µg y para la dosis de 400 µg, y 0,75 horas para la dosis de 800 µg.

30 El valor medio de AUC<sub>T</sub> para la dosis de 100 µg fue 472,6 pg·h/ml, mientras que para la dosis de 400 fue 3556,1 pg·h/ml, y para la dosis de 800 µg fue 5417,3 pg·h/ml. Una vez normalizado a la dosis de 100 µg, el valor medio de AUC<sub>T</sub> de la dosis de 400 µg fue 889,0 pg·h/ml, y para la dosis de 800 µg, fue 677,2 pg·h/ml.

El valor medio de AUC<sub>∞</sub> de la dosis de 100 µg fue 817,9 pg·h/ml, mientras que para la dosis de 400 µg fue 4242,6 pg·h/ml, y para la dosis de 800 µg fue 5726,8 pg·h/ml. Una vez normalizado a la dosis de 100 µg, el valor medio de AUC<sub>∞</sub> para la dosis de 400 µg fue 1060,7 pg·h/ml, y para la dosis de 800 µg fue 715,9 pg·h/ml.

35 La relación AUC<sub>T/∞</sub> fue aproximadamente 55% para la dosis de 100 µg, 81% para la dosis de 400 µg, y 94% para la dosis de 800 µg.

40 La K<sub>el</sub> media fue 0,2008 horas<sup>-1</sup> para la dosis de 100 µg, 0,1593 horas<sup>-1</sup> para la dosis de 400 µg, y 0,1782 horas<sup>-1</sup> para la dosis de 800 µg, mientras que el valor medio de T<sub>1/2el</sub> fue 3,70 horas, 5,20 horas y 3,89 horas siguiendo el mismo orden.

45 El Cl/F medio fue 1718,8 ml/h/kg para la dosis de 100 µg, 1532,2 ml/h/kg para la dosis de 400 µg, y 1837,3 ml/h/kg para la dosis de 800 µg, mientras que el V<sub>Z</sub>/F medio fue 9070,2 ml/kg para la dosis de 100 µg, fue 10470,4 ml/kg para la dosis de 400 µg, y fue 10307,7 ml/kg para la dosis de 800 µg.

La variación entre sujetos fue 36,79%, 37,05% y 28,88% para C<sub>max</sub>, AUC<sub>T</sub>, y AUC<sub>∞</sub>, respectivamente.

#### Evaluación de la seguridad

50 Los parámetros de seguridad incluyeron la aparición de efectos adversos, medidas de signos vitales, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno en sangre mediante un pulsioxímetro digital, ECG y parámetros de laboratorio clínico.

55 Todos los sucesos adversos fueron dados a conocer espontáneamente por el voluntario, observados por el investigador clínico (o delegados), u obtenidos mediante un cuestionario general por el personal clínico. Los sucesos adversos también fueron dados a conocer al terminar el formulario "Cuestionario de Sabor de la Medicación para el Sujeto", que se relleno justo después de la dosificación. Para los fines del estudio, el período de observación para cada sujeto individual se prolongó desde el momento en el que el sujeto firmó su

autorización por escrito hasta dentro de los 7 días después de la última administración del fármaco.

Resultados de seguridad:

5 Los nueve sujetos experimentaron un total de ciento veintisiete (127) sucesos adversos durante el estudio. En este estudio no se registraron sucesos adversos serios. Se dieron a conocer veinte sucesos adversos (8 tipos diferentes) después de la administración de la dosis única del producto del Ensayo 1 (A), se dieron a conocer cincuentiseis sucesos adversos (26 tipos diferentes) después de la administración de la dosis única del producto del Ensayo 2 (B), se dieron a conocer veintidós sucesos adversos (19 tipos diferentes) después de la administración de la dosis después de la administración de la dosis única del producto de Ensayo 2 (C), se dieron a conocer diez sucesos adversos (8 tipos diferentes) después de la administración de la dosis única del producto del Ensayo 1 de Placebo (D), se dieron a conocer once sucesos adversos (9 tipos diferentes) después de la administración de la dosis única del producto del Ensayo 2 de Placebo (E), y se dieron a conocer doce sucesos adversos (8 tipos diferentes) después de la administración de la dosis única del producto del Ensayo 2 de Placebo (F). Se imputaron dos (2) sucesos adversos asociados con resultados del ensayo de laboratorio tras el estudio a tres formulaciones.

20 Seis sujetos (100%) dieron a conocer sucesos adversos después de la administración de la formulación del Ensayo 1 (A), seis sujetos (100%) dieron a conocer sucesos adversos después de la administración de la formulación del Ensayo 2 (B), dos sujetos (100%) dieron a conocer sucesos adversos después de la administración de la formulación del Ensayo 2 (C), tres sujetos (100%) dieron a conocer sucesos adversos después de la administración de la formulación del Ensayo 1 de Placebo (D), tres sujetos (100%) dieron a conocer sucesos adversos después de la administración de la formulación del Ensayo 2 de Placebo (E), y tres sujetos (100%) dieron a conocer sucesos adversos después de la administración de la formulación del Ensayo 2 de Placebo (F). Los sucesos adversos mediante el sistema Organ Class se dan en la Tabla 19.

30 Se evaluó que los sucesos distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, ansiedad, ánimo deprimido, diarrea, perturbación de la atención, mareo (10 episodios de 11), sequedad de la boca, sequedad de la piel, disgeusia, cefalea, fatiga (6 episodios de 7), sensación de frío, sensación de embriaguez, sensación de calor, sensación de relajación, sofoco, hiperhidrosis, hipoestesia oral, hipoestesia, congestión nasal, náusea, malestar oral, palidez, parestesia oral, prurito, sensación de pesadez, somnolencia, trastorno del habla, recubrimiento de la lengua o vómitos están relacionados posiblemente con los fármacos. Se evaluó que los otros sucesos tos, mareo (1 episodio de 11), fatiga (1 episodio de 7), dolor musculoesquelético, rinorrea e irritación de garganta no están relacionados con los fármacos del estudio. Se evaluó que el otro suceso, nasofaringitis, está improbablemente relacionado con los fármacos del estudio.

Tabla 19

Parámetro	Sumario de Sucesos Adversos mediante el Sistema Organ Class											
	Periodo 1				Periodo 2				Periodo 3			
	Fentanilo 100 µg	Placebo	Fentanilo 400 µg	Placebo	Fentanilo 800 µg	Placebo						
Número de sujetos expuestos	6	3	6	3	6	3	2	3	2	3	2	3
Número de sujetos que informan de por lo menos un suceso adverso	6	3	6	3	6	3	2	3	2	3	2	3
Número total de retiradas	0	0	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0
Retiradas debidas a suceso adverso (no relacionado con el fármaco ensayado)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Retiradas debidas a suceso adverso (relacionado con el fármaco ensayado)	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Número total de sucesos adversos*	20	10	56	11	56	11	22	11	22	11	12	12
Sucesos adversos por lo menos posiblemente relacionados con el fármaco*	18	8	53	11	53	11	22	11	22	11	12	12
Naturaleza de los sucesos adversos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>												
Distensión abdominal	0	0	1	0	17	0	0	0	0	0	0	0
Dolor abdominal	0	0	0	1	0	1	0	33	0	0	1	33
Dolor abdominal superior	0	0	1	0	17	0	0	0	0	0	0	0
Diarrea	0	0	0	1	0	1	0	33	0	0	1	33
Boca seca	0	0	0	0	0	0	1	0	1	50	0	0
Disgeusia	6	100	6	3	100	3	2	100	2	100	3	100

Parámetro	Periodo 1			Periodo 2			Periodo 3					
	Fentanilo 100 µg		Fentanilo 400 µg		Fentanilo 800 µg		Fentanilo 800 µg		Fentanilo 800 µg			
	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos		
Hipoestesia oral	4	67	1	33	3	50	1	33	1	50	0	0
Nausea	0	0	0	0	4	67	0	0	1	50	0	0
<i>Trastornos gastrointestinales (Continuación)</i>												
Malestar oral	1	17	0	0	1	17	1	33	1	50	0	0
Lengua recubierta	0	0	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
Vómitos	0	0	0	0	1	17	0	0	1	50	0	0
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>												
Fatiga	3	50	1	33	2	33	0	0	1	50	0	0
Sensación de frío	0	0	0	0	1	17	0	0	1	50	0	0
Sensación de embriaguez	0	0	0	0	6	100	0	0	0	0	0	0
Sensación de calor	0	0	0	0	1	17	0	0	1	50	0	0
Sensación de relajación	3	50	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
Hiperhidrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	1	50	0	0
<i>Investigaciones</i>												
Aumentó la alanina aminotransferasa	0	0	1	33	0	0	1	33	0	0	1	33
Aumentó la aspartato aminotransferasa	0	0	1	33	0	0	1	33	0	0	1	33
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>												
Sensación de pesadez	0	0	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
Dolor musculoesquelético	0	0	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>												
Parámetro	Fentanilo 100 µg		Fentanilo 400 µg		Fentanilo 800 µg							
Naturaleza de los sucesos adversos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos
Mareo	0	0	0	0	6	100	0	0	2	100	0	0
Perturbación de la atención	0	0	0	0	2	33	0	0	1	50	0	0

Naturaleza de los sucesos adversos	Periodo 1			Periodo 2			Periodo 3							
	Fentanilo 100 µg		Placebo	Fentanilo 400 µg		Placebo	Fentanilo 800 µg		Placebo					
	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos	Número de sujetos	% de sujetos expuestos				
Cefalea	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	33
Hipoestesia	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	1	0	50	0
Parestesia oral	0	0	1	33	3	0	0	0	0	0	0	0	0	100
Somnolencia	0	0	1	33	1	0	0	0	0	0	2	0	100	33
<i>Trastornos siquiátricos</i>														
Trastorno del habla	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	50	0
Ansiedad	0	0	0	0	0	0	1	33	0	0	0	0	0	0
<i>Trastornos respiratorio, torácico y mediastínico</i>														
Ánimo deprimidos	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tos	1	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Congestión nasal	1	17	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasofaringitis	0	0	1	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rinorrea	1	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Irritación de garganta	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Parámetro	Fentanilo 100 µg			Fentanilo 400 µg			Fentanilo 800 µg			Fentanilo 800 µg				
Naturaleza de los sucesos adversos	Número de sujetos	Número de sujetos	Número de sujetos	Número de sujetos	Número de sujetos	Número de sujetos	Número de sujetos	Número de sujetos	Número de sujetos	Número de sujetos	Número de sujetos	Número de sujetos	Número de sujetos	Número de sujetos
	% de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos	% de sujetos expuestos
	<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>													
	Piel seca	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Palidez	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prurito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Trastornos vasculares</i>														
Sofoco	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0

= Dos (2) sucesos adversos estuvieron asociados con resultados de ensayo de laboratorio tras el estudio, y se han asignado a cada periodo.

## Conclusiones

Los parámetros farmacocinéticos estuvieron bien definidos para las tres dosis (100 µg, 400 µg y 800 µg) administradas en este estudio.  $C_{max}$  y  $AUC_{\infty}$  parecen ser proporcionales,  $AUC_T$  es consistente con la proporcionalidad de la dosis entre la 400 µg y 800 µg. Además, las dos formulaciones de fentanilo (pulverización lingual de 1 mg/ml y 4 mg/ml en dosis de 100 µg, 400 µg y 800 µg) administradas durante el estudio fueron bien toleradas en la mayoría de los sujetos. Ningún sujeto que participa en el ensayo dio a conocer sucesos adversos serios durante el transcurso de este estudio.

## 10 Ejemplos 8-12 de Referencia

### Experimentos de permeación in vitro

Las características de permeación de formulación de fentanilo se estudiaron usando tejidos EpiOral (ORL-100). Se usa EpiOral de MatTek Corp como modelo para identificar la absorción sublingual del fármaco de formulaciones farmacéuticas. El tejido EpiOral de MatTek consiste en células epiteliales normales derivadas de ser humano. Las células se han cultivado para formar modelos multiestratificados altamente diferenciados de fenotipos bucales humanos (EpiOral). El modelo de tejido EpiOral muestra características morfológicas y de crecimiento similares a in vivo que son uniformemente y muy reproducibles. Morfológicamente, el modelo de tejido prácticamente se asemeja al tejido humano nativo, proporcionando así un medio in vitro útil para evaluar la permeabilidad in vivo de formulaciones farmacéuticas a través de la mucosa sublingual.

Los tejidos EpiOral, que se hicieron crecer en insertos de cultivo celular con membrana de soporte de teflón, se enviaron por MatTek Corp el lunes para su entrega en la mañana del martes. Todos los tejidos se usaron en los experimentos de permeabilidad dentro de las 72 horas del envío. Los insertos que contienen los tejidos se enjuagaron con agua destilada antes del comienzo de los experimentos de permeación. El área tisular para el ORL-100 es 0,6 cm<sup>2</sup>.

El compartimento receptor (pocillos) recibió 0,3 ml de amortiguador fosfato citrato de pH 6,6 (disolución receptora). Los compartimentos donantes (insertos de tejido) se colocaron en los pocillos y se llenaron con 0,5 ml de disolución de fármaco (disolución donante).

Los insertos se movieron desde el pocillo a un pocillo que contiene fluido receptor reciente, a intervalos predeterminados (2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 30, 45, 60, 90, y 120 min.). Después de los estudios de permeación, tanto los fluidos donantes como receptores se recogieron en viales para el análisis vía HPLC. Se determinaron las concentraciones de las disoluciones receptora y donante, y el flujo a lo largo de cada intervalo de tiempo de permeación.

## 40 Ejemplo 8 de referencia

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

Tabla 20

	Ejemplo N°	Conc. de fentanilo base	Alcohol % (V)	PG % (V)	Miglyol % (V)	% permeado en 2 horas
Fentanilo Base	8-a (b)	1 mg/ml	20	5	-	17,33
Fentanilo Base	8-b (w)	1 mg/ml	20	5	-	17,18
Citrato de Fentanilo	8-c (b)	0,646 mg/ml	20	5	-	1,81
Fentanilo Base	8-d	1 mg/ml	20	5	79,3	1,64

(b)-amortiguador, (w)-agua

## Ejemplo 9

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

Tabla 21

Ejemplo N°	Conc. de fentanilo base	Alcohol % (V)	PG % (V)	% permeado en 2 horas
9-a (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	17,18
9-b (w) (Referencia)	1 mg/ml	28	5	13,45
9-c (w) (Referencia)	1 mg/ml	40	5	10,95
9-c (w)	1 mg/ml	50	5	9,18
(b)-amortiguador, (w)-agua				

**Ejemplo 10 de referencia**

5

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

Tabla 22

10

Ejemplo N°	Conc. de fentanilo base	Alcohol % (V)	PG % (V)	% permeado en 2 horas
10-a (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	17,18
10-b (w)	1 mg/ml	20	25	14,518
(b)-amortiguador, (w)-agua				

**Ejemplo 11 de referencia**

15

En el Ejemplo 11, se ensayó el efecto del pH sobre las formulaciones de fentanilo. Las formulaciones y el porcentaje permeado en 2 horas se dan en la tabla más abajo. Como se indica en la tabla, la permeación de fentanilo a través de tejido bucal dependió del pH de la formulación. Debido a que el fentanilo tiene un valor de pKa (7,3 y 8,4) dentro del intervalo de pH estudiado, su grado de ionización cambió a medida que se alteró el pH de la formulación. Los resultados en la tabla a continuación indican que las formulaciones ajustadas a pH entre 8 y 9 mostraron mejor permeabilidad y estabilidad física.

20

Tabla 23

Ejemplo N°	Conc. de fentanilo base	PH del amortiguador	alcohol % (V)	PG % (V)	% permeado en 2 horas
11-a (w) (Control)	2 mg/ml	Agua	30	5	17,83
11-b (b)	2 mg/ml	5,5	30	4	5,33
11-c (b)	2 mg/ml	6,6	29	4	10,62
11-d (b)	2 mg/ml	8,6	29	4	13,48
11-e (b)	2 mg/ml	9,6	29	4	11,8
(b)-amortiguador, (w)-agua					

**Ejemplo 12 de referencia**

25

En el Ejemplo 12, se añadieron a las formulaciones varios ingredientes, incluyendo hidroxipropil beta ciclodextrina (HPBCD), manitol, polivinilpirrolidona (PVP), carbonato de propileno (PC), glicocolato de sodio (SG), laurilsulfato de sodio (SLS), triacetina, citrato de trietilo y tween 80 (TW 80), ya sea individualmente o en combinación, y se estudiaron para determinar su efecto sobre la permeabilidad y estabilidad de la disolución. Las Tablas 24 a 36 resumen las formulaciones y los resultados de la permeación de formulaciones amortiguadas y de agua que contienen los excipientes anteriores.

30

Tabla 24

Resultados de los efectos de Amortiguador y Agua sobre Formulaciones de Fentanilo.									
Ejemplo N°*	Conc. de fentanilo base	Amortiguador o agua	Alcohol %(V)	PG %(V)	Ingredientes inactivos			% permeado en 2 horas	
					Manitol % (peso)	Triacetina % (peso)	TW80 % (peso)		
12-a (b) (Control)	1 mg/ml	B	20	5	-	-	-	17,33	
12-b (w) (Control)	1 mg/ml	W	20	5	-	-	-	17,18	
12-c (b)	1 mg/ml	B	20	5	0,1	0,15	-	16,14	
12-d (w)	1 mg/ml	W	20	5	0,1	0,15	-	12,10	
12-e (b)	1 mg/ml	B	20	5	0,3	-	0,2	16,02	
12-f (w)	1 mg/ml	W	20	5	0,3	-	0,2	12,35	
12-g (b)	1 mg/ml	B	20	5	0,15	0,3	0,1	16,43	
12-h (w)	1 mg/ml	W	20	5	0,15	0,3	0,1	9,76	
12-i (b)	1 mg/ml	B	20	5	0,2	-	0,2	18,74	
12-j (w)		W	20	5	0,2	-	0,2	13,19	
12-k (b)	1 mg/ml	B	20	5	-	-	0,3	14,73	
12-l (w)	1 mg/ml	W	20	5	-	-	0,3	13,76	
(b)-amortiguador, (w)-agua									

Los resultados en la Tabla 24 indican que todas las formulaciones amortiguadas tuvieron características de permeabilidad similares como aquellas de las formulaciones del control, excepto la formulación amortiguada que contiene 0,3% de Tween 80, que mostró una menor permeabilidad. Todas las formulaciones acuosas exhibieron una menor permeabilidad que las formulaciones amortiguadas.

5

Tabla 25

Efecto de HPBCD sobre Formulaciones de Fentanilo					
Ejemplo N°	Conc. de fentanilo base	Alcohol % (V)	PG % (V)	HPBCD (relación molecular a API)	% permeado en 2 horas
12-m (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,18
12-n (w)	1 mg/ml	20	5	1:1 (0,413%)	14,28
12-o (w)	1 mg/ml	20	5	1:2 (0,826%)	13,50
(b)-amortiguador, (w)-agua					

Tabla 26

10

Efecto de Manitol sobre Formulaciones de Fentanilo					
Ejemplo N°	Conc. de fentanilo base	Alcohol % (V)	PG % (V)	% de manitol (peso)	% permeado en 2 horas
12-p (b) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,33
12-q (b)	1 mg/ml	20	5	0,3	17,71
12-r (b)	1 mg/ml	20	5	0,4	16,86
12-s (b)	1 mg/ml	20	5	0,5	15,41
12-t (b)	1 mg/ml	20	5	0,8	14,81
(b)-amortiguador, (w)-agua					

Tabla 27

Efecto de Polivinilpirrolidona (PVP) sobre Formulaciones de Fentanilo					
Ejemplo N°	Conc. de fentanilo base	Alcohol % (V)	PG % (V)	PVP % (peso)	% permeado en 2 horas
12-u (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,18
12-v (w)	1 mg/ml	20	5	0,1	16,73
12-w (w)	1 mg/ml	20	5	0,5	14,68
12-x (w)	1 mg/ml	20	5	1	14,52
12-y (w)	1 mg/ml	25	5	3	10,75
(b)-amortiguador, (w)-agua					

15

Tabla 28

Efecto de Carbonato de Propileno (PC) sobre Formulaciones de Fentanilo					
Ejemplo N°	Conc. de fentanilo base	Alcohol % (V)	PG % (V)	PC % (peso)	% permeado en 2 horas
12-z (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,18
12-aa (w)	1 mg/ml	20	5	1	14,39
12-bb (w)	1 mg/ml	20	5	1,5	14,43
(b)-amortiguador, (w)-agua					

Tabla 29

Efecto de Glicocolato Sódico (SG) sobre Formulaciones de Fentanilo					
Ejemplo N°	Conc. de fentanilo base	Alcohol % (V)	PG % (V)	SG % (peso)	% permeado en 2 horas
12-cc (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,18
12-dd (w)	1 mg/ml	20	5	0,5	18,30
12-ee (w)	1 mg/ml	20	5	1	19,78
(b)-amortiguador, (w)-agua					

20

Tabla 30

Efecto de Triacetina sobre Formulaciones de Fentanilo					
Ejemplo N°	Conc. de fentanilo base	Alcohol % (V)	PG % (V)	Triacetina % (peso)	% permeado en 2 horas
12-ff (b) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,33
12-gg (b)	1 mg/ml	20	5	0,5	17,71
12-hh (b)	1 mg/ml	20	5	2	14,56
(b)-amortiguador, (w)-agua					

Tabla 31

5

Efecto de Citrato de Trietilo sobre Formulaciones de Fentanilo					
Ejemplo N°	Conc. de fentanilo base	Alcohol % (V)	PG % (V)	Citrato de trietilo % (peso)	% permeado en 2 horas
12-ii (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,18
12-ij (b)	1 mg/ml	20	5	0,5	15,81
12-ik (b)	1 mg/ml	20	5	2	10,02
(b)-amortiguador, (w)-agua					

Tabla 32

Efecto de Tween 80 (TW 80) sobre Formulaciones de Fentanilo					
Ejemplo N°	Conc. de fentanilo base	Alcohol % (V)	PG % (V)	TW80 % (peso)	% permeado en 2 horas
12-il (b) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	17,33
12-mm (b)	1 mg/ml	20	5	0,3	14,73
12-nn (b)	1 mg/ml	20	5	0,6	13,72
(b)-amortiguador, (w)-agua					

10

Tabla 33

Efecto de Labrasol y SLS sobre Formulaciones de Fentanilo						
Ejemplo N°	Conc. de fentanilo base	Alcohol % (V)	PG % (V)	Labrasol % (peso)	SLS % (peso)	% permeado en 2 horas
12-oo (w) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	-	17,18
12-pp (w)	1 mg/ml	20	5	6,5	-	8,25
12-qq (w)	1 mg/ml	20	5	3,0	0,5	9,31
12-rr (w)	1 mg/ml	20	5	6,5	0,5	8,63
(b)-amortiguador, (w)-agua						

Tabla 34

Efecto de Manitol y Triacetina sobre Formulaciones de Fentanilo						
Ejemplo N°	Conc. de fentanilo base	alcohol % (V)	PG % (V)	Manitol % (peso)	Triacetina % (peso)	% permeado en 2 horas
12-ss (b) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	-	17,33
12-tt (b)	1 mg/ml	20	5	0,1	0,15	16,14
12-uu (b)	1 mg/ml	20	5	0,15	0,4	18,33
12-w (b)	1 mg/ml	20	5	0,15	0,5	17,14
12-ww (b)	1 mg/ml	20	5	0,2	0,3	16,73
12-xx (b)	1 mg/ml	20	5	0,25	0,5	16,31
12-yy (b)	1 mg/ml	20	5	0,3	0,2	17,70
12-zz (b)	1 mg/ml	20	5	0,4	0,2	16,88
(b)-amortiguador, (w)-agua						

15

Tabla 35

Efecto de Manitol y TW 80 sobre Formulaciones de Fentanilo						
Ejemplo N°*	Conc. de fentanilo base	alcohol % (V)	PG % (V)	Manitol % (peso)	TW80 % (peso)	% permeado en 2 horas
12-aaa (b) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	-	17,33
12-bbb (b)	1 mg/ml	20	5	0,2	0,2	18,74
12-ccc (b)	1 mg/ml	20	5	0,3	0,1	16,53
12-ddd (b)	1 mg/ml	20	5	0,3	0,2	16,02
(b)-amortiguador, (w)-agua						

Tabla 36

5

Efecto de Triacetina y TW 80 sobre Formulaciones de Fentanilo						
Ejemplo N°*	Conc. de fentanilo base	Alcohol % (V)	PG % (V)	TW 80 % (peso)	Triacetina % (peso)	% permeado en 2 horas
12-eee (b) (Control)	1 mg/ml	20	5	-	-	17,33
12-fff (b)	1 mg/ml	20	5	0,1	0,2	16,99
12-ggg (b)	1 mg/ml	20	5	0,1	0,3	16,63
(b)-amortiguador, (w)-agua						

Los resultados indican que la adición de excipientes individuales, incluyendo HPBCD (Tabla 25), PVP (Tabla 27), PC (Tabla 28), citrato de trietilo (Tabla 31) y Tween 80 (Tabla 32), a la formulación, disminuyó la permeabilidad de fentanilo a través de membranas bucales de MatTek, independientemente de la concentración del excipiente. Como se muestra en la Tabla 26 y Tabla 30, las formulaciones que contienen 0,3% de manitol y 0,5% de triacetina mostraron características de permeabilidad similares a aquellas de la formulación de control, pero la permeabilidad disminuyó a medida que se incrementaron en las formulaciones las concentraciones de estos excipientes individuales. Los estudios de estabilidad indicaron que se debería añadir un mínimo de 0,45% y 0,5% de concentración de manitol a las formulaciones de amortiguador y acuosa, respectivamente, para mantenerlas estables. En el caso de triacetina, se encontró que las formulaciones que contienen concentraciones de 0,5% o superiores de triacetina son estables.

La permeación de fentanilo a partir de formulaciones que contienen SG fue mayor que la de las formulaciones de control (Tabla 29). También, observamos que la permeación de fentanilo aumentó al aumentar la concentración de SG en la formulación.

En las Tablas 33-36 se muestran los resultados de permeación de fentanilo a través de tejidos bucales de MatTek a partir de formulaciones que contienen una combinación de excipientes. La adición de Labrasol a la formulación mejoró la estabilidad, pero disminuyó la permeación de fentanilo a través de tejidos bucales de MatTek. Se observaron resultados similares con formulaciones que contienen labrasol y SLS. Entre todas las formulaciones que contienen combinación de excipientes, dos formulaciones, Ejemplo 12-uu (0,15% de manitol, 0,4% de triacetina) y el Ejemplo 12-bbb (0,2% de manitol, 0,2% de TW80), mostraron una mayor permeabilidad en comparación con la formulación de control. Observamos que la presencia de manitol en formulaciones de triacetina no mostró ninguna mejora en la permeación. Por tanto, la formulación que contiene 0,5% de triacetina (Tabla 30) se seleccionó para estudios posteriores. Aunque la formulación, Ejemplo 12-bbb mostró buena permeabilidad, la concentración de manitol se incrementó hasta 0,3% para mejorar la estabilidad del producto.

Tanto las formulaciones de citrato de fentanilo como de fentanilo base fueron estables en todas las temperaturas estudiadas. Los datos de estudios de permeación tisular in vitro, como se muestran en la Tabla 3, mostraron que la permeación de fentanilo a partir de formulaciones de fentanilo base fue aproximadamente 10 veces mayor que a partir de formulaciones de citrato de fentanilo. Las formulaciones acuosa y de amortiguador no mostraron ninguna diferencia significativa en la permeación de fentanilo base a través del tejido bucal. Nuestros estudios también mostraron que la formulación de fentanilo base que contiene Miglyol tuvo una permeabilidad muy baja. Entre los excipientes, triacetina a 0,5% y manitol a 0,3%, en combinación con 0,2% de TW 80, mostraron buena permeabilidad y estabilidad.

El transporte de fentanilo a través de tejidos bucales dependió de las concentraciones de alcohol etílico (etanol) y propilenglicol (PG) en la formulación. El etanol se usa como un codisolvente para solubilizar fentanilo base en formulaciones acuosas. En esta investigación, se observó que las formulaciones (con 1 mg/ml de fentanilo base) que contienen menos de 20% de etanol precipitaron en las condiciones refrigeradas. También, observamos que la permeación de fentanilo a través del tejido bucal fue indirectamente proporcional a las concentraciones de etanol en las formulaciones (Tabla 21). Se observaron resultados similares con PG (Tabla 22). El PG fue útil incrementando la solubilidad de fentanilo base en disolución acuosa, y también potenciando la permeabilidad del

fentanilo base a través de los tejidos bucales. Las formulaciones que contienen más de 5% de PG no mostraron mejora significativa en la permeación de fentanilo; sin embargo, las viscosidades de la disolución aumentaron proporcionalmente con las concentraciones de PG. Las formulaciones que contienen más de 5% de PG no mostraron buenas características de pulverización.

5

### Ejemplo 13 de referencia

En el Ejemplo 13, se ensayó una formulación que tiene los siguientes ingredientes en la Tabla 37. La formulación no incluyó fentanilo.

10

Tabla 37

Ingrediente	
Alcohol Deshidratado % (v/v)	30%
Propilenglicol % (v/v)	5%
Aceite de menta piperita % (v/v)	0,2%
Amortiguador de Borato (pH 9)	c.s.
Hidroxi Propil Beta Ciclodextrina (HPBCD)	1:2

La formulación se pulverizó usando una bomba de pulverización nasal de múltiples dosis de 0,10 ml de Pfeiffer of America, Princeton, NJ, y las gotitas se midieron usando un dispositivo Malvern Mastersizer S, de Malvern Instruments Ltd. Una única depresión de la bomba de pulverización sublingual generó un penacho, que se analizó entonces para determinar las partículas de la pulverización. El tamaño de la muestra para el volumen de la dosis, patrón de pulverización y distribución de tamaños de gotitas fue 25 pulverizaciones.

15

### Volumen de la gotita

En la evaluación del volumen de la gotita, se evaluaron 25 muestras de pulverización usando 5 números de pulsaciones diferentes para cada muestra de pulverización; se midieron los siguientes resultados:

25

Media global = 1004  $\mu$ l  
 Valor real individual máximo = 103,2  $\mu$ k  
 Valor real individual más bajo = 95,3  $\mu$ l  
 Desviación estándar = 1,1  
 Intervalo = 7,9  
 Coeficiente de variación = 1,1%

30

### Patrón de pulverización

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

35

#### Diámetro pequeño [mm]

min : 35,4  
 media : 50,6  
 max : 62  
 s: : 7,00

40

#### Diámetro más grande [mm]

min : 40  
 media : 56,9  
 max : 67  
 s: : 6,01

45

#### Ángulo de pulverización

min : 64°  
 media : 83,3°  
 max : 94°  
 s: : 7,03

Relación (diámetro más grande/más pequeño)

min : 1,04  
 media : 1,13  
 max : 1,33  
 s : 0,073

Distribución de tamaños de gotitas

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

10 Porcentaje de diámetros de gotitas con 10 µm [%]

min : 0,65  
 media : 1,66  
 max : 2,70  
 s : 0,527

10% de los diámetros de las gotitas son más pequeños que el valor indicado [µm]

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

15 50% de los diámetros de las gotitas son más pequeños que el valor indicado [µm]

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

20 90% de los diámetros de las gotitas son más pequeños que el valor indicado [µm]

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

**Ejemplo 14 de referencia**

25 En el Ejemplo 14, se ensayó una formulación que tiene los siguientes ingredientes en la Tabla 38. La formulación no incluyó fentanilo.

Tabla 38

Ingrediente	
Alcohol Deshidratado % (v/v)	30%
Propilenglicol % (v/v)	5%
Aceite de menta piperita % (v/v)	0,2%
Amortiguador de Borato (pH 9)	c.s.
Hidroxi Propil Beta Ciclodextrina (HPBCD)	1:2
Hidroxi Propil Celulosa (HPC EP) % (v/v)	1%

30 La formulación se pulverizó usando una bomba de pulverización nasal de múltiples dosis de 0,10 ml de Pfeiffer of America, Princeton, NJ, y las gotitas se midieron usando un dispositivo Malvern Mastersizer S, de Malvern Instruments Ltd. Una única depresión de la bomba de pulverización sublingual generó un penacho, que se analizó entonces para determinar las partículas de la pulverización. El tamaño de la muestra para el volumen de la dosis, patrón de pulverización y distribución de tamaños de gotitas fue 25 pulverizaciones.

35 Volumen de la gotita

En la evaluación del volumen de la gotita, se evaluaron 25 muestras de pulverización usando 5 números de

pulsaciones diferentes; se midieron los siguientes resultados:

- 5 Valor medio global = 101,5  $\mu$ l
- Valor real individual máximo = 103,7  $\mu$ l
- Valor real individual más bajo = 96,1  $\mu$ l
- Desviación estándar = 1,3
- Intervalo = 7,6
- Coefficiente de variación = 1,2%

10 Patrón de pulverización

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

15 Diámetro pequeño [mm]

min : 29  
 media : 34,0  
 max : 46  
 s: : 3,47

20 Diámetro más grande

min : 35  
 media : 40,8  
 max : 55  
 s: : 4,13

Ángulo de pulverización

min : 58°  
 media : 63,8°  
 max : 80°  
 s: : 4,65

25 Relación (diámetro más grande/más pequeño)

min : 1,08  
 media : 1,20  
 max : 1,50  
 s : 0,092

Distribución de tamaños de gotitas

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

Porcentaje de diámetros de gotitas con 10  $\mu$ m [%]

min : 0,24  
 media : 0,68  
 max : 1,28  
 s: : 0,278

35 10% de los diámetros de las gotitas son más pequeños que el valor indicado [ $\mu$ m]

min : 22  
 media : 26,7  
 max : 35  
 s: : 2,95

40 50% de los diámetros de las gotitas son más pequeños que el valor indicado [ $\mu$ m]

min : 61

media : 83,3  
 max : 114  
 s: : 11,41

90% de los diámetros de las gotitas son más pequeños que el valor indicado [ $\mu\text{m}$ ]

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

## 5 Ejemplo 15 de referencia

En el Ejemplo 15, se llevó a cabo un procedimiento de ensayo para fentanilo en muestras de pulverización lingual de fentanilo de 1, 2, 4, 6, y 8 mg/ml, con una concentración de trabajo de entre 0,1  $\mu\text{g/ml}$  y 5  $\mu\text{g/ml}$  de fentanilo en disolución. Este procedimiento se desarrolló y cualificó en cumplimiento con los requisitos de GMP. El procedimiento se determinó que era lineal a lo largo del intervalo de 0,05  $\mu\text{g/ml}$  a 7,83  $\mu\text{g/ml}$  de fentanilo. La disolución patrón de trabajo de fentanilo fue estable a lo largo de un período de 7 días en material de vidrio volumétrico y viales de HPLC de ámbar en condiciones refrigeradas y ambiente.

El equipo y suministros utilizados en este procedimiento incluyeron un sistema de HPLC equipado con una bomba, un detector de longitud de onda variable, y automuestreador, o equivalente, una columna de HPLC Waters Symmetry HPLC (C18, 4,6 x 75 mm, tamaño de partículas 3,5  $\mu\text{m}$ ), filtros de nailon de 0,45  $\mu\text{m}$ , 47 mm (Gelman Nylaflo® P/N 66608 o equivalente), acetonitrilo (grado HPLC), fosfato potásico monobásico (grado ACS), ácido fosfórico (grado ACS), agua desionizada, alcohol (etanol, absoluto), y patrón de referencia de fentanilo base.

Las preparaciones de las disoluciones se prepararon como se describe más abajo, y se pueden aumentar de escala según sea necesario.

Por cada litro de disolución amortiguadora de fosfato ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$  50 mM pH 2,8), se combinaron 6,8 g de fosfato potásico monobásico y 1 litro de agua en una vasija adecuada, y se mezclaron bien. El pH de la disolución se ajustó a 2,8 con la adición gota a gota de ácido fosfórico. La disolución se filtró a través de nailon de 0,45  $\mu\text{m}$ . Esta disolución caduca después de un mes.

Por cada litro de disolución de fase móvil (25% de ACN, 75% de amortiguador de fosfato), se combinaron 750 ml de disolución amortiguadora de fosfato con 250 ml de acetonitrilo en una vasija adecuada, y se mezclaron bien. El sistema se desgasificó mediante un procedimiento apropiado antes del uso, si es necesario. Esta disolución caduca después de un mes.

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

El patrón madre I, 40  $\mu\text{g/ml}$ , ("SSI"), se preparó pesando aproximadamente 10,0 mg de patrón de referencia de fentanilo, y se añadieron a un matraz volumétrico de 250 ml. Se añadieron aproximadamente 200 ml de diluyente madre y se sometió a remolino para disolver el material sólido. La mezcla se diluyó hasta el volumen deseado con diluyente madre, y se mezcló bien.

El patrón madre II, 40  $\mu\text{g/ml}$ , ("SSII"), se preparó pesando aproximadamente 10,0 mg de patrón de referencia de fentanilo, y se añadieron a un matraz volumétrico de 250 ml. Se añadieron aproximadamente 200 ml de diluyente madre y se sometieron a remolino para disolver el material sólido. La mezcla se diluyó hasta el volumen deseado con diluyente madre, y se mezcló bien.

El patrón de trabajo I, 2,4  $\mu\text{g/ml}$ , ("WSI"), se preparó transfiriendo 3,0 ml de patrón madre I a un matraz volumétrico de 50 ml. La mezcla se diluyó hasta el volumen deseado con disolución de fase móvil, y se mezcló bien. Esta disolución expira después de siete días.

El patrón de trabajo II, 2,4  $\mu\text{g/ml}$ , ("WSII"), se preparó transfiriendo 3,0 ml de patrón madre II a un matraz volumétrico de 50 ml. La mezcla se diluyó hasta el volumen deseado con disolución de fase móvil, y se mezcló bien. Esta disolución expira después de siete días.

A continuación se exponen las condiciones cromatográficas para el procedimiento de HPLC:

Columna: Columna de HPLC Waters Symmetry C18, 4,6 x 75 mm, tamaño de partículas de 3,5  $\mu\text{m}$   
 Detección de UV: 214 nm  
 Caudal: 2,0 ml/minuto  
 Volumen de inyección: 50  $\mu\text{l}$   
 Temperatura: Ambiente (La temperatura se puede controlar a 25°C)  
 Tiempo de adquisición: 13 minutos

Procedimiento de HPLC

5 Después de que se establece la idoneidad del sistema, se puede inyectar un máximo de 12 disoluciones de muestra entre patrones de trabajo. Una secuencia típica sería como sigue:

- 10 2x Fase móvil (blanco)
- 2x Patrón de trabajo II
- 5x Patrón de trabajo I
- 1x Muestra (hasta 12 inyecciones)
- 1x Patrón de trabajo I
- 1x Muestra (hasta 12 inyecciones)
- 1x Patrón de trabajo I

15 Idoneidad del sistema

No debería de haber picos significativos que interfieran presentes en el tiempo de retención de fentanilo en las inyecciones del blanco de fase móvil. En términos de precisión de la inyección, la RSD de fentanilo para cinco inyecciones repetidas de patrón de trabajo I no debería exceder 2,0%. En términos de concordancia estándar, la concordancia entre la respuesta pico promedio para las primeras cinco inyecciones de patrón de trabajo I y las dos inyecciones de patrón de trabajo II debería estar entre 98 y 102%. La concordancia entre los patrones de trabajo I y II solamente necesita ser demostrada una vez durante la caducidad de los patrones. El factor de cola a una altura del pico de 5% para fentanilo en la primera inyección de patrón de trabajo I debería estar entre 0,8 y 1,5. En términos de precisión estándar a lo largo del experimento, la RSD del área del pico para fentanilo en las inyecciones de patrón de trabajo I a lo largo del experimento (OTR) no debería exceder 2,0%.

Los cálculos se realizan como se expone a continuación.

30 La concentración de patrón de trabajo se calcula según lo siguiente:

$$\frac{\text{Masa de patrón (mg)}}{250,0\text{ml}} * \frac{1000\mu\text{g}}{1\text{ml}} * \frac{3,0\text{ml}}{50,0\text{ml}} * \text{Pureza del patrón} = \mu\text{g/ml de fentanilo}$$

El factor de respuesta ( $R_f$ ) se calcula como sigue:

35 
$$\frac{\text{Área del pico de fentanilo}}{\text{Concentración de fentanilo } (\mu\text{g/ml})} * = R_f$$

La concordancia estándar se calcula como sigue:

40 
$$\frac{R_f \text{ promedio de WSII}}{R_f \text{ promedio de WSI}} * 100 = \% \text{ de concordancia estándar}$$

**Ejemplo 16 de referencia**

45 En el Ejemplo 16, se llevó a cabo el procedimiento para la determinación de la distribución de tamaños de gotitas mediante difracción por láser para pulverización sublingual de fentanilo usando el dispositivo Spraytec de Malvern.

Todos los datos generados y descritos en este informe se revisaron para determinar el cumplimiento con Buenas Prácticas de Fabricación (21 CFR Partes 210 y 211).

50 El objetivo de este proyecto fue desarrollar y validar un procedimiento de distribución de tamaños de gotitas mediante difracción por láser para uso con un producto de pulverización sublingual de fentanilo y con placebo. La primera porción del proyecto llevó a cabo evaluaciones del producto para determinar los parámetros de

accionamiento automatizado apropiados a usar con la MightyRunt Actuation Station de Innova Systems, Inc. Usando la estación de accionamiento automatizado, el desarrollo del procedimiento de distribución de tamaño de gotitas para el producto sublingual incluyó estudios de viñeteado, estudios de colocación de escapes, y estudios de colocación del dispositivo.

5 La validación del procedimiento evaluó la precisión intermedia entre dos análisis que llevan a cabo el procedimiento desarrollado. El procedimiento desarrollado y las actividades de cualificación se llevaron a cabo usando placebo.

10 Las muestras se prepararon usando viales de vidrio de dosis unitaria de Pfeiffer, tapones de dosis unitaria de Pfeiffer VI, soportes de viales de Pfeiffer y aplicador de dosis unitaria de Pfeiffer. La instrumentación utilizada en el estudio incluye un Spraytec con lente de 200 mm de Malvern Instruments, Inc, una MightyRunt Actuation Station de Innova Systems Inc. equipada con un anejo de ventilador de gases, y una balanza Mettler Toledo Modelo AT201.

15 Estudio de parámetros de accionamiento

Usando el Spraytec para rastrear la duración del penacho y la distribución de tamaños de gotitas, se optimizaron los parámetros de accionamiento para la MightyRunt Actuation Station (MightyRunt) para replicar la duración del penacho, la distribución de tamaños de gotitas, y el peso del disparo generado por el accionamiento manual. Se compararon Dv10 (10% de los diámetros de gotitas son menores que el valor indicado), Dv50 (50% de los diámetros de gotitas son menores que el valor indicado), y Dv90 (90% de los diámetros de gotitas son menores que el valor indicado), resultantes de seis dispositivos con accionamientos manuales, con los resultados de los seis dispositivos con accionamientos automatizados.

25 Criterios de aceptación

Los resultados del peso del disparo individuales para los accionamientos automatizados deberían caer todos ellos dentro del intervalo de 75%-125% del peso promedio de disparo para los accionamientos manuales. Los resultados promedios de Dv10, Dv50 y Dv90 de los accionamientos automatizados deberían estar dentro de 75% a 125% de los resultados promedios de Dv10, Dv50 y Dv90 para los accionamientos manuales.

El análisis estadístico debe incluir el comportamiento de una prueba de la t de Student en los dos conjuntos de resultados de distribución de tamaños de gotitas. Los resultados de la prueba de la t de Student deberían indicar que los conjuntos de datos manual frente al automatizado son estadísticamente equivalentes.

35 Desarrollo del procedimiento

El desarrollo del procedimiento implicó un estudio de viñeteado y un estudio de escape utilizando el Spraytec. Los accionamientos se llevaron a cabo usando el MightyRunt y parámetros previamente determinados. El viñeteado se produce durante el análisis de difracción por láser cuando las gotitas pequeñas de un penacho de pulverización dispersan el láser en un ángulo demasiado inclinado para ser capturado por la lente del intervalo. La colocación del dispositivo suficientemente próximo a las lentes del intervalo para capturar toda la luz dispersada sin deposición en las lentes del intervalo es crítica. El estudio de viñeteado determinó las lentes del intervalo apropiadas para el análisis y la distancia apropiada desde el dispositivo a las lentes del intervalo.

La colocación del escape afecta al recorrido del penacho. La velocidad del penacho no se debería acelerar por el arrastre del escape, y las gotitas grandes no deberían caer mientras viajan a través de la trayectoria del láser. El estudio del escape determinó la posición apropiada detrás del penacho de la pulverización para asegurar la captura apropiada del penacho tras el paso a través de la trayectoria del láser. El procedimiento incluyó dos distancias para el análisis desde la punta de la boquilla hasta la trayectoria del láser para una caracterización más completa de la distribución de tamaños de gotitas.

50 Validación del procedimiento

La validación consistió en determinar la precisión y robustez del procedimiento. En la validación se usó un total de 24 dispositivos de un único lote de placebo. Un analista ensayó 6 accionamientos en cada distancia. Para demostrar la robustez, un segundo analista repitió los análisis. Se compararon los resultados de Dv10, Dv50, y Dv90.

60 Criterios de aceptación

Los resultados del peso de disparo individual para el analista uno deberían caer todos ellos dentro del intervalo de 75%-125% del peso promedio del disparo para el analista dos. Los resultados promedios de Dv10, Dv50, y Dv90 para el analista uno deberían estar dentro de 75% a 125% de los resultados promedios de Dv10, Dv50, y Dv90 para el analista dos.

El procedimiento experimental final se expone a continuación.

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

5 La botella de la muestra se inserta en el soporte de boquilla. Se usaron posavasos para elevar la plataforma para el ajuste mínimo. El posavasos anejo al soporte del dispositivo se colocó encima de los posavasos usados para el ajuste.

10 El MightyRunt con la botella y el ventilador de escape se colocó en las posiciones apropiadas para el análisis. El MightyRunt se elevó con la boquilla centrada en la parte central de la trayectoria del láser con un tornillo de Arquímedes. Se aseguró que el MightyRunt estaba a nivel después del ajuste. Se evaluaron dos distancias de la botella láser, 7 cm y 4 cm, medidas desde la punta de la bomba al centro de la trayectoria del láser. Para todos los análisis, la botella se colocó 14 cm desde la estructura de soporte de las lentes del intervalo hasta la punta de la bomba.

15 El ventilador de escape se encendió y se colocó en un tornillo de Arquímedes de laboratorio 3 cm detrás de la trayectoria del láser, centrado detrás del dispositivo, medidos desde el centro de la trayectoria del láser hasta el borde frontal de la pantalla de escape. El ventilador de escape tuvo una superficie de impacto para que las gotitas se adhirieran a, es decir, una tela para queso, colocada en la trayectoria de las gotitas. Una lámina de 1/8 de tela para queso de 18 x 36 pulgadas, plegada en aproximadamente un cuadrado de 4,5 pulgadas (4 capas de tela para queso), es suficiente superficie de impacto y no impedirá el flujo del ventilador.

20 El dispositivo se accionó usando la estación MightyRunt, y la distribución de tamaños de gotitas se recogió para cada disparo individual a las distancias apropiadas, para el análisis.

25 Se imprimió un informe durante toda la duración del penacho y la meseta del penacho.

30 Informe de datos

Se dan a conocer los datos para los valores de D10, D50, D90, y Span para cada actuación. Se calculó el promedio y la precisión (%RSD) (porcentaje de desviación estándar relativa) para los D10, D50, y D90. Nota: Span se define como (D90-D10)/D50. Los resultados de la distribución de tamaños de gotitas individuales ( $\mu\text{m}$ ) y los valores de alcance (adimensional) se dan como X,XX. Todos los resultados promedios de distribución de tamaños de gotitas se deberían dar como X,X  $\mu\text{m}$ . Todos los valores de RSD se deberían dar como X,X%.

40 El análisis estadístico incluyó la realización de una prueba de la t de Student en los dos conjuntos de resultados de distribución de tamaños de gotitas. Los resultados de la prueba de la t de Student han indicado que los conjuntos de datos de los analistas son estadísticamente equivalentes.

45 Resultados y discusión

Todos los penachos de pulverización tienen tres etapas. La primera etapa, desarrollo, se caracterizó por gotitas variables y transmisión decreciente del láser. La segunda etapa, estable, se caracterizó por una distribución de gotitas y transmisión estables. Las gotitas y la transmisión creciente variables caracterizan la etapa final, disipación. Todas las comparaciones de la distribución de tamaños de gotitas usaron la etapa estable del penacho.

50 Estudio del parámetro de accionamiento

55 Durante la optimización de los parámetros de accionamiento para el MightyRunt, se midieron los penachos de los accionamientos manual y automatizado usando el Spraytec. Los resultados de Dv10, Dv50, y Dv90 se compararon para optimizar los parámetros automatizados. El tipo de dispositivo que se examinó en este estudio fue significativamente diferente de las pulverizaciones nasales típicas. En lugar de un muelle que requiere una fuerza consistente para iniciar el accionamiento y suministrar el fármaco, se requirió una cantidad de fuerza para romper las lengüetas o accionar el dispositivo. Esta fuerza no fue la misma cantidad de fuerza requerida para suministrar el fármaco desde el dispositivo una vez que se rompen las lengüetas. Debido a que este dispositivo no contiene un muelle, los parámetros de interés fueron la fuerza de accionamiento, el tiempo para elevar la fuerza, y la distancia mínima de recorrido. Los parámetros del MightyRunt finalizados se dan a continuación en la Tabla 39, y en la Tabla 40 se dan a continuación los ajustes utilizados del Spraytec.

Tabla 39 Parámetros de accionamiento del MightyRunt

Parámetro	Ajuste
Fuerza de accionamiento	4,0 kg
Tiempo para la elevación de la fuerza	0,2 s

Tiempo de mantenimiento	1,0 s
Tiempo para la caída de la fuerza	1,0 s
Retraso de la pulverización	1 s
Distancia mínima de recorrido	10 mm
Tiempo máximo de recorrido	4,0 s
Retraso de la señal de disparo	0,0 s
Etapa	Sí

Tabla 40 Ajustes del Spraytec

Opción	Ajuste
Duración del ensayo	200 ms
Velocidad de adquisición de los datos	1000 Hz
Ciclo de labor de adquisición	0%
Disparador experimental	Transmisión
Disparador de transmisión	98%
Intervalo de las lentes	200 mm

5 La comparación de los accionamientos manual y automatizado se llevó a cabo usando seis dispositivos con accionamientos manuales y seis dispositivos con accionamientos automatizados. En la Tabla 41 a continuación se resumen los resultados de la distribución de tamaños de gotitas y del peso del disparo.

Tabla 41

Dispositivo	D10 ( $\mu\text{m}$ )	D50 ( $\mu\text{m}$ )	D90 ( $\mu\text{m}$ )	Peso del disparo (mg)	% Promedio
Manual 1	19,0	44,5	76,8	89,1	
Manual 2	18,1	42,7	84,9	86,9	
Manual 3	33,3	58,7	108,4	90,4	
Manual 4	20,8	44,6	81,2	87,0	
Manual 5	18,3	42,7	80,7	87,8	
Manual 6	19,0	44,3	81,5	84,9	
Promedio	21,4	46,3	85,6	87,7	
%RSD	27,5	13,3	13,4	2,2	
Mighty Runt 1	17,3	37,5	65,1	83,8	96
Mighty Runt 2	16,1	35,3	64,0	66,0	75
Mighty Runt 3	18,8	38,9	66,2	84,2	96
Mighty Runt 4	15,4	37,8	77,6	85,4	97
Mighty Runt 5	17,6	38,6	67,1	82,4	94
Mighty Runt 6	19,4	41,9	74,8	88,0	100
Promedio	17,4	38,3	69,1	81,6	
%RSD	8,8	5,6	8,2	9,7	
Promedio global	19,43	42,30	77,36	84,7	
%RSD global	23,7	14,3	15,7	7,5	
Accionamiento automatizado promedio como % del accionamiento manual promedio	81	83	81		
t-stat	1,60	2,97	3,15		
t-crítica	1,94	1,94	1,81		
Resultado	Misma población	Diferente población	Diferente población		

Criterios de aceptación

15 Los resultados del peso del disparo para los accionamientos automatizados oscilaron de 75%-100% del promedio para los accionamientos manuales, satisfaciendo los criterios de aceptación de 75%-125% del peso promedio del disparo para los accionamientos manuales. El Dv10 promedio para accionamientos automatizados fue 81% del Dv10 promedio para los accionamientos manuales. El Dv50 promedio para los accionamientos automatizados fue 83% del Dv50 promedio para los accionamientos manuales. El Dv90 promedio para los accionamientos automatizados fue 81% del Dv90 promedio para los accionamientos manuales. Cada uno de estos parámetros satisfizo los criterios de aceptación de 75%-125% del promedio para accionamientos manuales. Las pruebas de la t de Student, aunque no necesariamente apropiadas para los conjuntos pequeños de datos, indicaron que los conjuntos de datos para los accionamientos manuales y accionamientos automatizados fueron equivalentes para Dv10, pero no para Dv50 o Dv90. No fue posible reproducir con exactitud la distribución de tamaños de gotitas de los accionamientos manuales con el MightyRunt. La fuerza

20

requerida para romper de forma fiable las pestañas y accionar los dispositivos produjo una distribución con gotitas más pequeñas que la de los accionamientos manuales. Los parámetros de accionamiento menos agresivos, que deberían producir tamaños más grandes de gotitas, no fueron suficientes para el accionamiento consistente de los dispositivos. El desarrollo del procedimiento de Spraytec transcurrió con estos parámetros, a pesar de no satisfacer los criterios de aceptación especificados en el protocolo.

Desarrollo del procedimiento

El desarrollo del procedimiento implicó un estudio de viñeteado, un estudio de colocación del dispositivo y un estudio de colocación del escape, utilizando el Spraytec. Los accionamientos se llevaron a cabo usando el MightyRunt y los parámetros previamente calificados. Para todos los ensayos, el dispositivo se colocó en frente de la trayectoria del haz de láser, el penacho viajó a través de la trayectoria del láser, y el penacho se recogió en un colector de escapes colocado detrás del haz de láser.

Los experimentos de viñeteado se llevaron a cabo con el dispositivo alineado con la parte frontal del instrumento (aproximadamente 10 cm desde el haz), y distancias variables para la colocación del dispositivo a las lentes del intervalo. Los resultados se resumen en la Tabla 42.

Tabla 42

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

En la figura 11 se expone una gráfica de los valores de Dv10, Dv50, Dv90, y registros del penacho, frente a la colocación. Los datos no mostraron una tendencia significativa a lo largo de todo el intervalo de colocaciones. Para minimizar la posibilidad de la deposición de gotitas sobre las lentes del intervalo durante el ensayo, se escogió la colocación de 14 cm (aproximadamente centrada entre el láser y los soportes de las lentes del intervalo), y se usó para todos los ensayos posteriores.

Para evaluar la colocación de los escapes en el penacho durante el ensayo, se recogió el dato de PSD (diámetro del tamaño de partículas) y se evaluó a cuatro distancias desde los escapes al haz de láser. Los datos se resumen en la Tabla 43 a continuación.

Tabla 43

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

En la figura 12 se incluye un resumen gráfico de los valores de Dv10, Dv50, y Dv90 frente a la colocación. No hubo cambios significativos en los valores de Dv10, Dv50, Dv90 o duración del penacho para penachos

recogidos sin escape, o con escape 1, 3, 5 o 7 cm detrás del haz. La colocación del escape detrás del haz de láser se escogió para que fuese 3 cm, para reducir la posibilidad de deposición fuera del alojamiento del ventilador de pulverizaciones realizadas a una distancia del dispositivo al haz de 7 cm.

- 5 El procedimiento incluyó dos distancias para el análisis desde la punta del dispositivo hasta la trayectoria del láser para una caracterización más completa de la distribución de tamaños de gotitas. Se evaluaron cuatro distancias, y los resultados se incluyen en la Tabla 44 a continuación.

Tabla 44

10

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

15

En la figura 3 se incluye un resumen gráfico de los valores de Dv10, Dv50, y Dv90 frente a la colocación. No hubo tendencia observable en los datos de diversas alturas. Aunque no hay ningún documento guía para pulverizaciones sublinguales, el Documento Guía de la FDA "Bioequivalence and Bioavailability Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action", especifica dos distancias de 3-7 cm. Se escogió el par más grande de distancias (4 cm y 7 cm) desde el haz a fin de caracterizar un penacho más completamente desarrollado.

Validación del procedimiento

20

Un analista ensayó seis dispositivos tanto en la distancia de 4 cm como de 7 cm. Un segundo analista repitió los análisis a ambas distancias con los siguientes accionamientos después del cebado a partir de cada dispositivo en un segundo día. Los resultados de la validación se resumen en las Tablas 45 y 46 a continuación, en las que se compararon los resultados de Dv10, Dv50, y Dv90.

25

Tabla 45 Validación de los resultados de PSD a una colocación de 4 cm del dispositivo al haz de láser

Dispositivo	Dv10 (µm)	Dv50 (µm)	Analista 1			% Promedio
			Dv90 (µm)	Peso del disparo (mg)		
1	18,9	31,2	52,3	60,4	76	
2	16,4	30,8	52,6	78,8	100	
3	17,2	29,8	51,3	65,0	82	
4	18,3	31,6	54,2	80,1	101	
5	13,5	28,5	51,7	81,6	103	
6	15,0	30,1	52,3	77,2	98	
Promedio	16,5	30,3	52,4	73,9		
%RSD	12,3	3,7	1,9	12,0		
			Analista 2			
1	14,2	28,8	57,5	76,8		
2	11,3	26,8	54,9	76,9		
3	11,8	27,2	52,2	79,9		
4	15,4	29,2	52,6	80,0		
5	12,3	27,8	60,2	76,9		
6	11,8	26,8	52,2	84,5		
Promedio	12,8	27,8	54,9	79,2		
%RSD	12,8	3,7	6,0	3,8		
Promedio Global	14,7	29,0	53,7	76,5		
%RSD Global	17,9	5,8	5,0	9,0		
Promedio del Analista 1 como % del Analista 2	129	109	95			
t-stat	3,50	4,20	-1,80			
t-crítica	1,81	1,81	1,81			
Resultado	Diferente población	Diferente población	Misma población			

Tabla 46 Validación de los resultados de PSD a una colocación de 7 cm del dispositivo al haz de láser

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

##### 5 Criterios de aceptación

Los resultados del peso de disparo del analista 1 oscilaron de 76%-103% del promedio del analista 2 para la distancia de 4 cm, y 99%-106% para la distancia de 7 cm, satisfaciendo los criterios de aceptación de 75%-125%. El Dv10 promedio para el Analista 1 fue 129% del Analista 2 para la distancia de 4 cm, y 128% para la distancia de 7 cm. El Dv50 promedio para el Analista 1 fue 109% del Analista 2 para la distancia de 4 cm, y 112% para la distancia de 7 cm. El Dv90 promedio para el Analista 1 fue 95% del Analista 2 para la distancia de 4 cm, y 103% para la distancia de 7 cm. Aunque Dv10 no satisfizo los criterios de aceptación de 75%-125%, esta es una medida de las gotitas más pequeñas en el penacho, y no es inesperado una mayor variabilidad. Los resultados para Dv50 y Dv10 satisficieron los criterios de aceptación de 75-125%. Las pruebas de la t de Student, aunque no necesariamente apropiadas para los conjuntos pequeños de datos, indicaron que los conjuntos de datos para el Analista 1 y Analista 2 fueron equivalentes para Dv90 a ambas distancias, pero no para Dv10 o Dv50 en cualquiera de las distancias.

##### 20 Conclusión

Se desarrolló y calificó subsiguientemente un procedimiento para el análisis de la distribución de tamaños de gotitas mediante difracción por láser para uso con pulverización sublingual de fentanilo. Los criterios de aceptación basados en el análisis estadístico con la prueba de la t de Student se consideraron inapropiados para los conjuntos pequeños de datos. Se determinó que los criterios de aceptación de la validación del procedimiento para la concordancia de los Analistas 1 y 2 son demasiado estrechos para la elevada variabilidad asociada con la medida de las gotitas más pequeñas en el penacho (Dv10). Aunque estos criterios no se satisficieron, el procedimiento se consideró aceptable para uso. El procedimiento es apto para uso dentro de los parámetros de operación especificados aquí.

##### 30 Ejemplo 17 de referencia

En el Ejemplo 17, se llevó a cabo un estudio para determinar la dosis respirable menor que 9 µm para fentanilo en muestras de pulverización sublingual de fentanilo de 1, 2, 4, 6 y 8 mg/ml con una concentración de trabajo de entre 0,1 µg/ml y 5 µg/ml de fentanilo en disolución. El procedimiento usado se calificó que cumple con los requisitos de GMP. Se determinó que las disoluciones de las muestras fueron estables a lo largo de un período de siete días en material de vidrio volumétrico y viales de ámbar de HPLC en condiciones refrigerada y ambiental.

5 El procedimiento de HPLC fue consistente con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15 anterior. Los materiales y suministros utilizados en el estudio incluyeron acetonitrilo (grado de HPLC), fosfato potásico monobásico (grado ACS), ácido fosfórico (grado ACS), agua desionizada, alcohol (etanol, absoluto), montaje de Short Stack Andersen Cascade Impactor que consiste en una cámara de expansión de 5 litros, puerto de inducción, etapas 0, 1, 2, y después del filtro, una fuente de vacío, un caudalímetro en línea (Sierra Top-Track o equivalente), bolsas de muestreo estériles VWR, filtro de fibra de vidrio, 8,1 cm, caudalímetro calibrado externo (Dry-Cal Flow Meter o equivalente), y un accionador neumático (Innova Systems Mighty Runt o equivalente).

#### 10 Preparación de la disolución

Las preparaciones de la disolución se prepararon según los procedimientos descritos en el Ejemplo 15 anterior, y se pueden aumentar de escala según sea necesario.

15 El volumen de extracción fue 50:50 (95/5, etanol/acetonitrilo:agua). Por cada litro de disolución preparada, se combinaron 475 ml de etanol, 25 ml de acetonitrilo y 500 ml de agua en un recipiente adecuado, y se mezclaron bien. Esta disolución caduca después de 1 mes.

20 La disolución de amortiguador de fosfato se preparó en una concentración de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  50 mM con un pH 2,8. Por cada litro de disolución preparada, se combinan 6,8 g de fosfato potásico monobásico y 1 litro de agua en una vasija adecuada, y se mezclan bien. El pH de la disolución se ajustó a pH 2,8 con la adición gota a gota de ácido fosfórico. La disolución se filtró a través de un nailon de 0,45  $\mu\text{m}$ . Esta disolución caduca después de un mes.

25 El montaje del impactador consistirá en una cámara de expansión de 5 litros, puerto de inducción, etapas 0, 1, 2, y filtro preparado a partir del siguiente procedimiento.

La etapa del filtro se colocó en la base del impactador.

30 Se colocó un filtro de fibra de vidrio de 8,1 cm en la etapa después del filtro, y se aseguró con un anillo en forma de O de caucho limpio.

Se colocó una placa sólida encima de la etapa del filtro, y entonces se colocó en posición la etapa 2.

35 Se colocó una placa sin el orificio central sobre la parte superior de la etapa 2, y entonces se colocó la etapa 1 en posición.

Se colocó una placa sin el orificio central sobre la parte superior de la etapa 1, y entonces se colocó la etapa 0 en posición.

40 El cono se colocó en posición, y el impactador se aseguró con tenazas de agarre hacia abajo.

El puerto de inducción se fijó en el cono, y se colocó la cámara de expansión de 5 l encima del puerto de inducción.

#### 45 Montaje del ensayo

50 La instrumentación del ensayo se montó colocando un caudalímetro en línea entre la fuente de vacío y el impactador de cascada con tubos apropiados. Se llevó a cabo un ensayo de fugas en el impactador. Se inició un flujo a través del impactador abriendo la fuente de vacío, y el caudal se ajustó a aproximadamente 28,3 l/min. Se colocó una mano sobre el puerto de accionamiento de pulverización en la cámara de expansión. Se espera que el caudal, según se indica en el medidor en línea, caiga hasta cero. Si todavía se registra un caudal, se comprueba la condición de los anillos con forma de a del impactador, y se repite el ensayo. Para ajustar el caudal, se retiró la cámara de expansión del puerto de inducción, y se adjuntó un caudalímetro calibrado externo al puerto de inducción y se comenzó el flujo. El flujo se ajustó a  $28,3 \pm 1$  l/min. con el caudalímetro calibrado externo, y la medida presentada en el caudalímetro en línea se registró para el uso durante el procedimiento de ensayo.

#### Procedimiento de ensayo

60 Se accionaron dos dispositivos para la concentración de producto de 1 mg/ml para cada resultado de ensayo. Un dispositivo se accionó para la concentración de producto de 2, 4, 6 y 8 mg/ml. Con la cámara de expansión en su sitio, se inició el vacío, y el flujo se ajustó a la medida obtenida durante el montaje del ensayo.

65 Se registró el peso previamente accionado del dispositivo, en gramos, hasta un mínimo de 4 cifras decimales. El dispositivo se colocó de forma que la pulverización viajaría directamente hacia la pared opuesta al puerto de accionamiento. El dispositivo de pulverización sublingual se accionó en la cámara de expansión con los

parámetros del procedimiento del accionador neumático automatizado dados en la Tabla 47.

Tabla 47

Parámetro	Ajuste
Fuerza de accionamiento (kg)	5,0
Tiempo para la elevación de la fuerza (s)	0,1
Tiempo de mantenimiento (s)	1,0
Tiempo para la caída de la fuerza (s)	1,0
Retraso de la pulverización (s)	1
Distancia mínima de recorrido (mm)	10,0
Tiempo máximo de recorrido (s)	4,0
Retraso de la señal de disparo (s)	0,0
Etapa	Sí

5 El peso después de accionado del dispositivo, en gramos, se registra hasta un mínimo de 4 cifras decimales.

Procedimiento de extracción

10 La extracción se logró rompiendo el montaje del impactador y extrayendo cada componente mediante los siguientes procedimientos:

15 Las placas y el filtro se extrajeron cada uno por separado en bolsas con 10,0 ml de disolución de extracción. La muestra se extrajo agitando manualmente y amasando durante por lo menos un minuto. Se transfirieron 6,0 ml de la muestra extraída a un matraz volumétrico de 10 ml, y se diluyó hasta volumen con disolución amortiguadora de fosfato, y se mezcló bien. Esta es la disolución de muestra. Esta disolución caduca después de siete días.

20 La cámara de expansión se invirtió y se colocó en un soporte. El puerto de inducción y el cono se insertaron en la junta de vidrio alrededor de la cámara de expansión. Se enjuagaron aproximadamente 40 ml de la disolución de extracción a lo largo del cono y el puerto de inducción en la cámara de expansión. La disolución se sometió a remolino en la cámara de expansión en un esfuerzo para extraer toda la superficie interior. La disolución se decantó en un matraz volumétrico de 200 ml. El enjuague se repitió dos veces adicionales para un volumen total de enjuague de aproximadamente 120 ml. El matraz se llevó a volumen con disolución amortiguadora de fosfato, y se mezcló bien. Esta es la disolución de muestra. Esta disolución caduca después de siete días.

Ensayo

30 Las disoluciones de muestra se ensayaron según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 15 anterior. Los cálculos se llevan a cabo como sigue.

$$\text{Factor de respuesta (Rf)} = \frac{\text{Área del pico de fentanilo}}{\text{Concentración de fentanilo}(\mu\text{g/ml})}$$

35 El fentanilo en las muestras de placa y de filtro se determinó según el siguiente cálculo:

$$\text{La cantidad de fentanilo en } \mu\text{g} = \frac{A_{\text{muestra}} * D_f}{\text{WSI R}_f \text{ OTR}}$$

$A_{\text{muestra}}$  = Área de fentanilo en la preparación de la muestra

40  $D_f$  = factor de dilución de la preparación de la disolución de muestra de fentanilo (10,0 ml X 10,0 ml / 6,0 ml)

WSI Rf OTR = Factor de respuesta del patrón I de trabajo a lo largo del experimento

45 El fentanilo en el cono, en el puerto de inducción y en la cámara de expansión se determina según el siguiente cálculo:

$$\text{Cantidad de fentanilo en } \mu\text{g} = \frac{A_{\text{muestra}} * V_{\text{muestra}}}{\text{WSI R}_f \text{ OTR}}$$

50  $A_{\text{muestra}}$  = Área de fentanilo en la preparación de la muestra

## ES 2 668 366 T3

$V_{\text{muestra}}$  = Volumen de fentanilo en la preparación de la disolución de muestra (200 ml)

WSI Rf OTR = Factor de respuesta del patrón I de trabajo a lo largo del experimento

5 La dosis respirable para 2, 4, 6, y 8 mg/ml se calcula como sigue:

Dosis respirable en  $\mu\text{g}$  = Suma de la masa de fármaco en la fracción de tamaños de partículas menor que  $9 \mu\text{m}$  ( $\mu\text{g}$ )

10 La dosis respirable para 1 mg/ml se calcula como sigue:

Dosis respirable ( $\mu\text{g}$ ) = 
$$\frac{\text{Suma de la masa de fármaco en la fracción de tamaños de partículas menor que } 9 \mu\text{g} (\mu\text{g})}{2(\text{número de accionamientos})}$$

La fracción respirable se calcula como sigue:

15 
$$\text{Porcentaje (\%)} \text{ de fracción respirable} = \frac{\text{Masa de fármaco en la fracción de tamaños de partículas menor que } 9 \mu\text{m} (\mu\text{g}) (\text{dosis respirable})}{\text{Masa total de fármaco} (\mu\text{g})} \times 100$$

Los diámetros de corte del tamaño de partículas se exponen en la Tabla 48 a continuación.

20

### Tabla 48

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

25

Los resultados para el ensayo de muestras de fentanilo se dan en  $\mu\text{g}$ , la dosis respirable en la fracción de tamaños de partículas menor que  $9 \mu\text{m}$  (según la Tabla 48) en  $\mu\text{g}$ , y el porcentaje de dosis respirable menor que  $9 \mu\text{m}$  en porcentaje con una cifra decimal.

En la Tabla 49, a continuación, se expone el Certificado de Análisis para la determinación de la dosis respirable de 1 mg/ml.

30

### Tabla 49

Determinación de la dosis respirable, 1 mg/ml de Fentanilo

Ensayo	Procedimiento	Especificación
Ensayo de fentanilo en muestras sublinguales de fentanilo	Descrito en el Ejemplo 17	Resultados del informe
Determinación de la dosis respirable en pulverización sublingual de fentanilo mediante impacto de cascada		Resultados del informe

CI Experimento	Muestra	Fentanilo ( $\mu\text{g}$ / dosis)	Agrupamientos del tamaño de partículas	Porcentaje de los agrupamientos	Peso promedio del disparo (mg)	Masa total $< 9 \mu\text{m}$ ( $\mu\text{g}$ )	Dosis respirable $< 9 \mu\text{m}$ ( $\mu\text{g}$ )
1	Globo	76,5694	$\geq 9 \mu\text{m}$	96,4	85,4	2,9	3,6
	Placa 0	0,5479					
	Placa 1	0,6228	$9 \mu\text{m} > X \geq 5,8 \mu\text{m}$	0,8			
	Placa 2	0,4746	$< 5,8 \mu\text{m}$	2,9			
	Filtro	1,8149					
2	Globo	78,6941	$\geq 9 \mu\text{m}$	96,6	84,0	2,8	3,4
	Placa 0	0,6746					
	Placa 1	0,6217	$9 \mu\text{m} > X \geq 5,8 \mu\text{m}$	0,8			
	Placa 2	0,5000	$5,8 \mu\text{m}$	2,6			

3	Filtro	1,6740					
	Globo	78,0529	≥ 9 μm	97,1	85,3	2,3	2,9
	Placa 0	0,5082					
	Placa 1	0,5429	9 μm > X	0,7			
			≥ 5,8 μm				
	Placa 2	0,4185	< 5,8 μm	2,2			
	Filtro	1,3596					
	Average porcentaje respirable dose						3,3

**Ejemplo 18**

Formulaciones de pulverización SL de fentanilo

5 En el Ejemplo 18, las formulaciones 18A-18E se prepararon según los procedimientos expuestos en los ejemplos anteriores. Las formulaciones se exponen en la Tabla 50 a continuación.

Tabla 50

10

Componente	Cantidad % p/p				
	Formulación 18A	Formulación 18B	Formulación 18C	Formulación 18D	Formulación 18E
Fentanilo base	0,111 (1 mg/ml)	0,222 (2 mg/ml)	0,4444 (4 mg/ml)	0,6667 (6 mg/ml)	0,8889 (8 mg/ml)
Alcohol deshidratado	55,00	55,00	55,00	55,00	55,00
Propilenglicol	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
L-Mentol	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Xilitol	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Agua purificada	36,839	36,728	36,5006	36,2833	36,0611
TOTAL	100	100	100	100	100

**Ejemplo 19**

Estudio clínico

15 Se realizó un estudio cruzado de Fase I, de una sola dosis, de etiqueta abierta, aleatorizado, de tres períodos, de tres tratamientos, para comparar la velocidad de absorción y biodisponibilidad de pulverización sublingual de fentanilo 400 mcg con Actiq® 400 mcg y con inyección de citrato de fentanilo (IV) 100 mcg.

20 Los sujetos recibieron cada uno de los tratamientos más abajo de una manera aleatorizada durante los tres períodos de tratamiento, separados por un período de reposo farmacológico de por lo menos 7 días:

25 Tratamiento A: Pulverización sublingual de fentanilo (Formulación 18C del Ejemplo 18)  
Dosis = 1 x pulverización sublingual de 400 mcg  
Insys Therapeutics, Inc.

30 Tratamiento B: Actiq®  
Dosis = 1 x unidad transmucosal oral de 400 mcg  
Cephalon

35 Tratamiento C: Inyección de citrato de fentanilo  
Dosis = 1 x IV de 100 mcg  
Hospira, Inc

40 Se recogieron muestras de sangre (1 x 6 ml) en tubos vacutainer, que contienen EDTA como conservante, de los sujetos a 0 (predosis) y a 5, 10, 20, 30, y 40 minutos tras la dosificación, y a 1,0, 1,25, 1,5, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0, 24,0, y 36,0 horas tras la dosificación. Las muestras de plasma se analizaron entonces para determinar el fentanilo usando un procedimiento de espectrometría de masas en tándem con cromatografía de líquidos validado (LC-MS-MS). El procedimiento se validó para un intervalo de 0,0250 a 5,00 ng/ml para fentanilo, sobre la base del análisis de 0,500 ml de plasma humano en EDTA.

45 Los datos de 21 sujetos que completaron el estudio se sometieron a análisis farmacocinético y estadístico. El dato de concentración frente al tiempo se transfirió desde Watson LIMS directamente a WinNonlin Enterprise Edition (Versión 4.0, Pharsight Corporation) usando para el análisis la opción Custom Query Builder. El dato se analizó mediante procedimientos no compartimentales en WinNonlin. Los datos de concentración frente al tiempo que estuvieron por debajo del límite de cuantificación (BLQ) se trataron como cero (0,00 ng/ml) en el resumen de

datos y en la estadística descriptiva.

5 En el análisis farmacocinético, las concentraciones de BLQ se trataron como cero desde tiempo cero hasta el momento en el que se observó la primera concentración cuantificable; las concentraciones de BLQ embebidas y/o terminales se trataron como “perdidas”.

10 Entonces se calcularon los parámetros farmacocinéticos para cada formulación usando procedimientos no compartimentales. Específicamente, se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración pico en plasma ( $C_{max}$ ), tiempo hasta la concentración pico ( $T_{max}$ ), constante de velocidad de eliminación ( $\lambda_z$ ), semivida terminal ( $T_{1/2}$ ), área bajo la curva de concentración frente al tiempo desde tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración cuantificable ( $AUC_{last}$ ), y área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde tiempo cero extrapolada al infinito ( $AUC_{inf}$ ).

15 También se calculó la biodisponibilidad (F) tras la administración oral/sublingual. La biodisponibilidad se calculó usando la siguiente ecuación:

$$F = \frac{\text{Dosis}_{IV} * AUC_{extravasacular}}{\text{Dosis}_{extravasacular} * AUC_{IV}}$$

20 en la que  $\text{Dosis}_{IV}$  y  $\text{Dosis}_{extravasacular}$  son las dosis IV y extravascular (pulverización sublingual y Actiq®), respectivamente, y  $AUC_{IV}$  y  $AUC_{extravasacular}$  son las áreas bajo los perfiles de concentración plasmática frente al tiempo tras la administración IV y extravascular, respectivamente. Para los cálculos, se usaron los valores individuales de  $AUC_{last}$  y  $AUC_{inf}$  después de cada tratamiento.

25 Para comparar la pulverización sublingual de fentanilo con Actiq®, se aplicó el análisis de varianza (ANOVA) y los dos procedimientos de la prueba de la t de un lado de Schuirmann al nivel de significancia de 5% a los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente,  $C_{max}$ ,  $AUC_{last}$ , y  $AUC_{inf}$ . Se calcularon los intervalos de confianza de 90% para la relación de las medias geométricas (Ensayo/Referencia).

30 En la Tabla 51 y figura 15, más abajo, se muestran los datos de concentración media frente al tiempo. Los resultados de los análisis farmacocinético y estadístico se muestran en la Tabla 52 y en la Tabla 53, más abajo. Las estimaciones de la biodisponibilidad se resumen en la Tabla 54, más abajo.

Tabla 51

Tiempo (h)	Tratamiento A: pulverización sublingual de fentanilo 400 mcg						Tratamiento B: Actiq® 400 mcg						Tratamiento C: inyección de citrato de fentanilo 100 mcg					
	Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV (%)	n	Media (ng/ml)	CV (%)	Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV (%)	n	Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV (%)	n	Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV (%)	
	n	Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV (%)	n	Media (ng/ml)	CV (%)	n	Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV (%)	n	Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV (%)	n	Media (ng/ml)	SD (ng/ml)
0,00	0,00	0,00	NC	21	0,00	NC	0,00	0,00	NC	21	0,00	0,00	NC	21	0,00	0,00	NC	NC
0,08	0,168	0,189	112,68	21	0,00146	458,26	0,00669	0,00669	458,26	21	0,749	0,607	81,08	21	0,749	0,607	81,08	81,08
0,17	0,440	0,300	68,30	21	0,0396	129,24	0,0511	0,0511	129,24	21	0,730	0,240	32,84	21	0,730	0,240	32,84	32,84
0,33	0,513	0,242	47,24	21	0,220	68,04	0,150	0,150	68,04	21	0,494	0,185	37,44	21	0,494	0,185	37,44	37,44
0,50	0,606	0,288	47,45	21	0,324	34,56	0,112	0,112	34,56	21	0,416	0,137	33,01	21	0,416	0,137	33,01	33,01
0,67	0,613	0,238	38,81	21	0,360	35,10	0,127	0,127	35,10	21	0,376	0,108	28,64	21	0,376	0,108	28,64	28,64
1,00	0,670	0,264	39,32	21	0,444	38,26	0,170	0,170	38,26	21	0,327	0,0773	23,61	21	0,327	0,0773	23,61	23,61
1,25	0,679	0,204	30,11	21	0,478	34,07	0,163	0,163	34,07	21	0,299	0,0689	23,04	21	0,299	0,0689	23,04	23,04
1,50	0,694	0,203	29,19	21	0,533	37,23	0,198	0,198	37,23	21	0,275	0,0607	22,05	21	0,275	0,0607	22,05	22,05
2,00	0,674	0,182	26,98	21	0,570	30,40	0,173	0,173	30,40	21	0,229	0,0475	20,74	21	0,229	0,0475	20,74	20,74
4,00	0,449	0,126	28,05	21	0,363	40,04	0,146	0,146	40,04	21	0,141	0,0339	24,00	21	0,141	0,0339	24,00	24,00
6,00	0,218	0,0793	36,31	21	0,185	38,57	0,0713	0,0713	38,57	21	0,0693	0,0167	24,16	21	0,0693	0,0167	24,16	24,16
8,00	0,170	0,0673	39,72	21	0,132	39,43	0,0519	0,0519	39,43	21	0,0502	0,0157	31,19	21	0,0502	0,0157	31,19	31,19
10,00	0,159	0,0720	45,44	21	0,123	49,39	0,0609	0,0609	49,39	21	0,0489	0,0209	42,68	21	0,0489	0,0209	42,68	42,68
12,00	0,0886	0,0396	44,65	21	0,0710	56,20	0,0399	0,0399	56,20	21	0,0188	0,0193	102,75	21	0,0188	0,0193	102,75	102,75
16,00	0,0614	0,0322	52,50	21	0,0497	60,15	0,0299	0,0299	60,15	21	0,00877	0,0145	165,79	21	0,00877	0,0145	165,79	165,79
24,00	0,0484	0,0357	73,79	21	0,0345	92,44	0,0319	0,0319	92,44	21	0,00777	0,0171	220,03	21	0,00777	0,0171	220,03	220,03
36,00	0,00876	0,0164	187,39	21	0,00465	263,87	0,0123	0,0123	263,87	21	0,00	0,00	NC	21	0,00	0,00	NC	NC

Nota: Las muestras de plasma se analizaron usando un procedimiento bioanalítico con un intervalo validado de 0,0250 a 5,00 ng/ml; las concentraciones por debajo del límite de cuantificación se ajustaron a cero (0,00 ng/ml) en el resumen de datos NC = No calculado

Tabla 52

Parámetro	Parámetros farmacocinéticos de fentanilo																	
	Tratamiento A: pulverización sublingual de fentanilo 400 mcg						Tratamiento B: Actiq® 400 mcg						Tratamiento C: inyección de citrato de fentanilo 100 mcg					
	n	Media	SD	CV%	n	Media	SD	CV%	n	Media	SD	CV%	n	Media	SD	CV%		
$T_{max}$ (h)	21	1,28	0,60	47,18	21	1,70	0,42	25,04	21	0,16	0,08	50,52	21	0,16	0,08	50,52		
$C_{max}$ (ng/ml)	21	0,813	0,252	31,01	21	0,607	0,185	30,55	21	0,929	0,515	55,48	21	0,929	0,515	55,48		
$AUC_{last}$ (hr*ng/ml)	21	4,863	1,708	35,12	21	3,677	1,440	39,17	21	1,688	0,4114	24,38	21	1,688	0,4114	24,38		
$AUC_{int}$ (hr*ng/ml)	16	5,761	1,916	33,26	18	4,182	1,670	39,93	16	1,758	0,3822	21,74	16	1,758	0,3822	21,74		
$AUC_{ExtRap}$	16	10,26	5,66	55,19	18	10,64	5,68	53,38	16	11,14	3,44	30,92	16	11,14	3,44	30,92		
$\lambda_z$ (h <sup>-1</sup> )	16	0,0904	0,0571	63,16	18	0,1097	0,0532	48,51	16	0,1775	0,0662	37,30	16	0,1775	0,0662	37,30		
$T_{1/2}$ (h)	16	9,98	4,41	44,14	18	7,89	3,72	47,15	16	4,50	1,94	43,02	16	4,50	1,94	43,02		
$T_{last}$ (h)	21	25,15	7,17	28,50	21	22,86	6,83	29,87	21	13,81	5,51	39,90	21	13,81	5,51	39,90		
$C_{last}$ (ng/ml)	21	0,0408	0,0117	28,74	21	0,0363	0,00953	26,23	21	0,0352	0,0117	33,08	21	0,0352	0,0117	33,08		

Tabla 53

Análisis estadístico de los parámetros de exposición sistémica transformados logarítmicamente de fentanilo que compara la pulverización sublingual de fentanilo 400 mcg (Tratamiento A) con Actiq® 400 mcg (Tratamiento B)							
Variable dependiente	Media geométrica		Relación (%) <sup>b</sup> (Ensayo/Ref)	90% CI <sup>c</sup>		Potencia	ANOVA CV%
	Ensayo	Ref		Inferior	Superior		
ln(C <sub>max</sub> )	0,7865	0,5884	133,67	119,67	149,31	0,9527	20,85
ln(AUC <sub>last</sub> )	4,6392	3,4767	133,44	121,47	146,58	0,9859	17,65
ln(AUC <sub>inf</sub> )	5,5080	4,0420	136,27	121,21	153,20	0,9341	17,06

<sup>a</sup> Media geométrica para el Tratamiento A (Ensayo) y Tratamiento B (Ref) sobre la base de la media de mínimos cuadrados de valores de parámetros transformados logarítmicamente  
<sup>b</sup> Relación (%) = Media geométrica (Ensayo)/Media geométrica (Ref)  
<sup>c</sup> 90% Intervalo de confianza

Tabla 54

5

Biodisponibilidad de fentanilo tras la administración de pulverización sublingual de fentanilo (Tratamiento A) y Actiq® (Tratamiento B)								
Tratamiento	F(AUC <sub>last</sub> )				F(AU <sub>inf</sub> )			
	n	Media	SD	CV (%)	n	Media	SD	CV (%)
A	21	0,721	0,199	27,59	11	0,756	0,212	28,02
B	21	0,540	0,135	25,08	13	0,511	0,0973	19,05

10 Se concluyó que Fentanilo SL se encuentra intermedio entre Actiq® y Fentanilo IV, en cuanto al tiempo para alcanzar la concentración umbral, y que las concentraciones de Fentanilo SL son aproximadamente 40% mayores que Actiq® (la biodisponibilidad es 71 ± 16% frente a 52 ± 13% para Actiq®). La semivida terminal es similar en los tres tratamientos (Fentanilo IV tiene una declinación artificialmente diferente más allá de 10 h debido a que las concentraciones en muchos sujetos cayeron por debajo de la sensibilidad del análisis (sensibilidad del análisis = 0,050 ng/ml (50 pg/ml)).

15 Se concluyó además, sobre la base de informes de tiempo para el comienzo para Actiq® (30 min.) y Fentora (15 min.), que la concentración umbral de fentanilo es probablemente ~0,3-4 ng/ml. Fentanilo SL alcanza 0,3-0,4 ng/ml 10 minutos después de la dosis, que es 20 minutos antes que Actiq®.

**Ejemplo 20**

20 Estudio clínico de escalado de la dosis

25 Se ha iniciado un estudio de Fase I de escalado de la dosis sobre Fentanilo SL. Se usaron la Formulación 18A, Formulación 18B, Formulación 18C, Formulación 18D, y Formulación 18E, todas del Ejemplo 18. Se administraron dosis de 100 mcg, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, y 800 mcg a 40, 39, 42, 40, y 42 pacientes, respectivamente. Se llevó a cabo el procedimiento bioanalítico según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 19 anterior. En la Tabla 54 a continuación se proporcionan los datos farmacocinéticos preliminares, y se representan gráficamente en la figura 16, figura 17 y figura 18.

Tabla 54

30

	N #	Cmax ng/ml	Tmax h	AUC(0-t) ng•h/ml	Cmax ajustada a la dosis (hasta 100 mg)	AUC ajustada a la dosis (hasta 100 mg)
100 mcg	40	0,193	1,12	0,919	0,193	0,919
200 mcg	39	0,379	1,04	1,94	0,189	0,971
400 mcg	42	0,796	0,970	4,58	0,199	1,15
600 mcg	40	1,15	0,987	6,65	0,192	1,11
800 mcg	42	1,56	1,06	8,93	0,195	1,12

35 Los datos preliminares parecen apoyar la conclusión de que Fentanilo SL tiene un comienzo más rápido (60% T<sub>max</sub> en 10 minutos), y por lo tanto alivia el dolor, que los productos analgésicos actualmente disponibles de forma comercial (es decir Actiq®, Fentora®, Rapinyl®, BEMA Fentanilo). Los datos preliminares también indican que Fentanilo SL permanece próximo a T<sub>max</sub> durante 100 minutos, traducándose en un alivio del dolor durante un tiempo más prolongado.

**Ejemplo 21**Perfil farmacocinético de pulverización de fentanilo sublingual (SL)

5 En el Ejemplo 21, se realizó un estudio cruzado de cinco tratamientos, de cinco secuencias, de cinco períodos, de pulverización de fentanilo SL en condiciones en ayunas en hasta 70 sujetos sanos. Los objetivos fueron determinar la farmacocinética de cinco dosis diferentes (Parte A), y evaluar el impacto de la temperatura y el pH en la cavidad oral sobre la biodisponibilidad relativa a una dosis fija (Parte B). Los sujetos sanos tuvieron que satisfacer criterios de elegibilidad especificados previamente. Las muestras plasmáticas se obtuvieron en los  
10 puntos de tiempo de 0, 5, 10, 20, 30, 40 min., 1, 1,25, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 y 36 h post-dosis, y se analizaron para determinar el fentanilo usando un procedimiento de LC-MS-MS validado.

15 Se enrolaron 53 sujetos en la parte A. La administración de pulverización de fentanilo SL fue proporcional a la dosis a lo largo de los intervalos de dosis de 100 mcg a 800 mcg. Las concentraciones de fentanilo aumentaron rápidamente tras la administración, estando por encima de LLOQ en 5 minutos, alcanzando 60,6% de la meseta del pico en 10 minutos y 86,6% de la meseta del pico en 20 minutos tras la dosis. Las concentración de fentanilo mostraron una meseta relativamente larga alrededor del valor del pico (>80% de Cmax), que duró aproximadamente 2 horas.

20 Se enrolaron 14 sujetos en la parte B. La variación del pH y de la temperatura de la cavidad oral no afectó el perfil farmacocinético (PK). No se observaron SAEs. Se observaron sucesos adversos (AEs) en 31 sujetos en la parte A. 46 estuvieron relacionados probablemente con el tratamiento del estudio, y 29 estuvieron relacionados posiblemente. Durante la parte B, los AEs se observaron en 9 sujetos. 7 estuvieron relacionados probablemente con el tratamiento del estudio, y 17 estuvieron posiblemente relacionados. Los AEs fueron emesis o náusea.

25 Los resultados de este estudio apoyan la razón para evaluar la eficacia en pacientes con dolor intercurrente. La proporcionalidad de la dosis apoya una razón para la dosificación predecible favorable para la titulación.

**Ejemplo 22**

30 Biodisponibilidad comparativa de pulverización de fentanilo sublingual (SL), citrato de fentanilo IV y Actiq

35 En el Ejemplo 22, se llevó a cabo un estudio cruzado de una sola dosis, de etiqueta abierta, aleatorizado, de tres períodos, de tres tratamientos, con un período de reposo farmacológico de por lo menos siete días entre los períodos del estudio, en una clínica de contrato de fase I bajo las guías de buenas prácticas clínicas. Se enrolaron 40 voluntarios sanos, que habían satisfecho los criterios de elegibilidad especificados previamente. Los sujetos recibieron una dosis única de pulverización de fentanilo SL de 400 mcg, un comprimido para chupar de Actiq 400 mcg, y citrato de fentanilo 100 mcg mediante inyección IV a lo largo de 5 minutos en 3 períodos de tratamiento distintos. Las muestras plasmáticas se obtuvieron en los puntos de tiempo de 0, 5, 10, 20, 30, 40  
40 min., 1, 1,25, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 y 36 h tras la dosis, y se analizaron para determinar el fentanilo usando un procedimiento de LC-MS-MS validado.

45 Los resultados mostraron que, en comparación con la administración intravenosa, los valores de la mediana para la biodisponibilidad absoluta de la pulverización de fentanilo SL fue 60,8%; la biodisponibilidad de Actiq fue 46,6%. El valor de la mediana para la biodisponibilidad relativa de Pulverización de Fentanilo SL con respecto a la de Actiq fue 135%. La absorción sistémica de fentanilo SL fue más rápida que Actiq. Los sujetos se monitorizaron en busca de cualesquiera sucesos adversos. Se informó de AEs en 15 de los 40 sujetos. Todos los AEs fueron leves. Dos de los AE estuvieron probablemente relacionados con el fármaco del estudio (ambos fueron quemadura sublingual a 400 mcg). Tres de los AEs estuvieron relacionados posiblemente con el  
50 tratamiento del estudio (cefalea, mareo, y boca seca, todos ellos informados a 400 mcg).

Los resultados de este estudio apoyan la razón para evaluar la eficacia en pacientes con dolor intercurrente.

## REIVINDICACIONES

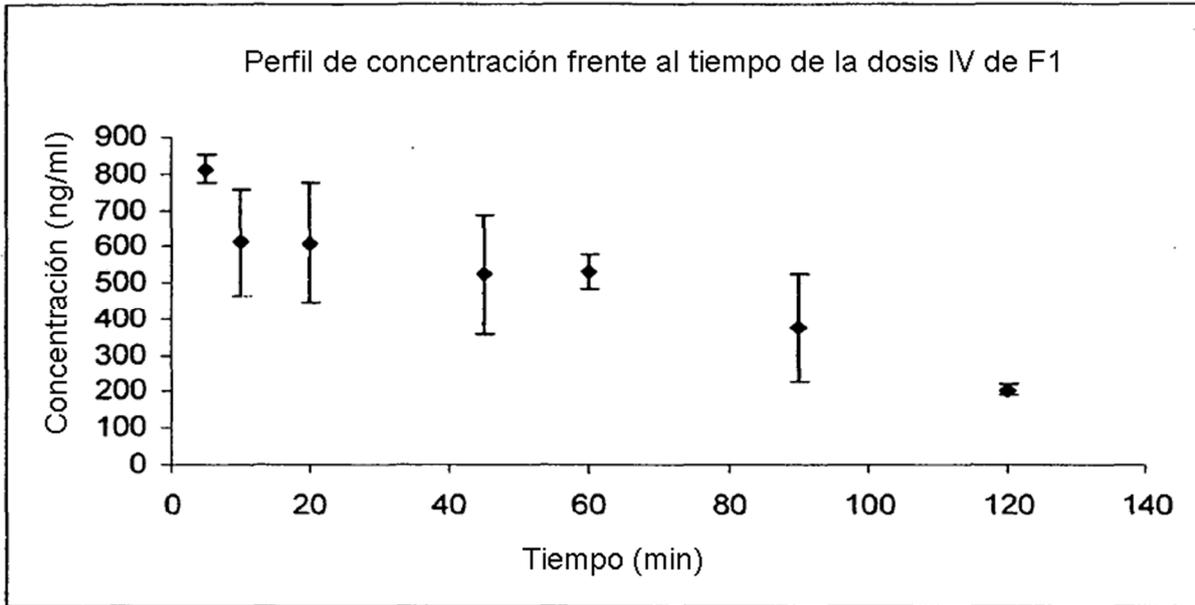
1. Formulación de pulverización sublingual libre de propelentes, que comprende una cantidad eficaz de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,
 

5 en el que la formulación comprende de 0,1% a 0,8% en peso de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; de 50% a 60% en peso de etanol, y de 4% a 6% en peso de propilenglicol; siendo dicha formulación de pulverización líquida administrada como gotitas líquidas discretas que tienen un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 10 micrómetros.
2. Formulación sublingual según la reivindicación 1, en la que la concentración de fentanilo es de 1 mg/ml a 8 mg/ml.
3. Formulación sublingual según la reivindicación 1, en la que la concentración de fentanilo se selecciona de entre el grupo que consiste en aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 6 mg/ml, y aproximadamente 8 mg/ml.
4. Formulación sublingual según la reivindicación 1, que comprende 4 mg/ml de fentanilo, aproximadamente 55% p/p de etanol, y aproximadamente 5% p/p de propilenglicol.
5. Formulación sublingual según la reivindicación 4, que presenta una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 0,813 ng/ml +/- 0,252 sobre la base de una dosis sublingual de aproximadamente 400 microgramos de fentanilo cuando se administra a seres humanos.
6. Formulación sublingual según la reivindicación 4, que proporciona una cantidad de dosificación de fentanilo seleccionada de entre el grupo que consiste en aproximadamente 100 microgramos, aproximadamente 200 microgramos, aproximadamente 600 microgramos y aproximadamente 800 microgramos, y proporciona una  $C_{max}$  media que es sustancialmente proporcional a la dosis de la formulación sublingual que contiene una cantidad de dosificación de fentanilo de 400 microgramos, cuando se administra a seres humanos.
7. Formulación sublingual según la reivindicación 4, que proporciona una  $C_{max}$  media sustancialmente proporcional a la dosis sobre la base de una  $C_{max}$  media de aproximadamente 0,813 ng/ml +/- 0,252 para una dosis de fentanilo de 400 microgramos cuando se administra a seres humanos.
8. Formulación sublingual según la reivindicación 4, que proporciona una  $T_{max}$  media cuando se administra a seres humanos seleccionada de entre el grupo que consiste en: aproximadamente 1,12 horas cuando la formulación proporciona una dosis de 100 microgramos, aproximadamente 1,04 horas cuando la formulación proporciona una dosis de 200 microgramos, aproximadamente 0,97 horas cuando la formulación proporciona una dosis de 400 microgramos, aproximadamente 0,987 horas cuando la formulación proporciona una dosis de 600 microgramos, y aproximadamente 1,06 horas cuando la formulación proporciona una dosis de 800 microgramos.
9. Formulación sublingual según la reivindicación 4, que proporciona una concentración plasmática tras la administración a seres humanos seleccionada de entre el grupo que consiste en: aproximadamente 60% de la  $C_{max}$  media en aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 86% de la  $C_{max}$  media en aproximadamente 20 minutos, y una combinación de las mismas.
10. Formulación sublingual según la reivindicación 4, que cuando se administra a seres humanos proporciona una concentración plasmática que es mayor que aproximadamente el 80% de la  $C_{max}$  media durante aproximadamente 2 horas.
11. Formulación sublingual según la reivindicación 4, que comprende 400 microgramos de fentanilo, que proporciona uno o más valores farmacocinéticos medios seleccionados de entre el grupo que consiste en:  $AUC_{last}$  4,863 +/-1,70821 h\*ng/ml,  $AUC_{inf}$  5,761 +/- 1,916 h\*ng/ml, y  $AUC_{extrap}$  10,26 +/- 5,66%, cuando se administra a seres humanos.
12. Formulación sublingual según la reivindicación 4, que proporciona una cantidad de dosificación de fentanilo cuando se administra a seres humanos que es sustancialmente proporcional en dosis a la dosificación que contiene aproximadamente 400 microgramos de fentanilo, seleccionado de entre el grupo que consiste en aproximadamente 100 microgramos, aproximadamente 200 microgramos, aproximadamente 600 microgramos, aproximadamente 800 microgramos, y proporciona uno o más valores farmacocinéticos seleccionados de entre el grupo que consiste en:  $AUC_{last}$  media,  $AUC_{inf}$  media, y  $AUC_{extrap}$  media.
13. Formulación sublingual según la reivindicación 4, que proporciona una  $AUC_{last}$  media sustancialmente proporcional a la dosis sobre la base de una  $AUC_{last}$  media de aproximadamente 4,863 +/-1,70821 h\*ng/ml para una dosis de fentanilo de 400 microgramos cuando se administra a seres humanos.

14. Formulaci3n sublingual seg3n la reivindicaci3n 4, que comprende una dosis de 400 microgramos de fentanilo, que proporciona una  $\ln(C_{\max})$  media geom3trica de aproximadamente 0,7865 ng/ml cuando se administra una dosis a seres humanos.
- 5 15. Formulaci3n sublingual seg3n la reivindicaci3n 4, que comprende una dosis de 400 microgramos de fentanilo, que proporciona una  $F(AUC_{\text{last}})$  media de aproximadamente 0,721 +/- 0,199 ng/ml cuando se administra una dosis a seres humanos.
- 10 16. Formulaci3n sublingual seg3n la reivindicaci3n 4, que comprende una dosis de 400 microgramos de fentanilo cuando se administra una dosis a seres humanos, que proporciona una F (biodisponibilidad) media seleccionada de entre el grupo que consiste en: aproximadamente 71% +/- 16%, 0,721 +/- 0,199 sobre la base de  $AUC_{\text{last}}$ , y aproximadamente 0,756 +/- 0,212 sobre la base de  $AUC_{\text{inf}}$ , o sus combinaciones.
17. Formulaci3n sublingual seg3n la reivindicaci3n 1, que comprende adem3s agua.

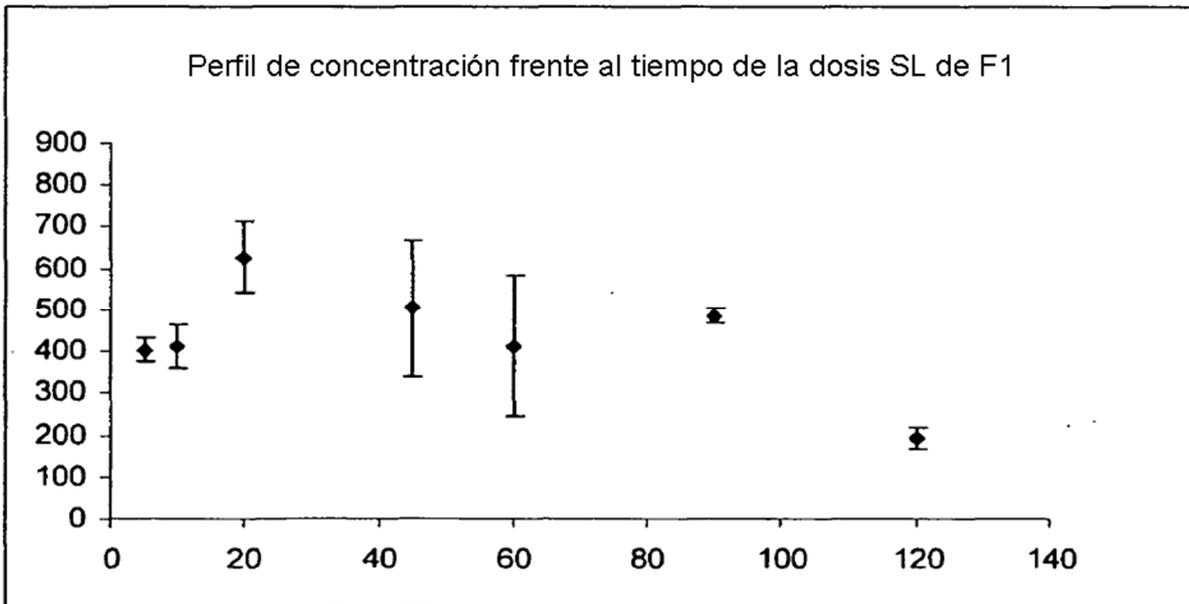
Curvas de concentración plasmática frente al tiempo tras las dosis IV y SL de fentanilo

Figura 1: Fórmula del Ejemplo 1, dosis de 50 µg IV



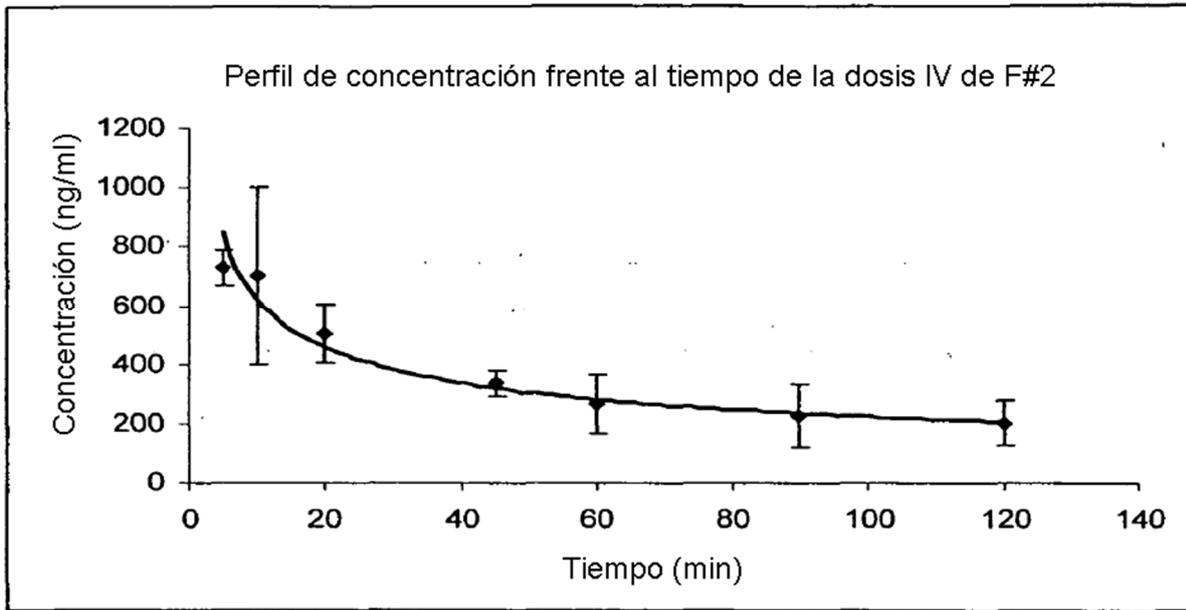
Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ S.E.) frente al tiempo tras la administración intravenosa de fentanilo (n=3).

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



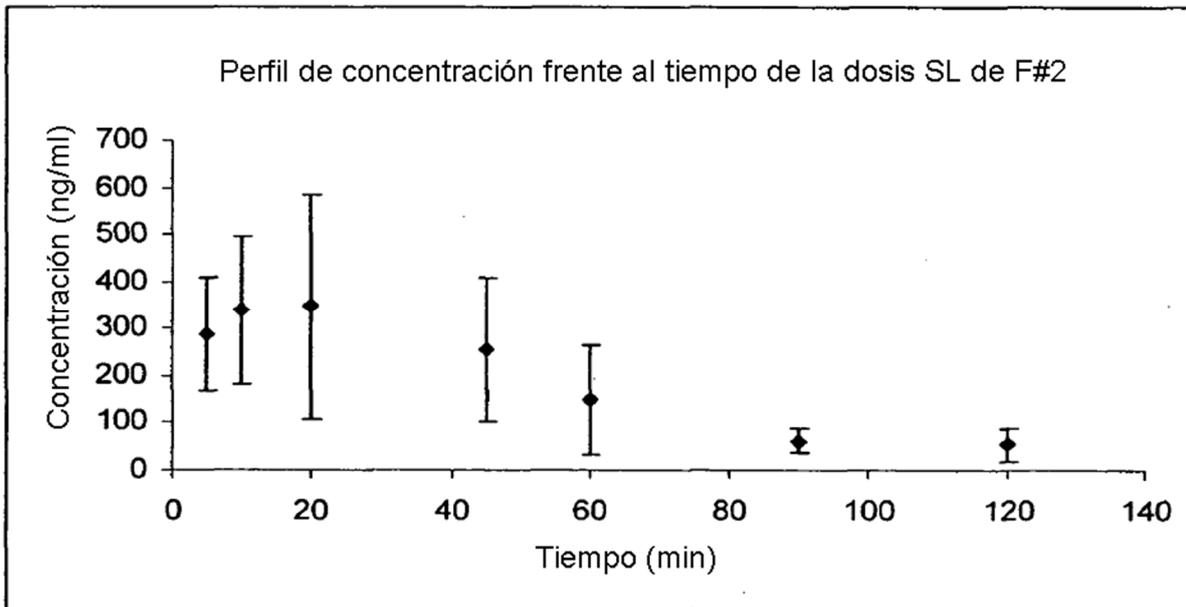
Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ S.E.) frente al tiempo tras la administración sublingual de fentanilo (n=3)

Figura 3: Fórmula del Ejemplo 2, dosis de 80 µg IV



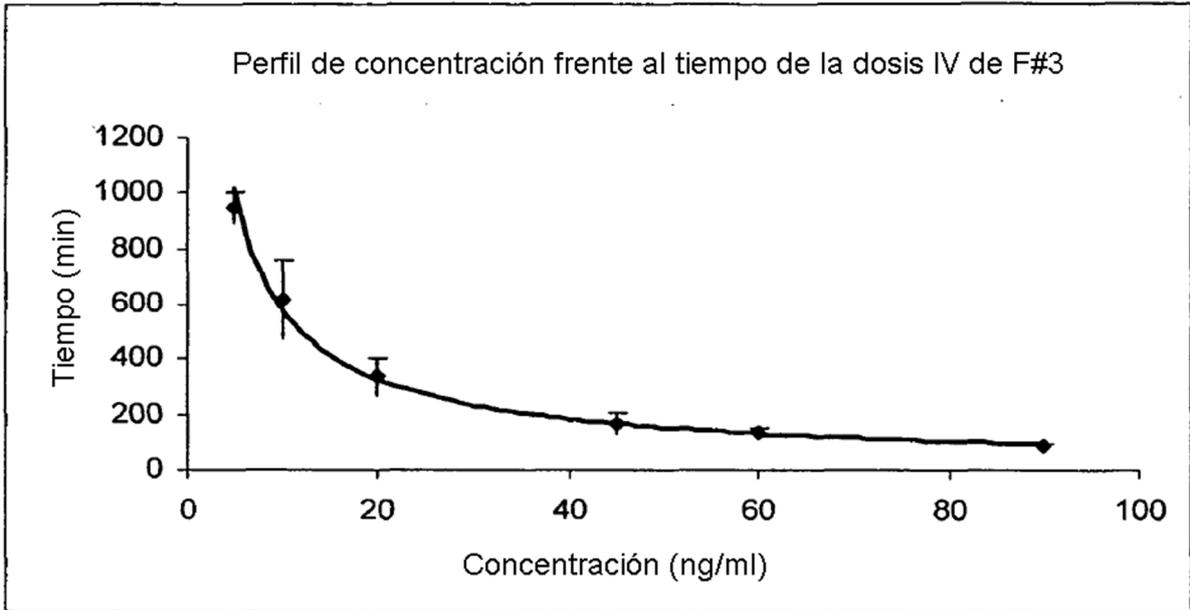
Perfiles de concentración plasmática media (±S.E.) frente al tiempo tras la administración intravenosa de fentanilo (n=3).

Figura 4: Fórmula del Ejemplo 2, dosis de 80 µg SL



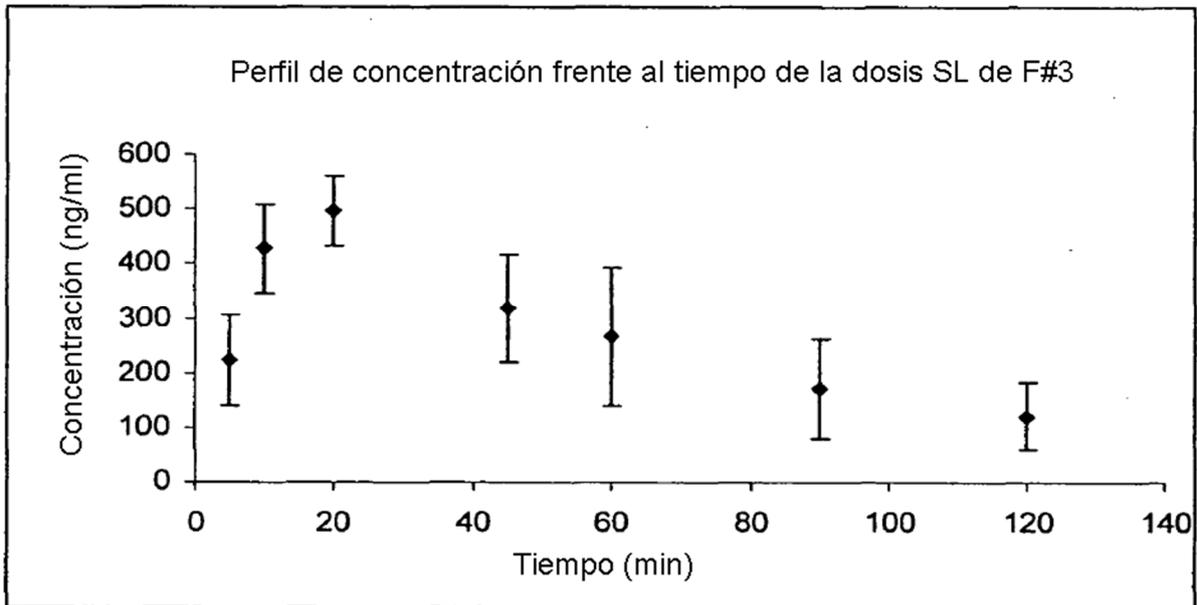
Perfiles de concentración plasmática media (±S.E.) frente al tiempo tras la administración sublingual de fentanilo (n=3)

Figura 5: Fórmula del Ejemplo 3, dosis de 50 µg IV



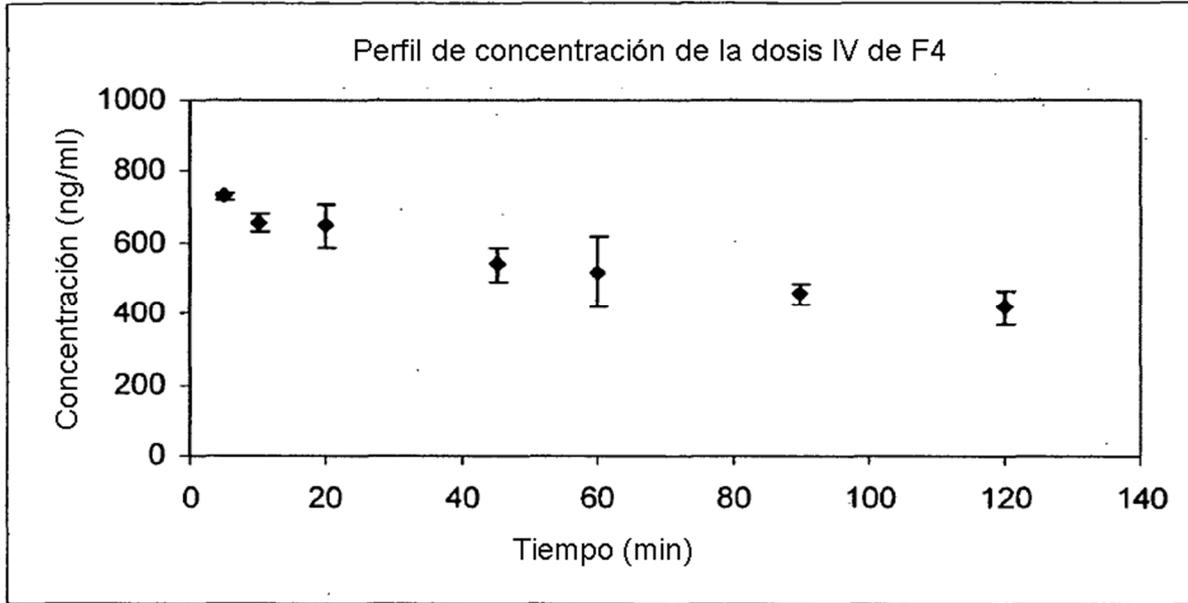
Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ S.E.) frente al tiempo tras la administración intravenosa de fentanilo (n=3)

Figura 6: Fórmula del Ejemplo 3, dosis de 50 µg SL



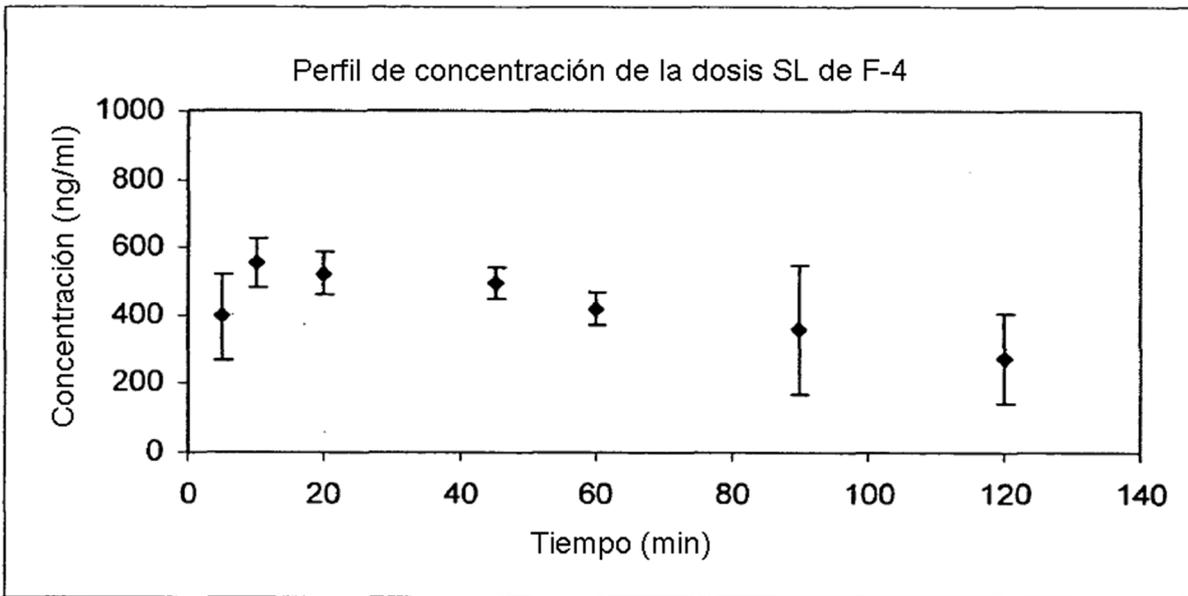
Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ S.E.) frente al tiempo tras la administración sublingual de fentanilo (n=3)

Figura 7: Fórmula del Ejemplo 4, dosis de 50 µg IV



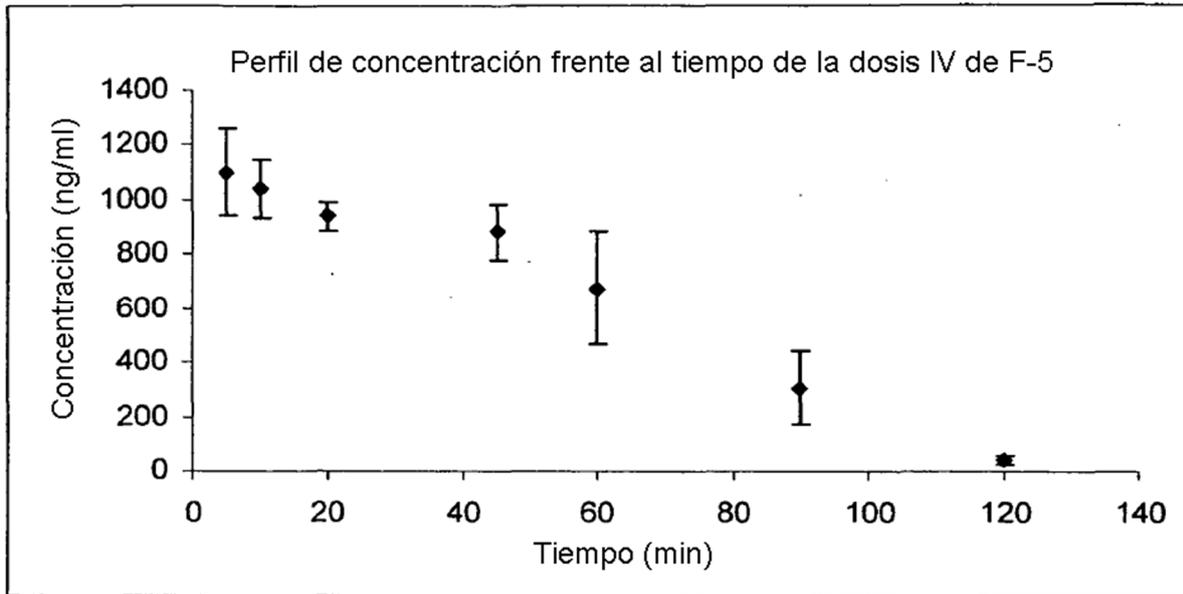
Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ S.E.) frente al tiempo tras la administración intravenosa de fentanilo (n=3)

Figura 8: Fórmula del Ejemplo 4, dosis de 50 µg SL



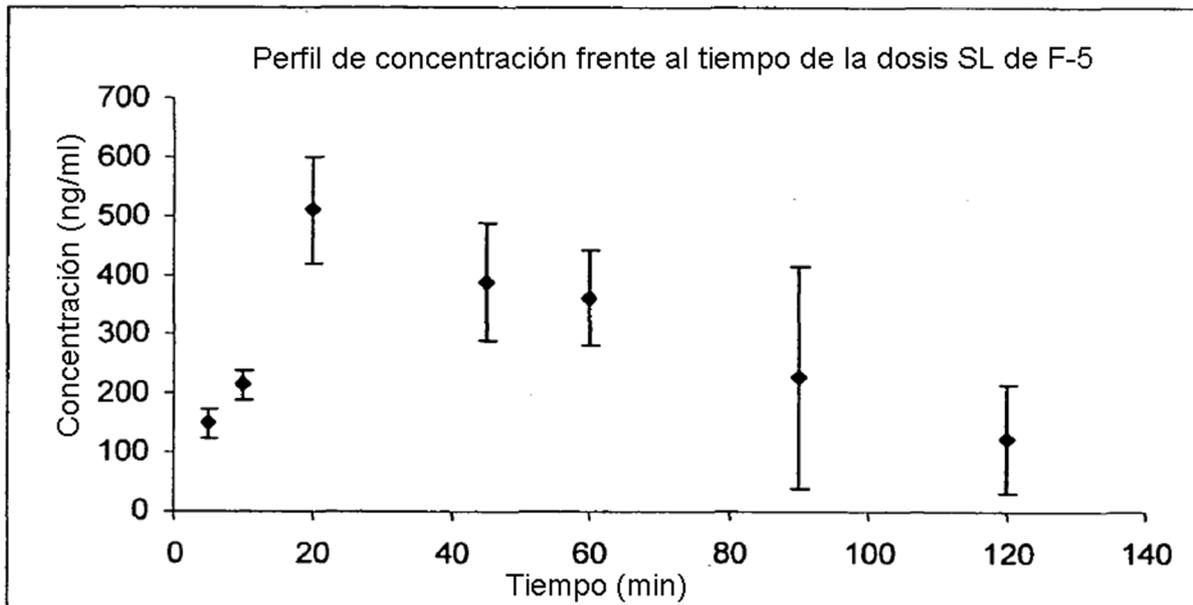
Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ S.E.) frente al tiempo tras la administración sublingual de fentanilo (n=3)

Figura 9: Fórmula del Ejemplo 5, dosis de 50 µg IV



Perfiles de concentración plasmática media (±S.E.) frente al tiempo tras la administración intravenosa de fentanilo (n=3),

Figura 10: Fórmula del Ejemplo 5, dosis de 50 µg SL



Perfiles de concentración plasmática media (±S.E.) frente al tiempo tras la administración sublingual de fentanilo (n=3)

Figura 11: Resultados del viñeteado Dv10, Dv50, Dv90 frente a la distancia de las lentes del intervalo

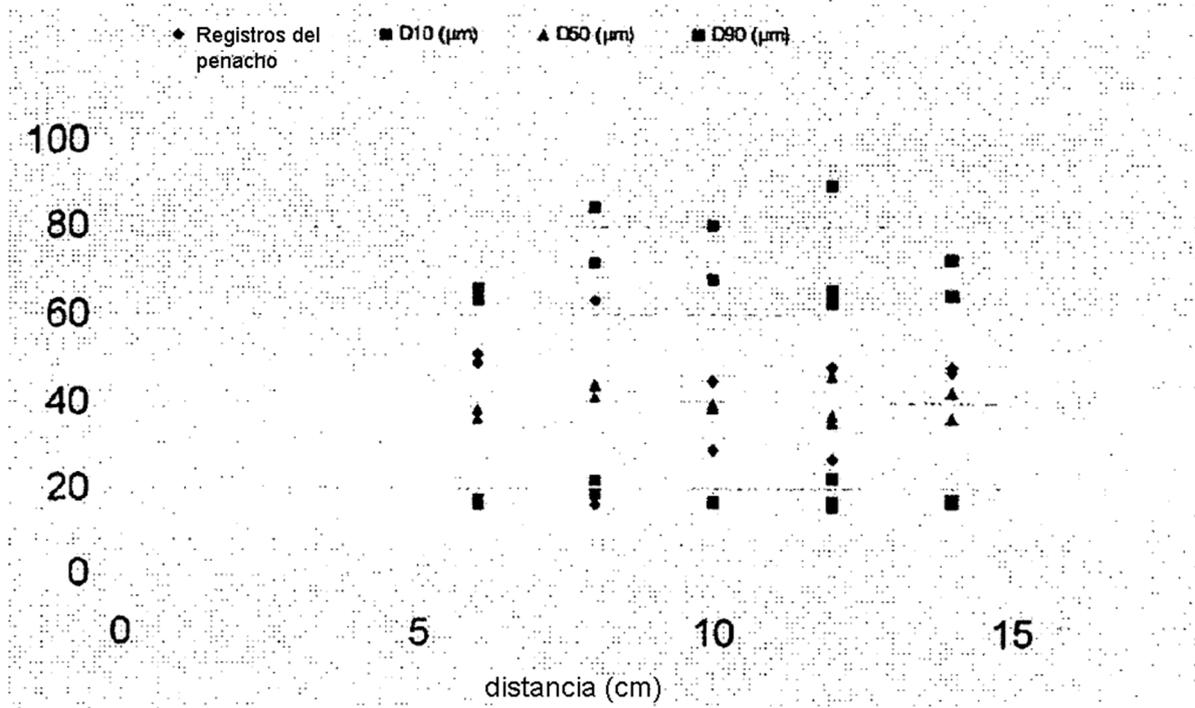
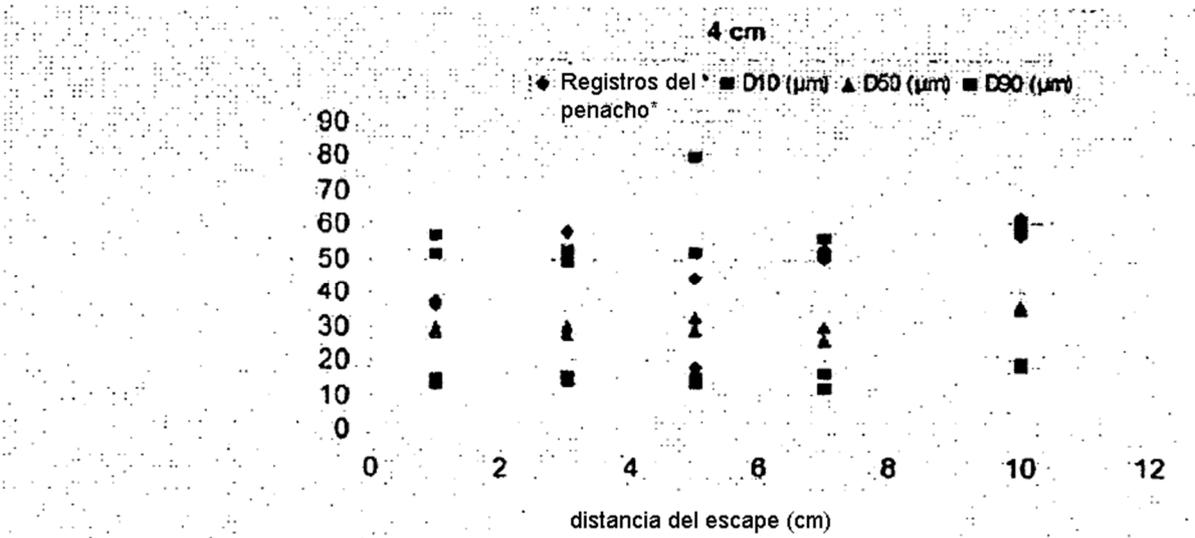
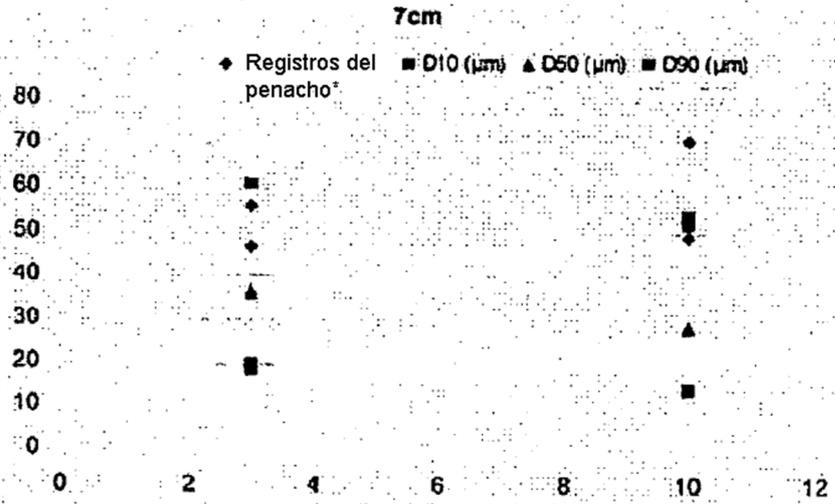


Figura 12: Resultados del escape Dv10, Dv50, Dv90 frente a la distancia al escape a 4 cm del dispositivo al haz de láser



Nota: distancia de 10 cm usada para representar gráficamente los resultados sin ningún ventilador de escape presente Referencia: Notebook I, LDR 108

Figura 13: Resultados del escape Dv10, Dv50, Dv90 frente a la distancia al escape a 7 cm del dispositivo al haz de láser



Nota: distancia de 10 cm usada para representar gráficamente los resultados sin ningún ventilador de escape presente Referencia: Notebook I, LDR 108

Figura 14: Resultados de la colocación del dispositivo al haz de láser, Dv10, Dv50, Dv90 frente a la distancia al haz de láser

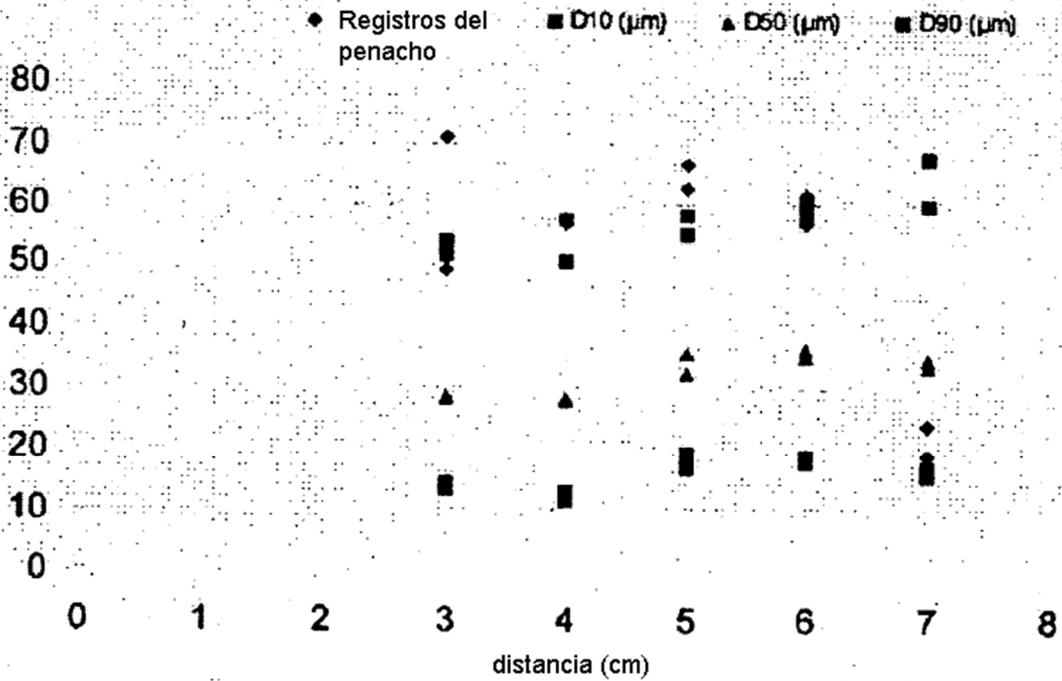


Figura 15

Perfil de concentración media de fentanilo frente al tiempo tras la administración de pulverización sublingual de fentanilo 400 mcg (Tratamiento A), Actiq® 400 mcg (Tratamiento B) e inyección de citrato de fentanilo 100 mcg (Tratamiento C)

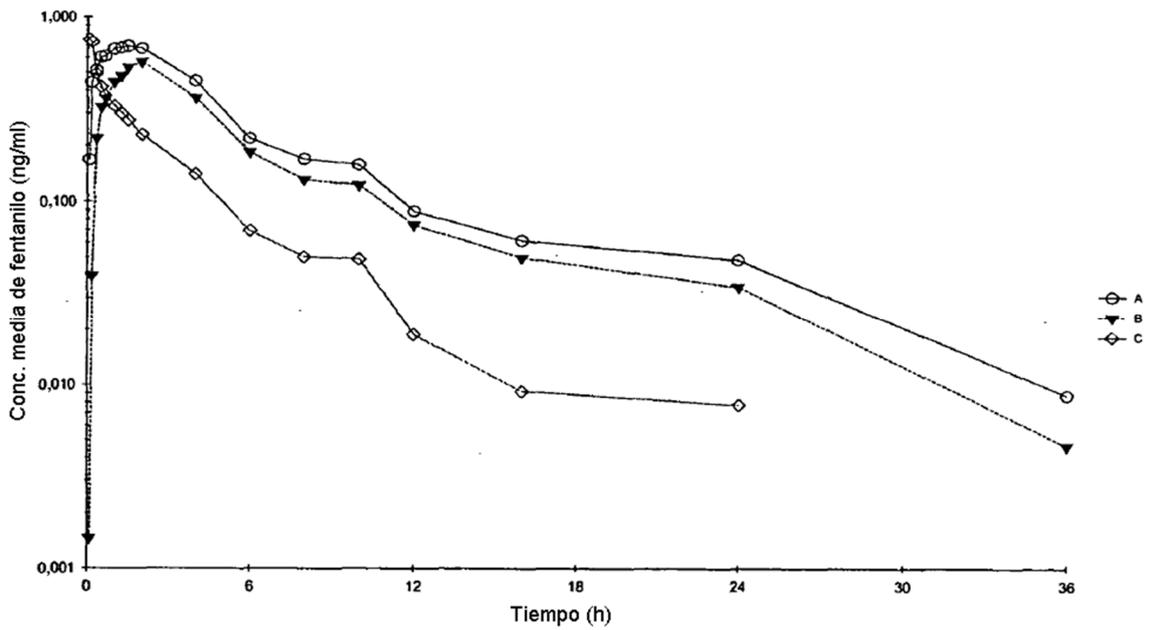
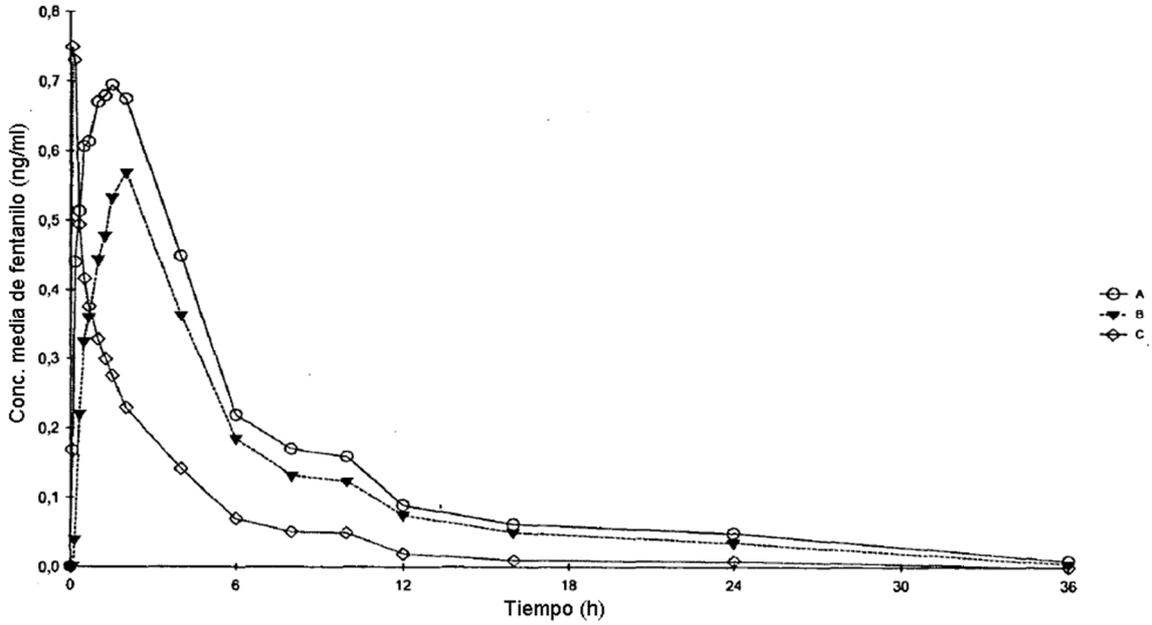


Figura 16

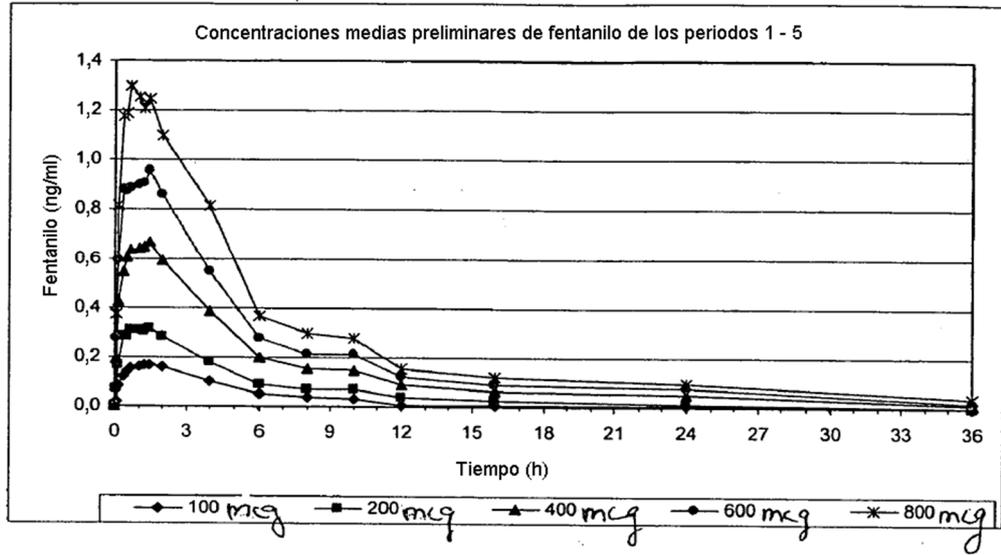
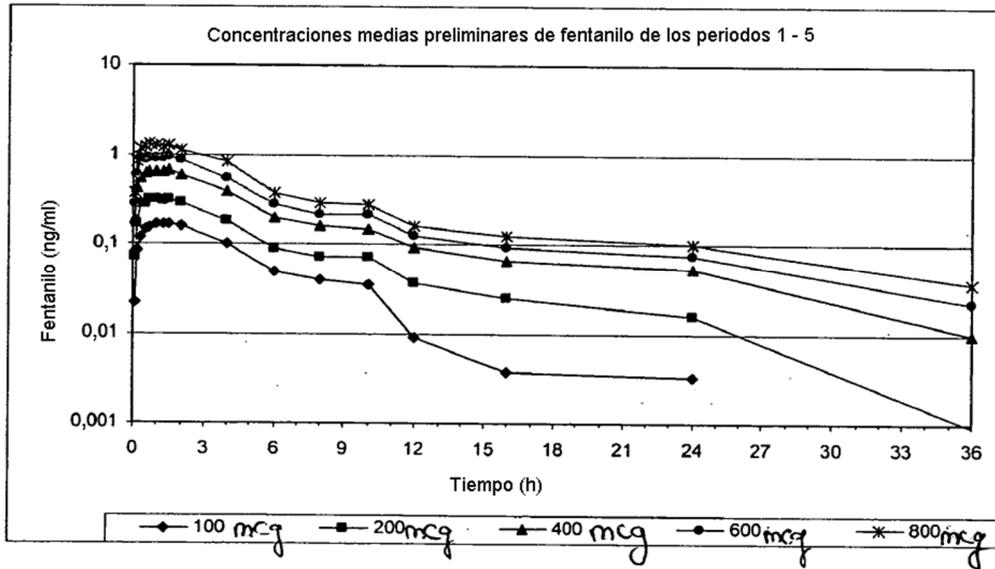
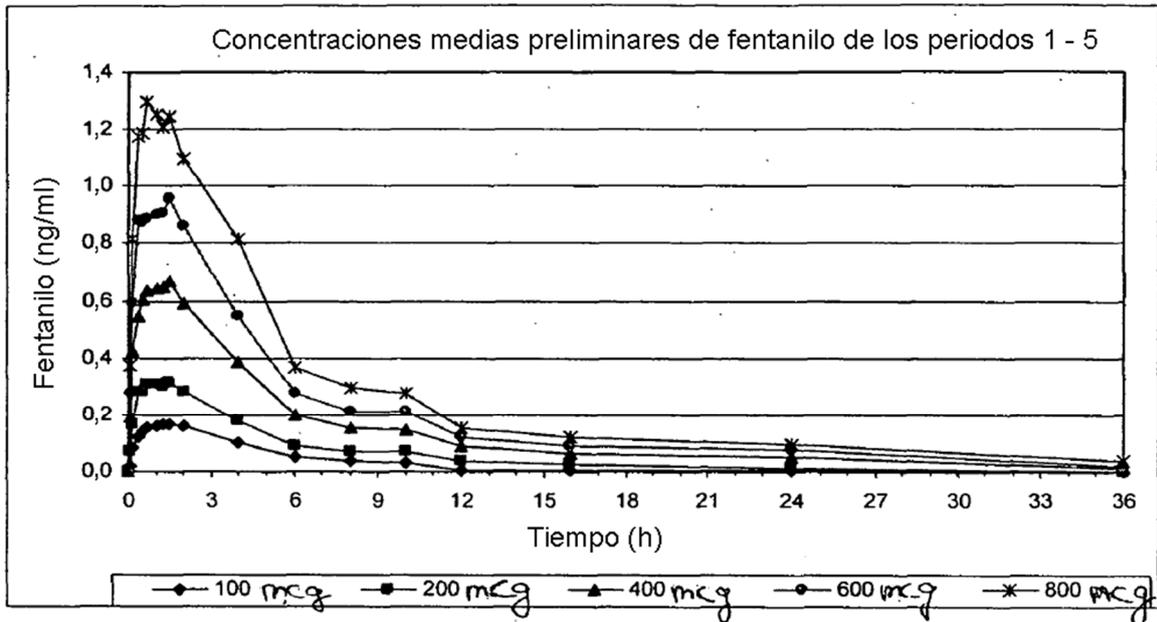


Figura 17



**Figura 18**



Una escala expandida de tiempo en el eje X. Obsérvese que las concentraciones están generalmente en ~60% del pico a los 10 minutos. El pico es aproximadamente 100 minutos de anchura.