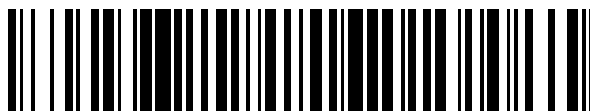


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 179**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2011** **PCT/EP2011/005581**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012** **WO12062439**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2011** **E 11794020 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019** **EP 2637662**

54 Título: **Régimen de dosificación para sedación con CNS 7056 (Remimazolam)**

30 Prioridad:

25.11.2010 EP 10014972

22.11.2010 EP 10014819

19.11.2010 EP 10014784

08.11.2010 EP 10014366

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
03.06.2019

73 Titular/es:

PAION UK LTD. (100.0%)

Chivers Way

HistonCambridge CB24 9ZR, GB

72 Inventor/es:

WILHELM-OGUNBIYI, KARIN;

BORKETT, KEITH;

TILBROOK, GARY, STUART y

WILTSHIRE, HUGH

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 715 179 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

Régimen de dosificación para sedación con CNS 7056 (Remimazolam)

5 La invención se refiere a un régimen de dosificación para la sedación con metil éster de benzodiazepina 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]-benzodiazepin-4-il] propiónica (CNS 7056; Rimimazolam) en combinación con un opioide, en particular fentanilo.

10 La sedación es un procedimiento médico que implica la administración de medicamentos sedantes para facilitar o permitir un procedimiento terapéutico o de diagnóstico en un sujeto vivo. La sedación representa un sello distintivo de la medicina moderna y se usa ampliamente con su aplicación que abarca desde cirugía menor o procedimientos de diagnóstico hasta ventilación de pacientes en unidades de cuidados intensivos. Se conocen varias clases de sedantes; entre ellas las benzodiazepinas, que a menudo se usan y administran en combinación con opioides. Esta combinación representa el estándar de oro actual para la sedación.

15 La identificación de una dosis óptima y el régimen de dosificación representa el punto más crítico cuando se usan sedantes. Esto se debe a la alta variabilidad de las concentraciones en sangre junto con las altas diferencias interindividuales en la respuesta a los medicamentos sedantes. Por lo tanto, el médico puede esperar que el rango de respuesta individual del paciente varíe entre tres y cinco veces para cualquier agente sedante o analgésico en particular.

20 Debido a esta respuesta variable, el procedimiento generalmente recomendado para un médico que intente lograr una sedación óptima es administrar un bolo inicial y luego valorar el medicamento al paciente mediante una dosis incremental hasta que se logre el nivel de sedación deseado. El régimen de dosificación resultante que define las dosis iniciales y posteriores de recarga y el intervalo de tiempo entre las dosis debe considerar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas particulares del medicamento, y debe adoptarse específicamente para el compuesto sedante utilizado. Finalmente, se debe definir la vía de administración (por ejemplo, intravenosa, oral, rectal, intramuscular, etc.).

30 Encontrar un régimen de dosificación adecuado es particularmente difícil si el sedante se usa en combinación con un opioide para la inducción y el mantenimiento de una sedación adecuada. Al principio, las benzodiazepinas y los opioides interactúan con respecto a la inducción de la sedación. Por lo tanto, la administración de un opioide puede reducir la cantidad de benzodiazepina necesaria para lograr el nivel deseado de sedación. Además, las benzodiazepinas y los opioides tienen efectos aditivos o incluso sinérgicos con respecto a sus efectos secundarios, que aumentan el riesgo de eventos adversos, como hipotensión, depresión ventilatoria e hipoxemia resultante.

35 Como consecuencia, generalmente se considera que una combinación fija de agentes sedantes y analgésicos no permite que los componentes individuales de la sedación/analgesia se valoren adecuadamente para cumplir con los requisitos individuales del paciente y el procedimiento, al tiempo que se reducen los riesgos asociados, pero las dosis máximas son recomendadas para la combinación.

40 Recientemente, una nueva clase de benzodiazepinas fue desarrollada y divulgada en el documento EP 1 183 243 B1. Esta clase de benzodiazepinas representa sedantes potentes que se metabolizan rápidamente por las esterasas tisulares a un metabolito inactivo y, por lo tanto, se clasificaron como benzodiazepinas con actividad ultra corta.

45 El compuesto metil éster 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il] propiónico (en lo sucesivo, "CNS 7056") representa una de estas benzodiazepinas de acción ultra corta (divulgada como ejemplo Ic-8 del documento EP 1 183 243 B1). CNS7056 se probó en estudios clínicos de Fase I y Fase II con y sin combinación con fentanilo para producir sedación para endoscopia o colonoscopia, en donde CNS 7056 se administró como una dosis ajustada de peso corporal. En estos estudios (CNS 7056-001, CNS 7056-002 y CNS 7056-003), el CNS 7056 exhibió un inicio rápido, una duración de acción corta y un perfil de recuperación rápida.

50 En estos estudios, sin embargo, también se hicieron evidentes ciertas deficiencias o riesgos con respecto a la idoneidad del perfil de sedación y la tolerabilidad. En el CNS 7056-002, que fue un estudio de dosis múltiple, los puntajes individuales de MOAA/S indicaron una caída de los niveles a la pérdida de conciencia (LoC) en la mayoría de los sujetos en algún momento después de las dosis iniciales y/o superiores.

55 Además, el efecto sedante mostró una variabilidad significativa. Unos pocos sujetos se clasificaron como "abandonos" (sujetos que nunca tuvieron un puntaje MOAA/S inferior o igual a tres a pesar de dos dosis complementarias) y al mismo tiempo se clasificó a un sujeto como fracaso (se realizó una colonoscopia, pero alcanzó el estado de alerta total, es decir, teniendo un puntaje de MOAA/S de cinco).

60 En algunos casos, se observaron eventos hipóxicos leves en condiciones de aire ambiente.

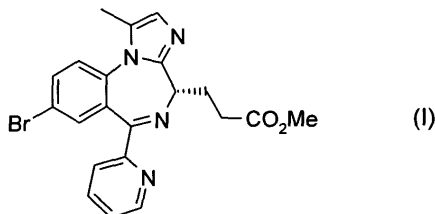
65 En algunos casos, se observó hipotensión cuando se coadministró CNS 7056 con fentanilo. La hipotensión es uno de los efectos secundarios conocidos del fentanilo. Sin embargo, dado que también se sabe que la hipotensión ocurre después de altas dosis de benzodiazepinas, se debe considerar un aumento potencial del efecto de la hipotensión inducida por fentanilo por CNS 7056.

Por lo tanto, se requiere un régimen de dosificación optimizado para CNS 7056.

Breve resumen de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar un régimen de dosificación conveniente y seguro para la benzodiacepina de acción ultra corta CNS 7056 que también resulta en un perfil de sedación mejorado.

Este objetivo se resuelve mediante el uso de metil éster de 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-éster metílico de il] propiónico (CNS 7056), de acuerdo con la fórmula (I)



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la inducción y/o el mantenimiento de la sedación, por lo que el CNS 7056 se administra en combinación con un opioide de acuerdo con la reivindicación 1.

El régimen de dosificación de la invención es ventajoso en términos de minimizar la tasa de “abandono” de los sujetos con puntajes de MOAA/S de cero, así como la tasa de “fracasos” (sujetos cuya sedación no se mantuvo satisfactoriamente durante 60 minutos, preferiblemente durante 45 minutos y lo más preferiblemente durante 30 minutos con 6 dosis complementarias).

Además, el régimen de dosificación de la invención tiene ventajas farmacéuticamente económicas considerables, debido a que debido a la rápida recuperación de los pacientes (un corto tiempo de despertar para estar completamente alerta), los pacientes pueden ser liberados rápidamente. El tiempo desde la última inyección de CNS7056 hasta que los pacientes están listos para el alta puede reducirse considerablemente en comparación con la sedación con midazolam.

Definiciones

El término “sedación” se refiere a un estado relajado y tranquilo del cuerpo y la mente que se induce farmacológicamente, por ejemplo, por el uso de sedantes. Esto también incluye la “analgosedación”, que incluye la aplicación concomitante de un fármaco analgésico. Además, como se define aquí, el término sedación incluye también sedación profunda, sedación preoperatoria, ansiólisis y uso interno para eventos perioperatorios, sedación consciente durante diagnósticos cortos, procedimientos quirúrgicos o endoscópicos, y sedación previa y/o concomitante con la administración de otros anestésicos. o agentes analgésicos.

La frase “tratado o administrado en combinación” como se usa en el presente documento para el uso terapéutico combinado o la administración de CNS 7056 y un opioide (por ejemplo, fentanilo) significa que al menos una dosis de CNS 7056 y al menos una dosis de un opioide se administra dentro de un Marco de tiempo, donde ambas sustancias exhiben un efecto farmacológico. Este marco de tiempo es preferiblemente no mayor que 10 min, más preferido no mayor que 8, 5 o 3 min. En una realización, el marco de tiempo es inferior a 2 min. El opioide y el CNS 7056 se pueden administrar de forma concomitante o secuencial. Esta frase abarca tratamientos en los cuales el SNC 7056 y el opioide se administran por la misma vía o por diferentes vías de administración.

El término “analgesia”, como se usa en el presente documento, se refiere a la ausencia inducida farmacológicamente o la disminución del sentido del dolor, por ejemplo, Por el uso de analgésicos, como los opioides.

El término “dosis fija”, como se usa en la presente invención, se refiere a la cantidad de un medicamento administrado a un paciente independientemente de su peso corporal.

Como se usa en este documento, el término “dosis inicial” es sinónimo del término “dosis de carga” y se define como la primera dosis de un medicamento administrado en el contexto de un tratamiento médico sedante.

El término “dosis complementaria” se refiere a una dosis administrada después de la dosis inicial o una dosis complementaria previa en el contexto de un tratamiento médico.

El término “sedación mínima” o “sedación leve” se refiere a un estado inducido por fármacos durante el cual el paciente responde normalmente a los comandos verbales. La función cognitiva y la coordinación pueden verse afectadas. Las funciones respiratorias y cardiovasculares no se ven afectadas. La sedación mínima también se conoce como ansiólisis.

El término “sedación moderada” (sinónimo de sedación consciente) se refiere a una depresión de la conciencia inducida por fármacos durante la cual el paciente responde a propósito al comando verbal, ya sea solo o acompañado de una ligera estimulación táctil. No se requieren intervenciones para mantener una vía aérea permeable. Durante la sedación moderada, la ventilación espontánea es adecuada y la función cardiovascular generalmente se mantiene.

El término “sedación profunda” se refiere a una depresión de la conciencia inducida por el fármaco durante la cual el paciente no puede despertarse fácilmente, pero responde a propósito después de una estimulación repetida o dolorosa. La función de ventilación independiente puede verse afectada. El paciente puede necesitar asistencia para mantener una vía aérea permeable. Durante la sedación profunda, la ventilación espontánea puede ser inadecuada y, por lo general, se mantiene la función cardiovascular.

El término “sedación de procedimiento” se refiere a una técnica de administración de sedantes o agentes disociativos con o sin analgésicos para inducir un estado que permite al paciente tolerar procedimientos desagradables mientras mantiene la función cardio-respiratoria. La sedación de procedimiento y la analgesia tienen como objetivo producir un nivel de conciencia deprimido que permite al paciente mantener la oxigenación y el control de las vías respiratorias de forma independiente.

El término “analgesia” se refiere a una analgesia farmacológicamente inducida con sedación concurrente. En contraste con la anestesia, el paciente puede reaccionar a estímulos externos y respirar sin ayuda. Dependiendo de la dosis del fármaco sedante y/o analgésico, la analgesia puede, intencionalmente o no, alcanzar el estado de anestesia general.

El término “anestesia general” se refiere a una pérdida de conciencia (LoC) inducida por fármacos durante la cual el paciente no se puede despertar, incluso ante estímulos dolorosos. Durante la anestesia general, la capacidad de mantener la función de ventilación independiente a menudo se ve afectada y a menudo se requiere asistencia para mantener una vía aérea permeable. Además, la ventilación con presión positiva puede ser necesaria debido a la ventilación espontánea deprimida o la depresión inducida por fármacos de la función neuromuscular y la función cardiovascular puede verse afectada.

El término “atención de anestesia vigilada” como se usa en este documento se refiere a un servicio de anestesia específico para un procedimiento de diagnóstico o terapéutico que incluye los siguientes aspectos de la atención de anestesia: (i) una visita previa al procedimiento, (ii) atención intraprocedimiento y (iii) manejo de anestesia posterior a procedimiento. Durante la anestesia vigilada, el anestesiólogo brinda o dirige médicamente una serie de servicios específicos, entre los que se incluyen, entre otros, el diagnóstico y el tratamiento de los problemas clínicos que se producen durante el procedimiento, el apoyo de las funciones vitales, la administración de sedantes, analgésicos, hipnóticos, agentes anestésicos u otros medicamentos según sea necesario para la seguridad del paciente, el apoyo psicológico y la comodidad física, y la prestación de otros servicios médicos según sea necesario para completar el procedimiento de manera segura.

La atención de anestesia controlada puede incluir niveles variables de sedación, analgesia y ansiólisis según sea necesario. El proveedor de atención de anestesia monitoreada debe estar preparado y calificado para convertirse en anestesia general cuando sea necesario. Este es el caso, cuando el paciente pierde la conciencia y la capacidad de responder a propósito, independientemente de si se requiere instrumentación de la vía aérea.

Para la evaluación de los diversos estados de sedación y analgesia se utiliza la llamada Escala de Evaluación de Alerta y Sedación del Observador Modificado (MOAA/S) y, alternativamente, la Escala Ramsey a menudo. Estas escalas son las siguientes:

Evaluación de la Escala de Alerta/Sedación del Observador Modificado	
Sensibilidad	Puntuación
Agitado	6
Responde fácilmente al nombre hablado en tono normal (alerta)	5
Respuesta letárgica al nombre hablado en tono normal	4
Responde solo después de que el nombre se llame en voz alta y/o repetidamente	3
Responde solo después de un leve pinchazo o agitación	2
No responde a golpes o sacudidas leves	1
No responde a estímulos profundos.	0

Escala de Sedación Ramsey	
Sensibilidad	Puntuación
El paciente está ansioso y agitado o inquieto, o ambos	1
El paciente es cooperativo, orientado y tranquilo.	2
El paciente responde solo a los comandos	3
El paciente exhibe una respuesta enérgica al toque glabellar ligero o estímulo auditivo fuerte	4
El paciente exhibe una respuesta lenta al golpecito glabellar ligero o estímulo auditivo ruidoso	5
El paciente no muestra respuesta.	6

5 El término “opioide”, que es sinónimo del término “fármaco opioide” tal como se usa aquí, se refiere a compuestos que tienen el mismo modo de acción que los constituyentes del opio, el líquido lechoso seco de la semilla de amapola, *Papaver somniferum*. Todos los fármacos opioides interactúan en sistemas biológicos con el mismo tipo de receptor, el llamado receptor opioide. De acuerdo con el perfil de analgesia y efectos secundarios, existen cinco tipos de receptores opioides, se conocen el receptor μ (ligando = morfina), el receptor κ [kappa] (ligando = ketazocina), el receptor delta (ligando = deltorfina II), el receptor σ [sigma] (ligando = SKF 10081), así como el receptor ORL1 identificado más tarde (ligando = nociceptina). En correspondencia con otros sistemas receptores, tanto los estudios de unión como las investigaciones funcionales indican que existen subtipos de receptores opioides. Dentro de los subtipos de tipo 2 del receptor μ y δ , se han descrito los tipos μ -1 y μ -2 y δ -1 y δ -2. El receptor κ contiene un subtipo κ -3 adicional. Especialmente en lo que respecta al receptor opioide μ , sus dos subtipos se divulgan en esta invención.

15 El término “endoscopia” se refiere a las técnicas utilizadas para inspeccionar o examinar cavidades internas o estructuras huecas de un organismo.

El término “endoscopia GI superior” se refiere a un examen del interior del tubo gastrointestinal superior, como el esófago, el estómago y/o el duodeno. Por lo general, se realiza utilizando un instrumento delgado y flexible de fibra óptica que se pasa a través de la boca y permite la observación del revestimiento del estómago del esófago y/o del duodeno. También se conoce como esofagogastroduodenoscopia (EGD) o gastroscopia. La endoscopia GI superior también incluye otros procedimientos GI, como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

25 Como se usa en el presente documento, el término “colonoscopia” se refiere a un examen endoscópico del recto y el colon hasta la válvula ileocecal. Normalmente, este procedimiento se realiza con una cámara CCD o una cámara de fibra óptica en un tubo flexible que pasa a través del ano.

El término “uso amnésico”, como se usa en este documento, se relaciona con la inducción de amnesia, que representa la pérdida parcial o total de la memoria.

30 El término “procedimiento quirúrgico”, como se usa en este documento, se refiere a todo tipo de intervención médica en el cuerpo vivo, ya sea invasiva o no invasiva, con fines diagnósticos y/o terapéuticos. La intervención médica en particular comprende tratamientos médicos que, de forma regular, se espera que causen dolor postoperatorio para el paciente. Como término sinónimo para “procedimiento quirúrgico”, el término “cirugía” también se usa en este documento.

35 La ventilación manual o mecánica se define como asistencia externa para la respiración mediante métodos manuales o mecánicos, como por ejemplo mascarilla de ventilación, o intubación.

La frase “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de estequiometría variable formada por el compuesto de fórmula (I) y un contraión y que es fisiológicamente tolerable y/o no produce típicamente una reacción alérgica o adversa similar, como un trastorno gástrico, mareos y similares, cuando se administra a un mamífero.

40 Como se usa en el presente documento, el término “solvato” se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I), un opioide o una sal del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes para los fines de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. Más preferiblemente, el disolvente usado es agua.

Descripción detallada de la invención

50 La invención se refiere a la benzodiazepina de acción ultra corta CNS 7056 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la inducción de la sedación, mientras que el CNS 7056 se administra en combinación con un opioide que es fentanilo. Preferiblemente ambos fármacos se administran por vía intravenosa. Además, ambos fármacos

se administran preferiblemente en una dosis fija. La dosis de CNS 7056 puede variar entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 mg, preferiblemente entre aproximadamente 3 (o 4) mg y aproximadamente 9 mg, y lo más preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8 mg. En una realización particular de la invención, se administran 10 mg de CNS7056.

5

Por lo tanto, se ha descubierto que una dosis fija determinada por la supuesta exposición y depuración del fármaco proporciona una dosis segura y efectiva, especialmente en el contexto del régimen de dosificación reivindicado anteriormente.

10

En una realización de la invención, el CNS7056 se administra como una inyección en bolo con una concentración de CNS 7056 de 1 mg/ml.

En una realización preferida de la invención, al menos una dosis complementaria adicional de CNS 7056 sigue la dosis inicial de CNS 7056. La dosis complementaria es de alrededor de 1.5 y alrededor de 4 mg, preferiblemente entre alrededor de 2 y alrededor de 3, y lo más preferiblemente 2 o 3 mg.

15

En un aspecto preferido de la invención, el CNS 7056 se administra en una dosis fija, mientras que la dosis inicial y las dosis complementarias se combinan de la siguiente manera:

20

- a) 8 mg de dosis inicial más 2 o 3 mg de dosis complementaria, o
- b) 7 mg de dosis inicial más 2 o 3 mg de dosis complementaria, o
- c) 5 mg de dosis inicial más 2 o 3 mg de dosis complementaria
- d) 4 mg de dosis inicial más 2 o 3 mg de dosis complementaria o
- e) 3 mg de dosis inicial más 2 o 3 mg de dosis complementaria.

25

En una realización particular, la dosis inicial y el (los) complemento(s) se seleccionan para proporcionar una dosis máxima de 10 mg por tratamiento.

30

En un aspecto preferido adicional de la invención, el CNS 7056 se administra en una dosis fija, mientras que la dosis inicial y las dosis complementarias se combinan de la siguiente manera:

- a) 8 mg de dosis inicial más 3 mg de dosis complementaria, o
- b) 7 mg de dosis inicial más 2 mg de dosis complementaria, o
- c) 5 mg de dosis inicial más 3 mg de dosis complementaria.

35

En un aspecto de la invención, los pacientes reciben una dosis intravenosa única inicial de CNS 7056 durante un minuto.

En otro aspecto de la invención, la dosis complementaria CNS 7056 se administra no menos de 2, preferiblemente 3 minutos y más preferiblemente 4 minutos aparte de la dosis inicial o la dosis complementaria anterior.

40

En un aspecto de la invención, se dan hasta un máximo de seis dosis complementarias de CNS 7056, de modo que no se administran más de siete dosis de CNS 7056 por tratamiento. Sin embargo, los inventores descubrieron que con una dosis inicial de hasta 10 mg, si acaso, solo 1 a 3, preferiblemente no más de 2, se necesitan dosis complementaria. Así, en un aspecto de la invención, el número de recargas es inferior a 3, preferiblemente incluso inferior a 2.

45

El tratamiento médico, y por lo tanto la sedación requerida de acuerdo con la invención, preferiblemente dura menos de una hora, preferiblemente menos de 45 minutos y más preferiblemente menos de 30 minutos.

50

De acuerdo con la invención, las dosis complementarias pueden contener una cantidad idéntica o diferente de CNS 7056, mientras que se prefiere el uso de cantidades idénticas de CNS 7056.

En otro aspecto de la invención, el régimen de dosificación se ajusta para mantener un puntaje de MOAA/S no superior a 4 (incluido 4), preferiblemente de 1 a 4, y más preferiblemente de 2 a 4. Este ajuste se realiza preferiblemente mediante la alteración de las dosis complementarias con respecto a la dosis de la dosis complementaria o el intervalo de tiempo entre las dosis complementarias o ambas. En un aspecto preferido adicional de la invención, se usa un cambio en el intervalo de tiempo entre las dosis complementarias para mantener el nivel del puntaje MOAA/S. De este modo, el intervalo de tiempo se acorta en caso de que el paciente muestre sedación reducida y prolongada en caso de sedación aumentada.

55

En un aspecto adicional de la invención, el régimen de dosificación se ajusta para inducir y/o mantener una sedación de leve a moderada, que puede evaluarse por el MOAA/S y clasificarse según el siguiente esquema:

60

Nivel de sedación	Puntuación de MOAA/S
Totalmente alerta	5
Sedación leve	4

Sedación moderada	2 - 3
Sedación profunda	0 - 1
Pérdida de conciencia	0

En una realización, el perfil de sedación de la invención se caracteriza preferiblemente por:

- $MOAA/S \leq 4$ en tres mediciones consecutivas, por ejemplo, tomado cada minuto
- sin necesidad de un sedante adicional (por ejemplo, un sedante de rescate)
- sin ventilación manual o mecánica

Por lo tanto, en una realización, la invención se refiere al uso de CNS7056 en combinación con un opioide (es decir, fentanilo) sin una ventilación mecánica o manual del paciente. Sin embargo, el suministro de oxígeno suplementario es posible. CNS 7056 se administra como una dosis fija por paciente. Esta estrategia de dosificación se basa en un extenso análisis de PK/PD que reveló que el peso corporal no fue un factor estadísticamente significativo para predecir la depuración sistémica o la exposición del CNS 7056 y, por lo tanto, la dosificación en unidades de mg/kg no ofrece ventajas en términos de seguridad o eficacia. En otro aspecto de la invención, el CNS 7056 se administra a pacientes adultos, es decir, que tienen 18 años o más.

Los métodos para la preparación del SNC 7056 junto con formas farmacéuticamente aceptables se divulgan en la solicitud de patente europea EP 1 183 243 B1. También se describen formas adecuadas para uso en composiciones farmacéuticas. Este documento describe la fabricación de formas farmacéuticamente aceptables de CNS 7056.

El compuesto CNS 7056 se puede usar como forma de base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable. Como sal preferida, se puede usar la sal de besilato o esilato de CNS 7056. Las sales de besilato y esilato de CNS 7056 se divulgan en las solicitudes PCT WO 2008/007071 y WO 2008/007081, respectivamente.

En un aspecto preferido adicional de la invención, la sal de besilato de CNS 7056 se usa en una de las formas de sal polimórfica 1, 2, 3 o 4 como se describe en la solicitud PCT WO 2008/007071.

En otro aspecto de la invención, la sal de esilato de CNS 7056 se usa en la forma de sal polimórfica 1 o 2 como se describe en la solicitud PCT WO 2008/007081.

De acuerdo con la invención, la benzodiazepina CNS 7056 de acción ultra corta se administra como una aplicación de bolo intravenoso (IV), preferiblemente como un bolo IV de menos de 1 minuto, más preferiblemente de menos de 30 segundos y lo más preferiblemente de aproximadamente 15 segundos, que es equivalente a una aplicación manual de un fármaco intravenoso.

Los fármacos opioides descritos en el presente documento son:

- morfina, codeína, tebaína, papaverina, narcotina,

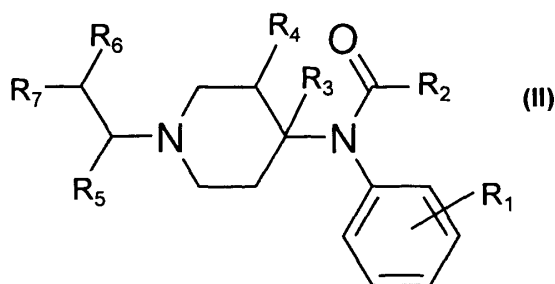
- heroína, hidromorfona, dihidrocodeína, tebacón, hidrocodona, oximorfona, oxicodona, cetobemidona, petidina, anileridina, piminodina, fenoperidina, furetidina, [alfa]-prodina, trimeperidina, meptazinol, profadol, metadona, dextromoramida, acetato de levometadilo, fenadoxona, dipipanona, temalón, dextropropoxifeno, N-metilmorfinan, levorfanol, dextrometorfano, butorfanol, pentazocina, fenazocina, ketociclazocina, bremazocina, sufentanilo, carfentanilo, fentanilo, lofentanilo, alfentanilo, ohmefentanilo, remifentanilo, pitramida, benztriamida, difenoxilato, loperamida, tramadol, tilidina, U-50488, 1-bencil-4-(4-bromo-fenil)-4-dimetilamino-ciclohexanol;

- alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfina, dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, etorfina, hidrocodona, hidromorfona, cetobemidona, levometadona, levometadilo-acetato, levorfanol, meptazinol, morfina, nalbufina, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, petidina, piritramida, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, tramadol, tapentadol,

- met-enkefalina, leu-enkefalina, nociceptina, β -endorfina, endomorfina-1, endomorfina-2, metorfamida, dinorfin-A, y/o dinorfin-B, o α -neoendorfina.

El fármaco analgésico se administra preferiblemente como una aplicación de bolo intravenoso.

Los análogos de fentanilo de acuerdo con la fórmula (II) se divulgan en este documento:



En el que

5 R_1 es H, F, Cl, Br o J;

R_2 es alquilo C_1 - C_4 ;

10 R_3 es H, $CH_2-O-(CH_2)_n-CH_3$ con $n=0-3$, o $COOR_8$ con R_8 = alquilo C_1 - C_4 ;

R_4 es H, alquilo C_1 - C_4 ;

R_5 es H, -OH, alquilo C_1 - C_4 ;

15 R_6 es H, -OH;

R_7 es arilo, heteroarilo o $COOR_8$.

20 Los análogos de fentanilo divulgados en el presente documento son fentanilo, alfentanilo, carfentanilo, lofentanilo, remifentanilo, sufentanilo, tiofentanilo, α -metiltiofentanilo, α -metilacetilfentanilo, α -metilfentanilo, ohmefentanilo, β -hidroxifentanilo, parafluorofentanilo, 3-metilfentanilo o una sal o un solvato del mismo.

Estos análogos de fentanilo se definen por una estructura de fórmula (II) en la que los residuos R_1 a R_7 se proporcionan como sigue:

25

Sustancia	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7
fentanilo	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H	-H	-fenilo
alfentanilo	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-H	-H	-H	4-etil-5-oxo-1,4-dihidrotetrazol-1-ilo
carfentanilo	-H	-CH ₂ CH ₃	-COOCH ₃	-H	-H	-H	- fenilo
lofentanilo	-H	-CH ₂ CH ₃	-COOCH ₃	-CH ₃	-H	-H	- fenilo
remifentanilo	-H	-CH ₂ CH ₃	-COOCH ₃	-H	-H	-H	-COOCH ₃
sufentanilo	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-H	-H	-H	2-tienilo
tiofentanilo	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H	-H	2-tienilo
α -metiltiofentanilo	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-H	2-tienilo
α -metilacetilfentanilo	-H	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-H	-fenilo
α -metilfentanilo	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-H	- fenilo
ohmefentanilo	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	-OH	- fenilo
β -hidroxifentanilo	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H	-OH	-fenilo
parafluorofentanilo	<i>p</i> -F	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H	-H	- fenilo
3-metilfentanilo	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-CH ₃	-H	-H	-fenilo

De acuerdo con la invención, el paciente recibe fentanilo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Los resultados del análisis PK/PD revelaron una interacción farmacodinámica entre fentanilo y CNS 7056 cuando la aplicación de fentanilo fue de 5 a 10 minutos antes de la administración inicial de CNS 7056. Esta interacción entre fentanilo también está respaldada por los resultados del estudio clínico CNS 7056-002, en el que se aplicó CNS 7056 en

- combinación con fentanilo, ya que en este estudio las dosis más bajas de CNS 7056 condujeron a una sedación adecuada en comparación con los estudios CNS 7056-001 y CNS 7056-003, en los cuales CNS 7056 se aplicó como un agente único (ver Figura 1A versus Figura 1B). Las dosis que llevaron a una sedación suficiente para realizar el procedimiento (es decir, MOAA/S inferior o igual a 4) en el estudio CNS 7056-002 en 64 a 100% de los sujetos varió de 0.04 mg/kg a 0.1 mg/kg de CNS 7056 más dosis complementaria de 0.04 mg/kg además de 50 mcg de fentanilo para mantener la sedación durante un período de 30 minutos. En estudio CNS 7056-003. Las dosis únicas de CNS 7056 de 0,1 mg/kg a 0,2 mg/kg sin fentanilo concomitante condujeron a una sedación suficiente en 32-64% de pacientes. Esto permite un uso seguro de fentanilo en combinación con CNS7056.
- Una cobertura analgésica suficiente proporcionada por el fentanilo reduce también el requisito de dosis complementaria de CNS 7056, lo que resulta en una situación más estable para la sedación leve a moderada y evita caídas frecuentes a niveles de MOAA/S de 0.
- De acuerdo con la invención, el fentanilo se administra en un régimen de dosis fija, de entre 50 a 200 mcg/paciente, más preferiblemente entre 75 y 150 mcg/paciente y lo más preferiblemente 100 mcg/paciente.
- Como se mencionó anteriormente, los resultados del análisis PK/PD no encontraron evidencia de una interacción farmacodinámica entre fentanilo y CNS 7056. Esta falta de interacción PD permite la administración de fentanilo en un amplio rango de dosis, como se reivindica en el presente documento. Esta dosis bastante alta de fentanilo, especialmente cuando se administra poco antes del inicio de la intervención diagnóstica o terapéutica, da como resultado una cobertura analgésica máxima al comienzo de la intervención diagnóstica o terapéutica.
- En un aspecto más preferido de la invención, se proporcionan 100 mcg de fentanilo inmediatamente antes o junto con la dosis fija inicial de CNS 7056.
- En un aspecto adicional de la invención, el fentanilo se administra no antes de 10 minutos antes de la administración de CNS 7056, preferiblemente dentro de al menos 5 minutos antes de la administración de CNS 7056, más preferiblemente dentro de al menos 3 minutos antes de la administración de CNS 7056 y más preferiblemente junto con CNS 7056.
- El corto intervalo de tiempo entre la dosificación de fentanilo y el SNC 7056 da como resultado una cobertura analgésica máxima al inicio de la intervención diagnóstica o terapéutica. Esto es importante para los procedimientos que comienzan con intervenciones dolorosas. Como ejemplo en la colonoscopia, la inserción del alcance y su movimiento a través de la curva sigmoidea del colon al principio es la parte más incómoda y dolorosa del procedimiento.
- En un aspecto de la invención, se administra al menos una dosis adicional (complementaria) de fentanilo, preferiblemente en el rango de 10 a 100 mcg/paciente, más preferiblemente en el rango de 10 a 75 mcg/paciente y la mayoría preferiblemente 25 mcg/paciente.
- En un aspecto adicional de la invención, el intervalo de tiempo entre la primera dosis de fentanilo y la dosis complementaria y/o entre dos dosis complementaria está en el intervalo de 2 a 10 minutos, preferiblemente de 2,5 a 7,5 minutos y más preferiblemente de 5 minutos.
- En un aspecto de la invención, la dosis máxima de fentanilo por tratamiento no excede los 200 mcg/paciente.
- De acuerdo con la presente descripción, el CNS 7056 se administra en combinación con el derivado de fentanilo alfentanilo, en el que el alfentanilo se administra a una dosis de entre 5 y 80 mcg/kg de peso corporal, preferiblemente entre 8 y 75 mcg/kg de peso corporal y lo más preferiblemente entre 8 y 40 mcg/kg de peso corporal.
- De acuerdo con la presente divulgación, el CNS 7056 se administra en combinación con el derivado de fentanilo sufentanilo o remifentanilo, en donde el sufentanilo o remifentanilo se administra a una dosis de entre 0,5 y 2 mcg/kg de peso corporal, preferiblemente entre 0,75 y 1,5 mcg/kg peso corporal y lo más preferiblemente entre 1 y 2 mcg/kg de peso corporal.
- De acuerdo con una realización de la invención, los pacientes reciben una infusión de solución salina antes, durante o después de la dosis inicial. En una realización preferida, dicha solución salina es una solución fisiológicamente salina. En una realización preferida adicional La solución salina fisiológica se administra como una infusión que comienza antes de la aplicación de la dosis de carga del opioide y/o CNS7056. En una realización preferida adicional, los 500 a 100 ml de solución salina normal se administran como una infusión por goteo antes de la administración de fentanilo.
- De acuerdo con una realización adicional de la invención, los pacientes reciben oxígeno suplementario, que se administra preferentemente durante la sedación leve a moderada o profunda y/o en pacientes ancianos. El oxígeno puede ser administrado por una tienda de campaña de oxígeno o más preferiblemente por una máscara de oxígeno o por una cánula nasal. En una realización preferida de la invención, la administración de oxígeno suplementario se iniciará poco antes del procedimiento (por ejemplo, diez minutos antes de la administración inicial de CNS 7056) y se continuará a una velocidad de entre 2 y 4 l/min hasta que el paciente esté completamente alerta.

En otra realización de la invención, los pacientes no reciben oxígeno suplementario.

De acuerdo con un aspecto de la invención, el régimen de dosificación se aplica como un procedimiento de sedación, preferiblemente para la realización de una endoscopia, más preferiblemente de una endoscopia GI superior o una colonoscopia.

En otro aspecto de la invención, el CNS 7056 se usa para la sedación preoperatoria, el uso amnésico para eventos perioperatorios o la sedación consciente durante procedimientos de diagnóstico, quirúrgicos o endoscópicos cortos.

En otro aspecto de la invención, CNS7056 a partir de la invención se usa para procedimientos cortos tales como reajuste de miembros o apósito para heridas.

En un aspecto preferido de la invención, el CNS 7056 se usa para la analgosedación.

En otro aspecto de la invención, el uso de CNS 7056 está contraindicado para sujetos con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas y sujetos con glaucoma agudo de ángulo estrecho. CNS 7056 puede usarse en pacientes con glaucoma de ángulo abierto solo si están recibiendo la terapia adecuada.

En otra realización, la invención CNS7056 se proporciona en un recipiente para uso farmacéutico que comprende 10 mg de CNS7056, preferiblemente en una concentración de 1 mg/ml, por ejemplo, un vial, ampolla, jeringa o similar. El recipiente que comprende 10 mg de CNS7056 constituye preferiblemente un producto farmacológico, preferiblemente un producto farmacéutico listo para usar.

En un aspecto adicional de la invención, el efecto farmacológico de la benzodiazepina CNS 7056 de acción ultra corta y/o el fármaco opioide puede revertirse con otro fármaco, al que se hace referencia como un "agente de reversión".

Como fármaco de inversión para la benzodiazepina CNS 7056 de acción ultra corta, se usa un antagonista del receptor GABA, que es preferiblemente flumazenil.

Como fármaco de inversión para el fármaco opioide se usa un antagonista del receptor opioide, preferiblemente naloxona.

Ejemplo 1:

Los objetivos principales del análisis fueron ajustar los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos (especialmente los puntajes de la Evaluación de Alerta/Sedación Modificada del Observador (MOAA/S) a los datos obtenidos de los estudios CNS 7056-001 y CNS 7056-002 y uso los parámetros obtenidos para simular los resultados de diferentes regímenes de dosificación para predecir un régimen de dosis óptimo para el SNC 7056. El objetivo secundario fue explorar la interacción farmacodinámica entre el SNC 7056 y el fentanilo durante el Estudio CNS 7056-002.

Materiales y métodos

Estudio CNS 7056-001.

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron después de haber administrado CNS 7056 mediante infusión intravenosa durante un minuto a grupos de voluntarios sanos en las siguientes dosis: 0.01, 0.025, 0.05, 0.075, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25 y 0.3 mg/kg. Ambas muestras de sangre arterial (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20, 30, 45 minutos y 1, 2, 3, 4 horas después de la dosis) y venosas (2, 3, 4, 6, 8, 12 horas) contenían CNS 7056 y su metabolito, CNS 7054, se obtuvieron a partir de catéteres permanentes. Las concentraciones de CNS 7056 y CNS 7054 se midieron utilizando HPLC con detección espectrométrica de masas en tándem. Las mediciones de sedación (MOAA/S y las Puntajes del Índice Biespectral (BIS)) y la presión arterial sistólica y diastólica se realizaron a intervalos regulares.

Estudio CNS 7056-002.

En la segunda parte del estudio, todos los sujetos recibieron una dosis intravenosa de 50 mcg de fentanilo seguidos de otros 25 mcg si el alivio del dolor inicial era inadecuado. Tres cohortes de 15 pacientes recibieron dosis de carga de CNS 7056 a 0.04, 0.075 o 0.1 mg/kg con las dosis más altas administradas solo una vez que se evaluó la seguridad de las dosis más bajas. Hasta un máximo de dos dosis suplementarias, se administraron dosis de 0.04 mg/kg de CNS 7056, con una diferencia de no menos de dos minutos para obtener una sedación adecuada ($MOAA/S \leq 3$) para la inserción del colonoscopio. Se administraron dosis adicionales de 0.04 mg/kg de CNS 7056 durante el procedimiento, no antes de dos minutos después de la dosis previa, para mantener un nivel de MOAA/S de ≤ 4 durante 30 minutos; no se pudieron administrar más de siete dosis (la dosis inicial y las seis dosis complementarias) a ningún sujeto. La proporción de género en cada cohorte fue de 7: 8. Se midieron los niveles plasmáticos venosos de CNS 7056 a 1, 5, 10, 20 y 30 minutos y a 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis.

Análisis

Los modelos farmacocinéticos de tres y cuatro compartimentos con base fisiológica se ajustaron a los niveles plasmáticos venosos y arteriales de CNS 7056 a partir de los datos combinados obtenidos en los Estudios CNS 7056-001 y CNS 7056-002 utilizando el programa de modelado no lineal. NONMEM. La posible influencia del peso corporal, el sexo y la frecuencia cardíaca en los volúmenes y espacios libres se examinó mediante análisis de covariables. Los parámetros farmacocinéticos derivados de los modelos preferidos se utilizaron para simular las concentraciones arteriales del fármaco en los puntos temporales en los que se obtuvieron los datos farmacodinámicos, los puntajes de MOAA/S y las presiones sanguíneas y se ajustaron los modelos farmacodinámicos inhibidores sigmoidales a las observaciones a través de una "enlace" modelo, nuevamente usando NONMEM. En el conjunto de datos se identificaron varios aumentos repentinos, aparentemente aleatorios, en el puntaje MOAA/S de corta duración y se atribuyeron a estímulos externos como el dolor agudo del colonoscopia o el tratamiento por parte del personal de enfermería; estos fueron modelados por la introducción de una covariable que aumentó EC₅₀. Se añadió al modelo otra covariable, el "factor de alcance" que también incrementó la EC₅₀, para simular una sedación reducida durante el procedimiento de colonoscopia real causado por irritación general. Como no se obtuvieron concentraciones de fentanilo durante el Estudio CNS 7056-002, se utilizaron valores históricos de espacio libre y volúmenes de distribución para simular los niveles plasmáticos del opiáceo, de modo que pudieran desarrollarse modelos farmacodinámicos de hipotensión e interacción con el CNS 7056. El modelo de interacción de la sedación introdujo una covariable, estimada por el modelo, que convirtió los niveles de fentanilo en plasma simulados en concentraciones de CNS 7056 en el sitio de efecto.

Análisis farmacocinético poblacional

Se empleó un enfoque de población secuencial, primero estimando los parámetros farmacocinéticos para el SNC 7056 y luego usando estos resultados para obtener los parámetros farmacodinámicos correspondientes. Se aplicó un programa de modelado de efectos mixtos no lineales (NONMEM, versión 6) a los datos utilizando la estimación condicional de primer orden con el método de interacción (FOCE-I). Los modelos farmacocinéticos de base fisiológica se ajustaron a una combinación de niveles plasmáticos venosos y arteriales de CNS 7056 a partir de los conjuntos de datos CNS 7056-001 y CNS 7056-002 combinados (Figura 2), utilizando el subprograma ADVAN6, con tolerancia (TOL) fijado a cinco, para resolver las ecuaciones diferenciales. Todos los modelos contenían un compartimento central correspondiente al sistema venoso y otros tejidos altamente perfundidos, arteriales, pulmonares, periféricos y profundos. Se supuso que la depuración de CNS 7056 a CNS 7054 se producía desde los compartimentos central, pulmonar o periférico, o desde uno hepático (Figura 2). También se investigó una combinación de dos compartimentos de depuración. Se introdujo un compartimento adicional "más profundo", ya que los modelos con cuatro compartimentos han demostrado ser superiores a los de tres en el estudio CNS 7056-001. Como no se conocía la penetración de eritrocitos del SNC 7056, se estimó el gasto cardíaco de sangre/plasma durante el proceso de modelado.

Resultados

Análisis farmacocinético poblacional del SNC 7056

El modelado de los niveles plasmáticos arteriales de CNS 7056 en el Estudio CNS 7056-001 encontró que, aunque un modelo de tres compartimentos se ajustaba bien a los datos, el correspondiente modelo de cuatro compartimentos, con una depuración sistémica del compartimento central, dio un objetivo de considerablemente menor función. Además, cuando se suponía que la depuración había tenido lugar en el compartimento periférico, hubo una caída sustancial en la función objetivo.

Los modelos farmacocinéticos de base fisiológica más simples, por lo tanto, contenían tres compartimentos de volumen desconocido más compartimentos arteriales y pulmonares cuyos volúmenes (arterias = 0.65 kg/70 kg, pulmones = 1.0 kg/70 kg) se asumieron como proporcionales al peso corporal. La depuración sistémica y las dos separaciones entre tejidos también fueron desconocidos. Dado que no se conocía la penetración de eritrocitos del SNC 7056, el gasto cardíaco de sangre/plasma también tuvo que estimarse durante el proceso de modelado.

Este modelo se expandió a uno con cuatro compartimentos de volumen desconocido y el sitio de depuración permitió que fuera el compartimento hepático central, periférico, pulmonar o un compartimento adicional, cuyo volumen (1.5 kg/70 kg) y el flujo sanguíneo relativo (26% del gasto cardíaco) se asumieron como los de un sujeto estándar. Se incluyó variabilidad interindividual (IIV o Eta) para la depuración sistémica, volúmenes de distribución central, periférica y profunda en todos los modelos, junto con errores residuales proporcionales y aditivos. Una quinta etapa, en el volumen del cuarto compartimento, también se investigó con cada modelo.

De los modelos simples, de tres compartimentos, que con la limpieza del pulmón (Serie 128S) fue claramente el mejor. Entre los modelos de cuatro compartimentos con depuración dual, el Serie 144S con depuración tanto para el pulmón como para el hígado demostró ser el mejor en términos de función objetivo más baja. En la Tabla 1 se muestra una comparación de los parámetros de los mejores modelos farmacocinéticos basados en la fisiología.

Análisis covariable de la población del análisis farmacocinético de la población CNS 7056

El peso corporal no predice la depuración, los volúmenes ni el flujo sanguíneo

La variabilidad interindividual en el gasto cardíaco y un análisis limitado de covariables se realizó en base al modelo de tres equipos Serie 128S con una depuración pulmonar de CNS 7056. Cuando el peso corporal se consideró un factor predictivo de este (Serie 137S), volúmenes (Series 130S, 152S, 153S) o flujo de sangre (Serie 127S), la función objetivo se mantuvo esencialmente sin cambios; en este caso no se produjo minimización final (Tabla 2).

La ausencia de una influencia del peso corporal en la depuración del CNS 7056, demostrada por el cambio insignificante en la función objetivo cuando se introdujo la covariable (Serie 137S, Tabla 2), también se demostró representando el peso corporal contra los valores ajustados de la depuración pulmonar, utilizando los resultados de Serie 128S (Figura 3), la pendiente de la regresión lineal es igual a 0.1 con un R^2 de 0.0155.

Conclusión: como no se encontró una relación entre el peso corporal y la depuración sistémica (Figura 3), no hay ninguna ventaja en la dosificación en peso en términos de consistencia de la exposición al CNS 7056.

Análisis farmacodinámico de la población

Los modelos farmacodinámicos continuos se ajustaron a los datos de MOAA/S, aunque fueron categóricos, porque son más estables cuando existen varias categorías y porque los resultados se interpretan más fácilmente. Los modelos farmacodinámicos de inhibición sigmoidea simple se ajustaron mal a los datos de MOAA/S y se consideró necesario modificar el conjunto de datos para que los puntajes observados pudieran ajustarse con precisión. Dentro del conjunto de datos se identificaron "picos" de uno y dos minutos de aumento del puntaje de MOAA/S y se modelaron como aumentos en EC_{50} de aproximadamente el 30%. El resultado inesperado de que la eficacia de CNS 7056, expresada como la EC_{50} típica, fue la misma en el Estudio CNS 7056-001 (voluntarios sanos) y CNS 7056-002 (pacientes sometidos a una colonoscopia) se racionalizó al suponer que la sedación residual de la dosis operativa de fentanilo casi se anuló por irritación general durante todo el procedimiento. Un "factor de alcance", que generalmente causó un aumento del 10-12% en EC_{50} , se introdujo para explicar esto.

Análisis farmacodinámico MOAA/S del CNS 7056

Todos los datos de MOAA/S de los Estudios CNS 7056-001 y CNS 7056-002 se usaron para el modelado farmacodinámico de la sedación. Los niveles plasmáticos arteriales calculados a partir de los parámetros farmacocinéticos estimados previamente a partir del modelo CNS 7056 PBPK128S se vincularon a un modelo farmacodinámico de sedación con efecto sigmoide inhibitorio mediante un sitio de "efecto" hipotético y una constante de velocidad de retardo "ke0". E_{MIN} se ajustó a cero y E_{MAX} a cinco para los modelos básicos de MOAA/S e IIV se incluyó para los tres parámetros farmacodinámicos, EC_{50} , ke0 y coeficiente de Hill, γ . Dado que los modelos básicos se minimizaron con una matriz R singular, los archivos de control de todos los modelos MOAA/S posteriores se modificaron para incluir el comando MATRIX=S para que se pudiera realizar el paso de covarianza.

Los conjuntos de datos de los Estudios CNS 7056-001 y CNS 7056-002 se analizaron por separado y luego se combinaron (Tabla 3). Todos los parámetros se estimaron con buena precisión (promedio RSE%: 5.4 – 7.9%) y IIV de aproximadamente el 40% para los tres parámetros farmacodinámicos (Tabla 3). No hubo diferencias obvias entre los tres parámetros farmacodinámicos con EC_{50} y ke0 de los estudios individuales en un 10% (Tabla 3). El conjunto de datos combinado "MOAASALL01S" se utilizó para el modelo farmacodinámico posterior.

Análisis covariable del fentanilo como predictor de sensibilidad al CNS 7056

Aunque los parámetros farmacodinámicos de los modelos MOAA/S de los Estudios CNS 7056-001 y CNS 7056-002 fueron similares, se investigó el posible efecto del fentanilo, utilizado solo en el segundo estudio (Tabla 4). El primer modelo (MOAASALL05S) asumió que EC_{50} era diferente en presencia de fentanilo, pero el valor obtenido (0.338 mcg/ml) fue muy similar al de su ausencia (0.364 mcg/ml) y la disminución en la función objetivo en comparación con el modelo MOAASALL01S, que asumió que el valor típico de EC_{50} no se vio afectado por el fentanilo, fue insignificante ($\Delta OFV = -0.85$, Tabla 4). Cuando se tomó en cuenta la dosis real de fentanilo (0, 50 o 75 mcg) (modelo MOAASALL09S), la disminución en la función objetivo fue nuevamente mínima ($\Delta OFV = -1.73$, Tabla 4).

Análisis MOAA/S de Interacción de Fentanilo CNS 7056

El uso del análisis de covariables para examinar una posible interacción farmacodinámica entre fentanilo y CNS 7056 asume un efecto constante durante todo el período de observación. Sin embargo, el fentanilo se administró 5-10 minutos antes del CNS 7056 y, como su depuración es bastante rápida, es probable que las concentraciones hacia el final del procedimiento hayan sido relativamente bajas. De acuerdo con lo anterior, los datos históricos (Tabla 5) se utilizaron para simular los niveles plasmáticos apropiados de fentanilo y se asumió que estos se reflejaban como concentraciones equivalentes de CNS 7056 en el sitio de efecto a través de un parámetro de equivalencia. Los tiempos correctos de los últimos puntajes de MOAA/S se utilizaron en todos los modelos de la interacción Fentanilo CNS 7056.

Cuando se agregó un efecto de fentanilo al modelo básico, el factor de equivalencia fue muy pequeño y ligeramente negativo (-4.46) y no hubo ningún cambio significativo en la función objetivo (Ejecuciones FEN01AS y FEN03S, Tabla 6). Sin embargo, cuando se tuvo en cuenta el dolor asociado con la colonoscopia, hubo una disminución significativa en la

función objetivo (Ejecución FEN05S, $\Delta OFV = -67.6$, Tabla 6) y un factor de equivalencia de concentración positivo mayor de 21.5. Además, el efecto atribuido al colonoscopio en la reducción de la sedación (es decir, el aumento de EC_{50}) aumentó del 11.6% al 14.5% (Series FEN04S y FEN05S, Tabla 6). La asignación para la variabilidad interindividual en la interacción farmacodinámica redujo aún más la función objetivo en 35 (Series FEN06S, FEN05S), aunque la variabilidad interindividual fue grande en 162% y poco estimada (Tabla 6).

Como las depuraciones sistémicas de fentanilo y CNS 7056 son comparables a aproximadamente 60 l/h (Tabla 5), Las exposiciones sistémicas relativas son esencialmente proporcionales a la proporción de sus dosis respectivas. Por lo tanto, para dosis únicas típicas de CNS 7056 y fentanilo de 7 y 0.05 mg, respectivamente, la exposición sistémica sería de aproximadamente 0.12 y 0.00083 mcg.h/ml para los dos medicamentos. Por lo tanto, un factor de equivalencia de 20 elevaría la exposición aparente de fentanilo a 0.017 mcg.h/ml, 14% de la de CNS 7056.

Los efectos de los estímulos adicionales repentinos se introdujeron en el modelo de interacción con fentanilo con resultados similares (Tabla 7) a los del modelo más simple (Tabla 8, Tabla 9). Por lo tanto, los estímulos de uno y uno/dos minutos dieron lugar a reducciones en la función objetivo de 237 (Serie FEN07S) y 351 (Serie FEN08S), respectivamente, en comparación con 253 y 371 para el modelo más simple (Series MOAASALL21 y MOAASALL23, Tabla 8). La combinación de los efectos del colonoscopio y los estímulos adicionales en EC_{50} también redujo las funciones objetivo (Series FEN09S, FEN05S: $\Delta OFV = 363$, Tablas 6 y 7) de manera similar a los modelos más simples (Serie MOAASALL31 y MOAASALL18: $\Delta OFV = -352$, tabla 9).

La variabilidad entre sujetos tuvo el menor efecto cuando se aplicó a los estímulos adicionales (Serie FEN11S, $\Delta OFV = -21$, Tabla 10) y las reducciones en la función objetivo para el factor de concentración-equivalencia ($\Delta OFV = -63$, Serie FEN14S) y el parámetro de colonoscopia ($\Delta OFV = -73$, Serie FEN18S) fueron similares. Las combinaciones de estos dos produjeron el modelo preferido, Serie FEN19S con una función objetivo de 2053.7 en comparación con el mejor sin ningún efecto de fentanilo de 2152.8 (MOAASALL32S, Tabla 9, $\Delta OFV = -99.1$). Una comparación directa entre MOAASALL27S y Serie FEN11S ($OFV = 2169.0$) que tuvo variabilidad interindividual (IIV) en los mismos parámetros, demuestra una mejora en la función objetivo de 24.5 con el modelo de interacción. Al igual que con los modos más simples, el conjunto de datos se modificó y los puntajes cero se cambiaron a valores negativos. La correspondencia exacta de los puntajes observados y ajustados, después del redondeo a valores enteros, fue del 70% para el modelo final de interacción con fentanilo, con un 23% de los resultados que difieren en uno. El modelo se optimizó aún más de manera análoga al modelo más simple, como se indicó anteriormente, para maximizar la correspondencia de los puntajes cero observados y modelados (Tabla 11). En este caso, la diferencia entre las funciones objetivas de los modelos correspondientes fue 19 y 51, pero aumentó a 221 por la sustitución de IIV en la concentración-equivalencia y los factores de alcance para E_{MIN} (Tabla 12). El modelo de interacción asumió que las concentraciones de fentanilo en el sitio del efecto eran equivalentes a las del CNS 7056 después de la multiplicación por un factor de concentración-equivalencia determinado por el modelo. La media poblacional de este factor fue 28 (Tabla 13) y varió de 6 a 330 (Tabla 14). Teniendo en cuenta que las dosis de carga típicas de CNS 7056 fueron aproximadamente 100 veces las de fentanilo (dosis totales 3-4 veces más altas) y que las depuraciones de los dos compuestos son comparables, esto indica que el fentanilo podría contribuir en el orden de la cuarta parte de la sedación de las dosis de carga del SNC 7056 (dosis media = 5.5 mg) y del 5-10% del efecto global (dosis media total = 19.4 mg).

Análisis farmacodinámico utilizando el método de Monte Carlo.

Las simulaciones de Monte-Carlo se realizaron utilizando los parámetros farmacodinámicos de los modelos de interacción de fentanilo simple y CNS 7056 preferidos del puntaje de MOAA/S, variando la carga y las dosis complementarias e incluyendo una proporción similar de picos reducidos de puntaje MOAA/S. Se realizaron un total de 1000 simulaciones de Monte Carlo en un rango de regímenes de dosificación que probablemente sean apropiados para el CNS 7056 (Tabla 15), utilizando los parámetros farmacodinámicos de Serie MOAASALLMIN61S (Tabla 16). Las simulaciones generaron Puntajes MOAA/S fraccionarios que se redondearon al número entero más cercano, y los números negativos se consideran cero. Los resultados del modelo asumieron automáticamente que todos los pacientes fueron tratados de la misma manera que los de los Estudios CNS 7056-001 y CNS 7056-002 (es decir, sin fentanilino-colonosopia o fentanilo (50 mcg o 75 mcg 5-10 minutos antes de la CNS 7056) más colonoscopia). Se siguió el siguiente protocolo:

- Las dosis iniciales de CNS 7056 debían ser suficientes para proporcionar una sedación adecuada (puntaje MOAA/S de tres o menos) a la mayoría de los sujetos para que se pudiera insertar el colonoscopio.
- Se permitieron una o dos dosis complementaria si los puntajes de MOAA/S aún estaban por encima de tres. Si estos eran insuficientes, el tema se consideraba un abandono.
- Se permitieron dosis adicionales complementarias hasta un máximo de seis para mantener la sedación por debajo de un puntaje de cinco para una duración del procedimiento de 24 minutos desde la primera dosis de CNS 7056. Los sujetos cuyo puntaje de MOAA/S llegó a cinco dentro de los 24 minutos de la primera dosis se consideraron fracasos.
- Los puntajes de MOAA/S de cero se evitarían en la mayor cantidad posible de sujetos.

- El intervalo de tiempo mínimo entre dos dosis se estableció en dos minutos.

- Se simularon al azar estímulos adicionales a una tasa comparable (815/1000 sujetos) a los observados en los Estudios CNS 7056-001 y CNS 7056-002, aunque ningún sujeto tuvo más de cuatro picos de dolor.

Las simulaciones farmacodinámicas de Monte Carlo generaron 1000 curvas continuas de MOAA/S para cada régimen de dosificación y se convirtieron a puntajes de cero a cinco y, por lo tanto, a cuatro parámetros críticos que debían minimizarse (puntajes de porcentaje cero, abandonos, fracasos, es decir, sujetos que eran "scopable", pero cuya sedación no se mantuvo durante 24 minutos con un máximo de seis dosis complementaria) o maximizados (porcentaje "scopable" después de la dosis de carga de CNS 7056. El número promedio de dosis complementaria y, por lo tanto, la dosis total promedio también se calculó de CNS 7056.

El número de abandonos simulados dependía tanto de la carga fija como de las dosis complementarias fijas; por lo tanto, se esperaba una tasa del 5% después de los siguientes regímenes de dosificación: 9/2.5 mg, 8/3 mg, 7/3.5 mg, 6/4 mg y 5/4.5 mg (Figura 4). De manera similar, se predijo que los puntajes de 4% - 5% cero se asociarían con 9 12.5 mg, 8/3 mg y 7/3.5 mg regímenes. En las dosis de carga inferiores de 5 y 6 mg, los puntajes de cero solo se regían por el tamaño de las dosis complementarias, el 4% después de las dosis de 3.5 mg (Figura 4). La tasa de falla también dependía únicamente del tamaño de las recargas; Se predice que el 5% se encontrará en dosis de 3 mg (Figura 4). La fracción de sujetos simulados cuyo puntaje MOAA/S fue inferior a tres después de la dosis de carga de CNS 7056 (es decir, se consideró que se habían sometido a una colonoscopia) fue del 90%, 83%, 72%, 57% y 38% después de las dosis de 9 mg, 8 mg, 7 mg, 6 mg y 5 mg, respectivamente.

Se estudió el efecto de variar los intervalos de tiempo mínimos entre dosis de CNS 7056. Los intervalos de tiempo más largos que los dos minutos estándar reducirían la posibilidad de fracasos, ya que los pacientes se ponen alerta demasiado pronto porque el número máximo permitido de dosis complementaria se había tomado mucho antes del final del procedimiento. Por ejemplo, las simulaciones dieron una tasa de fracaso del 5% en un régimen de dosificación de 6/3 mg con un intervalo de tiempo de 2 minutos, pero solo el 0.2% con 4 minutos (Tabla 17). Sin embargo, intervalos de tiempo aún más largos aumentaron la tasa de falla (Tabla 17). Los intervalos de tiempo más largos también deberían reducir la posibilidad de una sobredosificación (y, por tanto, un aumento de la fracción de puntajes cero) después de un "aumento" de sedación reducida después de un estímulo adicional. Sin embargo, las simulaciones no indicaron que esto fuera probable y no hubo una reducción significativa en los puntajes de cero (Tabla 17). El peligro de que un paciente se vuelva completamente alerta durante el procedimiento probablemente superaría la reducción en la tasa de fracaso. Esta definición de falla presupone que el procedimiento durará 24 minutos completos; Es posible que estos sujetos no presenten fallas si la colonoscopia se realizó antes o si se empleara una dosis complementaria adicional.

Simulaciones farmacodinámicas basadas en el análisis de interacción CNS 7056-fentanilo

Las simulaciones basadas en el modelo de interacción CNS 7056-fentanilo dieron una proporción similar de abandonos al modelo más simple (por ejemplo, 42% frente a 44% con un régimen de dosificación de 6/4 mg, 50 mcg administrados cuatro minutos antes del CNS 7056, Tabla 18, Tabla 15), pero el número de puntajes cero fue mayor (9.95% versus 6.46% con el mismo régimen). La proporción de sujetos "scopable" después de la dosis de carga fue ligeramente mayor (604% en comparación con 567%). Sin embargo, la mayor diferencia fue en el número de fracasos, los sujetos que se sometieron al procedimiento pero que alcanzaron un puntaje de MOAA/S de cinco a los 24 minutos de la dosis de CNS 7056 a pesar de seis dosis complementarias (por ejemplo, 86% versus 13% con un régimen de dosificación de 6/4 mg). Todas estas diferencias pueden explicarse por la curva de concentración-respuesta más pronunciada del modelo de interacción (coeficientes típicos de Hill = 5.16 y 4.03, Tabla 19, Tabla 16).

El aumento de las dosis de fentanilo produjo un aumento dependiente de la dosis en la sedación máxima cuando se combinó con una dosis fija de CNS 7056, aproximadamente una unidad MOAA/S por 50 mcg de opioide (Figura 5). Duplicar una dosis de 50 mcg de fentanilo disminuyó la tasa de abandono en aproximadamente un 40% (por ejemplo, de 9.3% a 5.7% con un régimen de dosificación de 6/3 mg) pero aumentó el número de Puntajes de MOAA/S cero en aproximadamente un 40% (Figura 6, tabla 18). El mismo cambio en la dosis de fentanilo aumentó la fracción de sujetos "scopable" después de la dosis de carga del CNS 7056 en un 5-50% dependiendo de la dosis del CNS 7056 (Figura 6, Tabla 18), pero no influyó en la tasa de fracaso.

El efecto de la interacción CNS 7056-fentanilo no se vio fuertemente influenciado por el intervalo de tiempo entre la administración de los dos compuestos, intervalos de tiempo de 0 a 7 minutos que dieron resultados comparables en términos de sedación máxima y número de Puntajes cero, abandonos y fallos (figura 7, tabla 20). En general, el régimen de dosificación de 8/3 mg parecería ser óptimo, ya que las simulaciones indican una alta proporción de sujetos con posibilidades de examen después de la dosis de carga y los abandonos, las fallas y las Puntajes cero, todo del 5% o menos (Tabla 18, Tabla 21).

Resumen

➤ Un conjunto de datos que consiste en los niveles plasmáticos CNS 7056 predominantemente arteriales del Estudio CNS 7056-001 se ha combinado con uno compuesto por las concentraciones venosas del Estudio CNS 7056-002 para

que los niveles arteriales necesarios para los modelos farmacodinámicos de la población podrían ser simulados para el último estudio.

- 5 ➤ Se ajustaron a estos datos modelos farmacocinéticos de base fisiológica con tres o cuatro compartimentos de volumen desconocido más compartimentos pulmonares y arteriales, cuyos volúmenes se suponían proporcionales al peso corporal.
- 10 ➤ El modelado indicó que el pulmón era el órgano metabólico primario para el SNC 7056 y que el hígado posiblemente contribuya con tan solo el 10% de la depuración del fármaco. La relación de extracción pulmonar y el metabolismo de primer paso se estimaron en aproximadamente el 28%.
- 15 ➤ El peso corporal no fue un factor predictivo estadísticamente significativo de la depuración sistémica del SNC 7056 y, por lo tanto, la dosificación en unidades de mg/kg no ofrece ninguna ventaja en términos de la consistencia de la exposición al SNC 7056.
- 20 ➤ Se ajustaron modelos farmacodinámicos continuos de los puntajes de MOAA/S a los datos observados. El primer modelo, más simple, se ajustó directamente a los datos en bruto y cualquier efecto de las diferencias en los regímenes de dosificación de fentanilo se incorporó a los parámetros farmacodinámicos. El segundo modelo simuló las concentraciones de fentanilo, utilizando los mismos parámetros farmacocinéticos históricos para todos los sujetos, y pudo estimar la interacción farmacodinámica entre el SNC 7056 y el fentanilo. Una dosis de 50 mcg de fentanilo típicamente contribuyó alrededor del 5 -10% del efecto sedante de una dosis total de 20 mg de CNS 7056, integrada en todo el procedimiento. El efecto agudo fue mayor, una dosis de 50 mcg fue responsable de una caída máxima adicional en el puntaje de MOAA/S de aproximadamente una unidad cuando se combinó con CNS 7056.
- 25 ➤ Ambos modelos se refinaron mediante la introducción de un "factor de alcance", que aumentó la EC_{50} , y describió la reducción en la sedación que resulta de la presencia de una colonoscopia y un "factor de dolor", que también aumentó EC_{50} , y correspondió a los "picos" repentinos del aumento del puntaje MOAA/S.
- 30 ➤ A pesar de las grandes mejoras en la calidad de los modelos con estas modificaciones, demostradas por reducciones en la función objetiva de varios cientos, los puntajes de MOAA/S cero observadas todavía no se ajustaron adecuadamente. Este defecto se resolvió modificando los puntajes de cero en el conjunto de datos a valores negativos (-1.25 o -1.3). La correspondencia exacta de los puntajes observados y ajustados fue del 70% para el modelo final de interacción con fentanilo, con un 23% de los resultados que difieren en uno.
- 35 ➤ El modelo de interacción CNS 7056-fentanilo se ajustó a los datos observados significativamente mejor que el modelo más simple ($\Delta OFV \sim -30$). Sin embargo, su principal ventaja se debió a su capacidad para incluir la variabilidad interindividual tanto en el alcance altamente variable como en los factores de equivalencia de concentración ($\Delta OFV \sim -200$).
- 40 ➤ Las simulaciones de Monte Carlo de una amplia gama de regímenes de dosificación sugirieron que una dosis de carga de 8 mg de CNS 7056 más 100 mcg de fentanilo, seguida de 3 mg de dosis complementaria a intervalos de no menos de 2 minutos, sería óptima en términos de minimizando los abandonos, los puntajes de MOAA/S de cero y los fracasos (sujetos cuya sedación no se mantuvo satisfactoriamente durante 24 minutos con 6 recargas) y maximizar el número adecuado para la inserción del colonoscopio después de la dosis de carga de CNS 7056.
- 45 ➤ No fue grande, el intervalo de tiempo entre la dosis de fentanilo y CNS 7056 hizo poca diferencia en las simulaciones, lo que indicaba que la dosis de carga de CNS 7056 podía administrarse en cualquier momento entre la de fentanilo y 6 a 7 minutos más tarde.

50 Ejemplo 2: Estudio de fase IIb de remimaozalm vs. midazolam en el uso de dosis fijas combinadas

Diseño del estudio

55 El ensayo de Fase IIb fue un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos que examinó tres regímenes de dosis de Remimazolam (CNS 7056) en comparación con Midazolam en 160 pacientes que se sometieron a una colonoscopia. Los pacientes recibieron una de las tres dosis iniciales diferentes de Remimazolam o Midazolam seguidas de "recargas" (es decir, dosis múltiples) según sea necesario para mantener un nivel de sedación adecuado para someterse a un procedimiento de colonoscopia estándar.

60 El estudio, realizado en múltiples sitios en los EE. UU., se diseñó para evaluar la seguridad de Remimazolam y el éxito de la sedación, el tiempo para alcanzar la máxima sedación y el tiempo de recuperación y descarga completa, en comparación con el agente estándar de oro, Midazolam. Además, basándose en los resultados de los estudios de Fase Ib y IIa concluidos con éxito, este estudio fue diseñado para refinar aún más el régimen de dosis óptimo antes de pasar a la Fase III.

65 Los siguientes datos se basan únicamente en el análisis ITT (intención de tratar):

Los pacientes recibieron una de las siguientes dosis de Midazolam o Remimazolam:

- Midazolam – 2.5 mg con 1.0 mg de dosis complementarias (40 pacientes)
- Remimazolam - 8.0 mg con 3.0 mg de dosis complementarias (40 pacientes)
- Remimazolam - 7.0 mg con 2.0 mg de dosis complementarias (40 pacientes)
- Remimazolam - 5.0 mg con 3.0 mg de dosis complementarias (40 pacientes)

La dosis de Midazolam fue Seleccionado como representativo de la dosis marcada. Las dosis de Remimazolam se seleccionaron en función de los hallazgos de los tres ensayos clínicos anteriores según lo predicho por el análisis completo de PK/PD (ver Ejemplo 1).

Resultados

El éxito del procedimiento fue un criterio de valoración compuesto que consiste en una sedación suficiente para iniciar y completar el procedimiento, sin ventilación mecánica o manual y sin sedación de rescate. La tasa de éxito (ITT) con Midazolam fue del 75%. La tasa de éxito con Remimazolam fue del 97.5% en el régimen de dosis más baja, del 95% en el medio y del 92.5% en el régimen de dosis más alta. Una recuperación rápida para estar completamente alerta (13.3 minutos en el nivel más bajo, 11.3 minutos en el medio y 13.6 minutos en el régimen de dosis más alto) y poco tiempo para el alta (13.5 minutos en el nivel más bajo, 14 minutos en el centro y 16.8 minutos en el nivel más alto del régimen de dosis) se observaron en todos los grupos tratados con Remimazolam.

El tiempo para estar completamente alerta fue más corto en los grupos de Remimazolam cuando se comparó con Midazolam. La interpretación actual de PAION es que los tiempos de despertar relativamente cortos de Midazolam son atribuibles al hecho de que el 25% de los pacientes con midazolam no respondieron al tratamiento y, por lo tanto, recibieron Propofol como medicamento de rescate bastante pronto, lo que se conoce como un compuesto de acción muy breve. Por lo tanto, no recibieron "midazolam suficiente" para permitir la acumulación y dar como resultado un mayor tiempo de compensación.

Este es el primer ensayo clínico con el régimen de dosis optimizado que muestra mejoras clínicamente relevantes de Remimazolam sobre Midazolam.

En general, el estudio mostró que es posible lograr mejores resultados con Remimazolam en comparación con el estándar de oro Midazolam. El perfil de seguridad observado en este ensayo confirmó la buena tolerabilidad que también se muestra en todos los estudios previos y según lo anticipado para una benzodiazepina. No se observaron hallazgos inusuales y ningún paciente requirió ventilación manual o mecánica.

En general, hubo buena estabilidad cardiovascular y respiratoria con el tratamiento con Remimazolam. En comparación con el estudio anterior de la Fase Ib, la tasa de AESI (eventos adversos de interés especial) fue sustancialmente menor debido a la dosis revisada y al diseño del estudio de acuerdo con la invención (10 AESI relacionados en 160 sujetos en el estudio de la Fase IIb en comparación con 37 en 45 sujetos en el estudio de Fase Ib).

Abreviaturas

AUC	Área por debajo de la curva de concentración plasmática/tiempo
BIS	Índice biespectral
CI	Depuración
Cl _{hep}	Depuración hepática
Cl _{pul}	Depuración Pulmonar
Cl _{sys}	Depuración sistémica
CRF	Forma de informe de caso
ΔOFV	Cambio en Valor de función objetivo
EC ₅₀	Concentración que conduce a la mitad del efecto farmacodinámico máximo
E _{MAX}	Efecto farmacodinámico máximo
E _{MIN}	Efecto farmacodinámico mínimo
ETA (η)	Parámetro NONMEM para variabilidad interindividual
γ(Gamma)	Coefficiente de Hill - Exponente para concentraciones y EC ₅₀ en la ecuación farmacodinámica
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
UCI	Unidad de cuidados intensivos
IIV	Variabilidad interindividual
ke ₀	Tasa de demora constante entre el plasma y el sitio de efecto
Mm HG	Milímetros de mercurio
MOAA/S	Evaluación de alerta y sedación del observador modificado

	MRT	Tiempo medio de residencia
	OFV	Valor de Función Objetivo
	RSE%	Porcentaje de error estándar relativo
5	Q (Q2, Q3, Q4)	Separación entre tejidos
	D.E.	Desviación estándar
	THETA	Parámetro NONMEM
	V1	Volumen central de distribución
	V2 (V3, V4)	Volumen periférico de distribución
10	V _{ss}	Volumen de distribución en estado estacionario
	Lista de tablas	
15	Tabla 1: Resumen de algunos análisis farmacocinéticos poblacionales con base fisiológica de CNS 7056 (Estudios CNS 7056-001 y CNS 7056-002)	
	Tabla 2: Análisis de covariables del análisis farmacocinético de tres compartimentos de CNS 7056 (Serie 128S)	
20	Tabla 3: Comparación de los modelos de análisis farmacodinámicos MOAA/S CNS 7056-001, CNS 7056-002 y los conjuntos de datos combinados	
	Tabla 4: Análisis covariable del efecto del fentanilo en EC ₅₀ de CNS 7056 en el análisis farmacodinámico MOAA/S.	
	Tabla 5: parámetros farmacocinéticos históricos utilizados para simulaciones de niveles plasmáticos de fentanilo.	
25	Tabla 6: Interacciones farmacodinámicas entre fentanilo y CNS 7056 en los análisis de MOAA/S (1).	
	Tabla 7: Interacciones farmacodinámicas entre fentanilo y CNS 7056 en los análisis de MOAA/S (2)	
30	Tabla 8: Efecto del período de colonoscopia o estímulos adicionales de corta duración en EC ₅₀ de CNS 7056 en el análisis farmacodinámico de MOAA/S (1).	
	Tabla 9: Efecto del período de colonoscopia y estímulos adicionales de corta duración en EC ₅₀ de CNS 7056 en el análisis farmacodinámico de MOAA/S (2)	
35	Tabla 10: Interacciones farmacodinámicas entre fentanilo y CNS 7056 en el análisis de MOAA/S (3)	
	Tabla 11: Comparación de los análisis farmacodinámicos de interacción con CNS 7056 fentanilo en los que se modificaron los puntajes observados "Cero" y "Cinco" de MOAA/S	
40	Tabla 12: Comparación de los tres análisis de MOAA/S basados en los mismos datos sin procesar (los puntajes de cero se cambiaron a - 1.30)	
45	Tabla 13: Comparación de Análisis farmacodinámicos de MOAA/S de interacciones CNS 7056 Fentanilo basados en tres modelos farmacocinéticos	
	Tabla 14: Estadísticas descriptivas de los parámetros calculados post-Hoc del análisis farmacodinámico de MOAA/S de interacción con fentanilo final para CNS 7056 (CNS 7056 FEN26S)	
50	Tabla 15: Resumen de los análisis de Monte Carlo de diversos regímenes de dosificación del CNS 7056 (basado en el modelo MOAASALLMIN61S).	
	Tabla 16: Resumen de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para CNS 7056 para análisis de Monte Carlo (CNS 7056PBPK128S, MOAASALLMIN61S)	
55	Tabla 17: Resumen de los análisis de Monte Carlo de dos regímenes de dosificación del CNS 7056 con intervalos de tiempo mínimos variables entre dosis complementaria (según el modelo MOAASALLMIN61S)	
60	Tabla 18: Resumen de los análisis de Monte Carlo de diversos regímenes de dosificación de CNS 7056 y fentanilo (basado en el modelo de interacción con fentanilo CNS 7056FEN26S)	
	Tabla 19: Resumen de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para CNS 7056 para análisis de Monte Carlo (CNS 7056PBPK128S, CNS 7056 FEN26S)	
65	Tabla 20: Resumen de los análisis de Monte Carlo de varios intervalos de tiempo de dosificación de CNS 7056-Fentanilo (basado en el modelo de interacción con fentanilo CNS 7056FEN26S)	

- Tabla 21: Resumen de los análisis de Monte Carlo de tres regímenes de dosificación CNS 7056 (basado en el modelo de interacción con fentanilo CNS7056FEN26S)
- 5 Tabla 22: Estudio clínico (ejemplo 2): tasa de respuesta superior para Remimazolam (criterio de valoración principal compuesto: MOAA/S ≤ 4 en 3 mediciones consecutivas Y finalización del procedimiento de colonoscopia Y no es necesario un sedante o ventilación alternativos)
- Tabla 23: Estudio clínico (ejemplo 2): Comparación de las tasas de éxito en la colonoscopia (ITT)
- 10 Tabla 24: Estudio clínico (ejemplo 2): menor tiempo hasta el inicio del procedimiento y bajo número de dosis complementarias
- Tabla 25: Estudio clínico (ejemplo 2): poco tiempo para estar completamente alerta
- 15 Tabla 26: Estudio clínico (ejemplo 2): poco tiempo para estar listo para el alta
- Lista de figuras
- 20 Figura 1: Dosis y tasas de éxito en los estudios CNS 7056-002 y CNS 7056-003. El éxito fue una combinación de MOAA/S ≤ 4 en tres mediciones consecutivas y la finalización del procedimiento (incluida la sedación de 30 minutos) y ningún requisito para una sedación o ventilación alternativa.
- Figura 2: Representación esquemática de análisis compartimentales de base fisiológica del CNS 7056.
- 25 Figura 3: Gráfico de peso corporal contra la depuración sistémica (pulmonar) del SNC 7056 después de la administración intravenosa en varias dosis (Modelo CNS 7056PBPK128S).
- Figura 4: Comparación de la proporción simulada de Monte Carlo de abandonos, fracasos y cero puntajes de MOAA/S después de la administración intravenosa de CNS 7056 a 1000 sujetos (según el modelo MOAASALLMIN61S).
- 30 Figura 5: Curvas simuladas de MOAA/S para un sujeto típico después de seguir varias dosis de fentanilo, 4 minutos más tarde, por 7 mg de CNS 7056 (basado en el modelo MOAASALLFEN26S).
- Figura 6: Comparación de proporciones simuladas de abandono de Monte Carlo, puntajes de MOAA/S cero y sujetos "Scopable" después de varias combinaciones de dosificación de fentanilo y CNS 7056 (dosis complementaria máxima mantenidas en 3 mg) a 1000 sujetos (basado en Análisis de interacción de CNS 7056 fentanilo FEN26).
- 35 Figura 7: Curvas de MOAA/S simuladas para un sujeto típico después de una dosis de 100 mcg de fentanilo seguida de 8 mg de CNS 7056 después de varios intervalos (según el modelo MOAASALLFEN26S).

Tabla 1

Número de Serie	128S	135S	142S	144S
Número de individuos/depuración de registros	99/1426	99/1426	99/1426	99/1426
Número de órgano de compartimientos	Pulmón 3	Pulmón 4	Pulmón/ Central 3	Pulmón/ Hígado 4
Resumen de Theta y RSE% ^a				
Flujo de Sangre/Plasma cardiaco (l/h)	173 (3.37)	174 (3.59)	177 (3.54)	175 (2.68)
Depuración pulmonar (l/h)	49.1 (2.02)	48.7 (2.00)	44.5 (6.11)	45.0 (4.24)
Volumen Central (l)	1.71 (15.2)	1.24 (19.3)	1.93 (15.8)	0.834 (15.8)
Depuración Inter-Tejido (4) (l/h)	74.6 (3.29)	68.5 (5.45)	72.4 (3.61)	46.2 (7.27)
Depuración Inter-Tejido (5) (l/h)	25.7 (6.18)	42 (5.57)	25.3 (6.16)	40 (5.12)
Volumen Periférico (4) (l)	13.5 (9.18)	8.14 (12.8)	13.4 (9.32)	6.47 (13.5)
Volumen profundo (5) (l)	23.4 (4.57)	23.8 (4.78)	23.1 (4.58)	22.7 (5.28)
Depuración Inter-Tejido (6) (l/h)		3.12 (13.2)		3.07 (15.1)
Volumen profundo (6) (l)		12 (20.4)		10.9 (16.7)
Depuración Extra-pulmonar (l/h)			8.53 (52.4)	6.15 (49.7)
Theta RSE% promedio	6.27	9.71	12.70	13.56
Resumen de Eta y RSE% ^a				
Depuración Pulmonar (%)	14.35 (6.07)	14.42 (6.13)	17.12 (8.97)	16.22 (7.32)
Volumen Central (%)	146.9 (52.9)	190.2 (66.8)	143.6 (52.2)	368.5 (105.)
Volumen Periférico (%)	50.10 (18.0)	71.40 (25.4)	50.48 (18.2)	90.06 (30.2)
Volumen Profundo (%)	22.55 (9.94)	23.44 (10.3)	22.59 (10.0)	24.10 (10.9)
Eta (%) promedio	58.48	74.87	58.47	124.75
Eta RSE% promedio	21.75	27.18	22.39	38.58
Error (%)Proporcional	21.81 (3.43)	21.03 (3.24)	21.74 (3.40)	20.98 (3.17)
Error Aditivo (±) (µg/ml)	0.122 (61.8)	0.111 (60.2)	0.123 61.5	9.949 (66.5)
Función Objetiva				
Función Objetiva – valor inicial	8465.96	8355.34	8463.65	8338.55
		-110.62	-2.31	-127.40
Número de Evaluaciones (Tiempo tomado)	451 (0:4:4)	391 (0:4:13)	654 (0:5: 26)	869 (0:17:57)
Número de Figuras significativas	6.80	6.50	4.70	6.30
Mensajes de Error	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Relación Máxima de valores propios	65.99	18.08	94.42	130514.70
a Error estándar relativo (RSE%)				

Nota: Los volúmenes y espacios compartimentales se numeran de la siguiente manera: (1) = central, (2) = pulmonar, (3) = arterial, (4) = periférico, (5) = profundo, (6) = más profundo, (7) = hepático.

Tabla 2

Serie	Covariable/Parámetro	Factor/Exponente (θ_2) ^{ab}	Función Objetivo (OFV)	Δ OFV
128S			8465.96	---
126S	η/Q	---	8465.96	0.00
127S	Peso/Q	0.05	8465.92	-0.04
130S	Peso/V1	2.98	8466.48	0.53
137S	Peso/CL	0.129	8464.20	-1.76
150S	Sexo/V1	-0.287	8483.68	17.72
152S	Peso/V4	0.964	8462.22	-3.74
153S	Peso/V5	0.206	8465.29	-0.67
154S	HR/V1 ^c	2.44	8447.20	-18.76
155S	HR/Q ^c	-0.424	8452.71	-13.25
156S	Edad/V1	-0.47	8464.43	-1.53
157S	HR2/V1 ^c	2.64	8451.65	-14.31
158S	HR6/V1 ^c	2.53	8463.11	-2.84
159S	HR/QV1 ^c	-0.225/2.01	8445.74	-20.22

a Covariable Categórica - $\text{Parámetro} = \theta_1 \times (1 - \text{Categoría} \times \theta_2)$ ($\text{Categoría} = 1$ en machos y 0 en hembras) b Covariables Continuas - $\text{Parámetro} = \theta_1 \times (\text{Valor covariable}/\text{Estándar})^{\theta_2}$ (Peso corporal estándar = 70 kg, Mediana de edad = 37 y, Mediana de frecuencia cardiaca = 64, 76, 72 bpm. para predosis, 2 minutos y 6 minutos, respectivamente) c HR, HR2 y HR6 representan frecuencias cardíacas tomadas previamente a las dosis y 2 y 6 minutos posteriormente a las dosis, respectivamente

Tabla 3

Archivo de Resumen	MOAAS001P01S	MOAAS002P01S	MOAASALL01S
Número de Individuos/ Registros	54/1241	45/1523	99/2764
Resumen de Theta y (RSE%)			
EC ₅₀ (µg/ml)	0.369 (7.91)	0.332 (5.18)	0.349 (4.35)
Coeficiente de Hill (γ)	3.16 (8.82)	4.64 (8.81)	3.92 (6.76)
E _{MIN}	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)
E _{MAX}	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)
ke0 (h ⁻¹)	14.3 (6.97)	15.0 (6.73)	14.8 (5.08)
Theta RSE% promedio	7.91	6.91	5.399
Resumen de Eta y (RSE%)			
EC ₅₀ (%)	49.98 (26.3)	27.92 (15.3)	36.02 (15.9)
Coeficiente de Hill (γ) (%)	44.94 (23.9)	38.31 (22.3)	54.49 (23.9)
ke0 (%)	37.41 (22.7)	34.91 (21.7)	35.23 (18.3)
Eta promedio	44.11	33.72	41.91
Eta RSE% promedio	24.36	19.82	19.41
Error Aditivo (±)	0.408 (11.8)	1.140 (15.5)	0.887 (9.26)
Función Objetiva	-655.81	2197.06	2641.12
Número de Evaluaciones (Tiempo Tomado)	216 (0:0:11)	165 (0:0:15)	197 (0:0:26)
Número de Figuras Significativas	4.20	5.00	4.2
Relación Máxima de valores propios	4.71	6.24	3.608

Tabla 4

Archivo de resumen	MOAASALL01S	MOAASALL05S	MOAASALL09S
Número de Individuos/ Registros	99/2764	99/2764	99 /2764
Resumen de Theta y RSE%			
EC ₅₀ (µg/ml)	0.349 (4.35)	0.364 (5.35)	0.38 (7.68)
Coeficiente de Hill (γ)	3.92 (6.76)	3.9 (7.10)	3.93 (6.81)
E _{MIN}	0.0 (—)	0.0 (—)	0.0 (—)
E _{MAX}	5.0 (—)	5.0 (—)	5.0 (—)
ke0 (h ⁻¹)	14.8 (5.08)	14.8 (5.10)	14.9 (5.08)
EC ₅₀ con Fentanilo		0.338 (7.36)	
Efecto de Fentanilo en EC ₅₀ (θ2)			-0.10 (89.4) ^a
THETA RSE% Promedio	5.399	6.232	26.741
Resumen de Eta y RSE%			
EC ₅₀ (%)	36.02 (15.9)	35.70 (15.8)	35.54 (15.7)
Coeficiente de Hill (γ) (%)	54.49 (23.9)	54.72 (24.0)	54.72 (24.0)
ke0 (%)	35.23 (18.3)	35.07 (18.5)	35.07 (18.5)
Eta promedio (%)	41.91	41.84	41.78
Eta RSE% promedio	19.41	19.47	19.44
Error Aditivo	0.887 (9.26)	0.887 (9.30)	0.887 (9.28)
Función Objetiva	2641.12	2640.27	2639.39
Función Objetiva - Valor inicial		-0.85	-1.73
Número de Evaluaciones (Tiempo Tomado)	197 (0:0:26)	238 (0:0:22)	229 (0:0:23)
Número de Figuras Significativas	4.2	5.6	4.9
Relación Máxima de valores propios	3.608	4.030	7.290
a EC ₅₀ = θ1 x (Dosis Escalada) ^{θ2} , donde “dosis escalada” = 1 para nada de fentanilo, 2 para 50 µg y 3 para 75 µg.			

Tabla 5

Parámetro	Valor
Depuración Sistémica	62.4 L/h
Depuración Inter-Tejido	65.4 L/h
Volumen Central de Distribución	11.9 L
Volumen Periférico de Distribución	513 L

Tabla 6

5

Archivo de resumen Número de Individuos/ Registros	CNS7056 FEN01AS 99/2764	CNS7056 FEN03S 99/2764	CNS7056 FEN04S 99/2764	CNS7056 FEN05S 99/2764	CNS7056 FEN06S 99/2764
Resumen de Theta y RSE% EC ₅₀ (µg/ml) Coeficiente de Hill (γ) E _{MIN} E _{MAX} ke0 (h ⁻¹) Conc.-EQ. Efecto de Alcance en EC ₅₀ THETA RSE% Promedio	0.349 (4.38) 3.9 (6.87) 0.0 (---) 5.0 (---) 14.8 (5.08) --- 5.45	0.348 (---) 3.88 (---) 0.0 (---) 5.0 (---) 15 (---) -4.46 (---) ---	0.342 (4.44) 4.08 (7.15) 0.0 (---) 5.0 (---) 15.1 (4.78) 0.00 (---) 5.59	0.346 (4.30) 4.24 (7.52) 0.0 (---) 5.0 (---) 14.4 (4.57) 21.5 (16.6) 7.66	0.348 (4.39) 4.4 (5.97) 0.0 (---) 5.0 (---) 13.9 (4.70) 23.7 (30.7) 10.14
Resumen de Eta y RSE% EC ₅₀ (%) Coeficiente de Hill (γ) (%) ke0 (%) Conc.-EQ. Eta promedio Eta RSE% promedio Error Aditivo (±)	36.33 (16.0) 55.55 (24.3) 35.07 (18.2) 42.32 19.54 0.886 (9.26)	36.48 (---) 55.43 (---) 35.07 (---) 42.33 --- 0.886 (---)	36.48 (16.0) 58.80 (25.1) 32.36 (16.7) 42.55 19.32 0.872 (9.20)	35.54 (15.8) 60.39 (25.4) 31.39 (16.5) 42.45 19.26 0.869 (9.30)	35.54 (16.0) 61.52 (25.5) 32.12 (16.8) 162.2 (82.6) 72.86 35.29 0.854 (9.50)
Función Objetiva Función Objetiva - Valor inicial Número de Evaluaciones (Tiempo Tomado) Número de Figuras Significativas Mensajes de error Relación Máxima de valores propios	2637.82 189 (0:0:36) 4.50 Ninguno 3.59	2637.10 245 (0:0:51) 7.60 134 (Redondeo de Error) 1.00	2570.26 337 (0:1:12) 6.50 Ninguno 3.62	2554.00 350 (0:1:17) 5.30 Ninguno 4.47	2518.82 254 (0:1:11) 6.00 Ninguno 4.67

Tabla 7

Archivo de resumen Número de Individuos/ Registros Duración de Estímulos	CNS7056 FEN01AS 99/2764	CNS7056 FEN07S 99/2764 1 min	CNS7056 FEN08S 99/2764 1/2 min	CNS7056 FEN09S 99/2764 1/2 min	CNS7056 FEN12S 99/2764 1/2 min	CNS7056 FEN13S 99/2764 1/2 min
Resumen de Theta y RSE%						
EC ₅₀ (µg/ml)	0.349 (4.38)	0.336 (4.28)	0.328 (4.48)	0.331 (4.16)	0.323 (4.42)	0.321 (4.33)
Coeficiente de Hill (γ)	3.9 (6.87)	4 (2.6)	3.96 (6.18)	4.43 (6.41)	4.11 (6.54)	4.18 (7.03)
EMIN	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)
EMAX	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)
ke0 (h ⁻¹)	14.8 (5.08)	14.2 (4.66)	13.7 (4.30)	12.8 (4.02)	14.1 (4.19)	13.9 (4.51)
Efecto de Estímulos en EC ₅₀		1.24 (1.11)	1.27 (0.85)	1.23 (0.89)	1.25 (0.82)	1.29 (2.43)
Conc.-EQ.				41.3 (7.21)		
Efecto de Alcance en EC ₅₀				0.155 (4.74)	0.115 (5.41)	0.105 (6.2)
THETA RSE% Promedio	5.45	3.17	3.96	4.58	4.28	4.90
Resumen de Eta y RSE%						
EC ₅₀ (%)	36.17 (16.0)	35.86 (15.7)	35.70 (15.8)	34.42 (15.9)	36.17 (16.3)	35.07 (16.1)
Coeficiente de Hill (γ) (%)	55.67 (24.3)	51.09 (22.1)	47.95 (20.9)	52.20 (22.7)	49.35 (21.9)	54.25 (23.7)
ke0 (%)	35.07 (18.2)	32.43 (16.8)	31.51 (16.1)	28.25 (15.0)	29.25 (15.2)	30.47 (15.9)
Efecto de Estímulos en EC ₅₀						10.70 (8.05)
Eta promedio	42.31	39.80	38.39	38.29	38.26	32.63
Eta RSE% promedio	19.55	18.24	17.63	17.92	17.86	15.94
Error Aditivo (±)	0.886 (9.26)	0.849 (9.28)	0.832 (9.38)	0.814 (9.11)	0.822 (9.26)	0.808 (9.14)
Función Objetiva	2637.23	2400.01	2285.97	2189.77	2231.79	2200.91
Función Objetiva - Valor inicial		-237.22	-351.26	-447.46	-405.44	-436.32
Número de Evaluaciones (Tiempo Tomado)	191 (0:0:38)	241 (0:1:4)	214 (0:0:53)	273 (0:0:58)	211 (0:0:48)	263 (0:1:9)
Número de Figuras Significativas	4.80	7.50	7.40	7.30	6.60	6.40
Relación Máxima de valores propios	3.58	3.64	3.76	4.68	3.71	5.52

Tabla 8

Archivo de resumen	MOAASALL01S 99/2764	MOAASALL18S 99/2764	MOAASALL21S 99/2764	MOAASALL22S 99/2764	MOAASALL23S 99/2764	MOAASALL33S 99/2764
Número de Individuos/ Registros			1 min	1 min	1/2 min	
Duración de estímulos adicionales						
Resumen de Theta y RSE%						
EC ₅₀ (µg/ml)	0.349 (4.35)	0.342 (4.38)	0.336 (4.34)	0.336 (4.31)	0.329 (4.34)	0.342 (4.41)
Coeficiente de Hill (γ)	3.92 (6.76)	4.1 (7.04)	4.02 (6.54)	3.98 (6.50)	3.92 (6.09)	4.21 (7.22)
EMIN	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)
EMAX	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)
ke0 (h ⁻¹)	14.8 (5.08)	15.1 (4.77)	14.2 (4.65)	14.4 (4.86)	14 (4.63)	15 (4.64)
Efecto de Alcance en EC ₅₀		0.116 (5.95)				0.098 (19.8)
Efecto de Estímulos en EC ₅₀			1.25 (1.17)	0.574 (1.21) ^a	0.589 (1.03) ^a	
Theta RSE% promedio	5.40	5.54	4.18	4.23	4.03	9.02
Resumen de Eta y RSE%						
EC ₅₀ (%)	36.02 (15.9)	36.17 (15.9)	35.54 (16.0)	35.86 (16.2)	35.86 (16.4)	36.48 (16.0)
Coeficiente de Hill (γ) (%)	54.49 (23.9)	57.77 (24.8)	50.35 (22.3)	51.71 (22.7)	48.59 (21.4)	59.37 (25.3)
ke0 (%)	35.23 (18.3)	32.43 (16.8)	32.43 (17.0)	33.27 (16.9)	31.98 (16.2)	31.53 (16.4)
Efecto de Alcance en EC ₅₀ (%)						114.7 (68.5)
Eta promedio (%)	41.91	42.13	39.44	40.28	38.81	60.53
Eta RSE% promedio	19.41	19.20	18.50	18.63	18.06	31.59
Error Aditivo (±)	0.887 (9.26)	0.874 9.20	0.847 (9.29)	0.845 (9.31)	0.830 (9.29)	0.857 (9.31)
Función Objetiva	2641.12	2573.85	2387.30	2379.23	2269.70	2530.09
Función Objetiva - Valor inicial		-67.27	-253.82	-261.90	-371.43	-111.03
Número de Evaluaciones (Tiempo Tomado)	197 (0:0:26)	247 (0:0:29)	248 (0:0:27)	259 (0:0:29)	249 (0:0:29)	316 (0:0:46)
Número de Figuras Significativas	4.20	4.50	4.20	5.00	4.40	4.60
Relación Máxima de valores propios	3.61	3.62	4.78	3.98	3.42	3.72
^a Tamaño del pico tomado en cuenta						

Tabla 9

Archivo de resumen	MOAASALL25S 99/2764	MOAASALL26S 99/2764	MOAASALL27S 99/2764	MOAASALL29S 99/2764	MOAASALL31S 99/2764	MOAASALL32S 99/2764
Número de Individuos/Registros	1 min	1/2 min	1/2 min	1/2 min	1/2 min	1/2 min
Duración de estímulos adicionales (min.)						
Resumen de Theta y RSE%						
EC ₅₀ (µg/ml)	0.332 (4.30)	0.325 (4.36)	0.322 (4.28)	0.323 (4.45)	0.323 (4.42)	0.323 (4.48)
Coeficiente de Hill (γ)	4.12 (6.79)	4.04 (6.31)	4.2 (6.88)	4.05 (6.41)	4.14 (6.30)	4.29 (6.57)
EMIN	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)
EMAX	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)
ke0 (h ⁻¹)	14.7 (4.54)	14.2 (4.48)	13.9 (4.55)	14.2 (4.59)	14.1 (4.22)	14.1 (4.13)
Efecto de alcance en EC ₅₀	0.103 (6.08)	0.088 (7.09)	0.102 (6.38)	0.098 (6.84)	0.109 (5.72)	0.089 (24.5)
Efecto de estímulos en EC ₅₀	0.564 (1.08) ^a	0.58 (0.95) ^a	1.29 (2.34)	0.589 (2.34) ^a	1.25 (0.84)	1.24 (0.79)
Theta RSE% promedio	4.56	4.64	4.89	4.93	4.30	8.11
Resumen de Eta y RSE%						
EC ₅₀	36.02 (16.1)	36.02 (16.4)	34.74 (15.9)	35.38 (16.4)	35.86 (16.2)	36.17 (16.3)
Coeficiente de Hill (γ)	53.41 (23.6)	48.34 (22.6)	52.93 (23.4)	48.59 (22.0)	48.34 (21.6)	51.46 (23.1)
ke0	30.20 (15.2)	30.09 (15.5)	30.58 (15.9)	30.70 (16.2)	29.47 (15.2)	28.76 (14.5)
Efecto de Estímulos en EC ₅₀			10.27 (7.87)	10.12 (7.54)		
Efecto de Alcance en EC ₅₀						163.3 (100)
Eta promedio	39.88	38.15	32.13	31.20	37.89	69.95
Eta RSE% promedio	18.34	18.20	15.80	15.57	17.70	38.70
Error aditivo (±)	0.838 (9.34)	0.825 (9.33)	0.807 (9.23)	0.816 (9.36)	0.821 (9.30)	0.798 9.40)
Función Objetiva	2342.71	2244.30	2193.54	2228.41	2221.61	2152.84
Función Objetiva - Valor inicial	-231.14 ^b	-329.55 ^b	-380.30 ^b	-345.38 ^b	-352.23 ^b	-421.01 ^b
Número de Evaluaciones (Tiempo Tomado)	232 (0:0:26)	306 (0:0:35)	344 (0:0:46)	283 (0:0:38)	321 (0:0:32)	489 (0:1:7)
Número de Figuras Significativas	4.50	4.20	4.00	4.10	4.70	5.50
Relación Máxima de valores propios	4.59	4.08	5.62	5.10	3.76	4.13

^a Tamaño del pico tomado en cuenta ^b Relativo a MOAASALL18S (Tabla 8)

Tabla 10

Archivo de resumen Número de Individuos/ Registros Duración de estímulos adicionales (min.)	MOAASALL25S 99/2764 1 min	MOAASALL26S 99/2764 1/2 min	MOAASALL27S 99/2764 1/2 min	MOAASALL29S 99/2764 1/2 min	MOAASALL31S 99/2764 1/2 min	MOAASALL32S 99/2764 1/2 min
Resumen de Theta y RSE%						
EC ₅₀ (µg/ml)	0.332 (4.30)	0.325 (4.36)	0.322 (4.28)	0.323 (4.45)	0.323 (4.42)	0.323 (4.48)
Coeficiente de Hill (γ)	4.12 (6.79)	4.04 (6.31)	4.2 (6.88)	4.05 (6.41)	4.14 (6.30)	4.29 (6.57)
E _{MIN}	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)
E _{MAX}	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)
ke0 (h ⁻¹)	14.7 (4.54)	14.2 (4.48)	13.9 (4.55)	14.2 (4.59)	14.1 (4.22)	14.1 (4.13)
Efecto de Alcance en EC ₅₀	0.103 (6.08)	0.088 (7.09)	0.102 (6.38)	0.098 (6.84)	0.109 (5.72)	0.089 (24.5)
Efecto de Estímulos en EC ₅₀	0.564 (1.08) ^a	0.58 (0.95) ^a	1.29 (2.34)	0.589 (2.34) ^a	1.25 (0.84)	1.24 (0.79)
Theta RSE% promedio	4.56	4.64	4.89	4.93	4.30	8.11
Resumen de Eta y RSE%						
EC ₅₀	36.02 (16.1)	36.02 (16.4)	34.74 (15.9)	35.38 (16.4)	35.86 (16.2)	36.17 (16.3)
Coeficiente de Hill (γ)	53.41 (23.6)	48.34 (22.6)	52.93 (23.4)	48.59 (22.0)	48.34 (21.6)	51.46 (23.1)
ke0	30.20 (15.2)	30.09 (15.5)	30.58 (15.9)	30.70 (16.2)	29.47 (15.2)	28.76 (14.5)
Efecto de Estímulos en EC ₅₀			10.27 (7.87)	10.12 (7.54)		
Efecto de Alcance en EC ₅₀						163.3 (100)
Eta promedio	39.88	38.15	32.13	31.20	37.89	69.95
Eta RSE% promedio	18.34	18.20	15.80	15.57	17.70	38.70
Error Aditivo (±)	0.838 (9.34)	0.825 (9.33)	0.807 (9.23)	0.816 (9.36)	0.821 (9.30)	0.798 9.40)
Función Objetiva	2342.71	2244.30	2193.54	2228.41	2221.61	2152.84
Función Objetiva - Valor inicial	-231.14 ^b	-329.55 ^b	-380.30 ^b	-345.38 ^b	-352.23 ^b	-421.01 ^b
Número de Evaluaciones (Tiempo Tomado)	232 (0:0:26)	306 (0:0:35)	344 (0:0:46)	283 (0:0:38)	321 (0:0:32)	489 (0:1:7)
Número de Figuras Significativas	4.50	4.20	4.00	4.10	4.70	5.50
Relación Máxima de valores maxima	4.59	4.08	5.62	5.10	3.76	4.13
^a Tamaño del pico tomado en cuenta ^b Relativo a MOAASALL18S (Tabla 8)						

Tabla 11

Serie	Ajustado Puntuación		Parámetros		Puntajes Totales						Predicho/ Observado		Étas	OFV
	"0"	"5"	E_{MIN}^e	E_{MAX}^e	0	1	2	3	4	5	Media	CV%		
FEN10S	0.01	5.0	0	5	208	364	291	354	420	1127	1.20	59.82	4c	2126.25
FEN16S	-1.5	5.1	-1.96	4.97	462	187	232	278	437	1168	1.02	16.30	4c	3616.30
FEN17S	-1.5	5.0	-1.83	4.98	468	173	232	270	462	1159	1.01	13.30	4c	3552.02
FEN19S	0.01	5.0	0	5	230	342	286	347	416	1143	1.18	55.16	5cd	2053.72
FEN20S	-1.25	5.05	-1.65	4.95	433	211	232	298	447	1143	1.05	21.02	4a	3364.80
FEN21S	-1.3	5.05	-1.55	4.90	452	181	225	291	429	1186	1.02	14.52	5cd	3293.07
FEN22S	-1.3	5.05	-1.72	4.95	434	211	230	298	446	1145	1.05	21.10	4d	3410.00
FEN23S	-1.25	5.0	-1.48	4.85	450	184	219	295	445	1171	1.02	14.82	5cd	3216.41
FEN24S	-1.25	5.0	-1.51	4.85	434	202	234	280	454	1160	1.04	19.44	4d	3289.08
FEN25S	-1.25	5.0	-1.67	4.88	436	207	227	301	461	1132	1.05	19.77	4c	3337.03
FEN26S	-1.3	5.0	-1.54	4.84	454	180	219	295	444	1172	1.02	13.88	5cd	3259.55
FEN27S	-1.25	5.0	-1.62	4.91	430	210	240	305	479	1100	1.06	19.85	4b	3415.58
FEN28S	-1.25	5.0	-1.45	4.87	436	201	236	304	445	1142	1.05	18.09	4a	3408.37
FEN29S	-1.25	5.0	-1.58	4.89	434	211	238	300	457	1124	1.06	20.56	3	3423.35
FEN30S	0.01	5.0	-0.105	4.94	233	330	297	346	440	1118	1.18	52.15	4	2109.72
FEN32S	-1.3	5.0	-1.67	4.90	436	204	240	303	478	1103	1.06	18.32	4b	3461.03
Observado	---	---	---	---	435	141	237	330	477	1144	---	---		
a IIV en estímulo adicional b IIV en EMIN c IIV en factor de equivalencia d IIV en factor de alcance e Valores enteros de E_{MAX} y E_{MIN} se fijan; todos los otros valores se ajustan por modelo														

Tabla 12

Archivo de resumen Número de Individuos/ Registros	MOAASALLMI N62SC	MOAASALLMIN65 SC	CNS7056FEN3 1S	CNS7056FEN3 2S	CNS7056FEN2 6S
	99/2764	99/2764	99/2764	99/2764	99/2764
Resumen de Theta y RSE%					
EC ₅₀ (µg/ml)	0.367 (5.01)	0.369 (5.01)	0.378 (1.51)	0.375 (1.63)	0.380 (0.94)
Coeficiente de Hill (γ)	4.20 (7.47)	4.62 (8.41)	5.04 (4.12)	4.30 (2.06)	5.16 (2.32)
EMIN	-1.56 (13.0)	-1.54 (7.20)	-1.57 (2.99)	-1.67 (3.11)	-1.54 (1.75)
EMAX	4.88 (1.20)	4.85 (0.87)	4.84 (0.15)	4.90 (0.31)	4.84 (0.15)
ke0 (h ⁻¹)	13.2 (3.83)	13.2 (4.01)	12.2 (1.01)	12.4 (1.38)	12.1 (0.91)
Efecto de Estímulos Adic. en EC ₅₀	1.28 (1.08)	1.25 (0.93)	1.23 (0.54)	1.26 (0.92)	1.22 (0.46)
Equiv. de Conc. de Fentanilo			40.1 (6.28)	32.0 (8.87)	28.0 (24.8)
Efecto de Alcance en EC ₅₀	0.089 (5.75)	0.058 (35.2)	0.098 (6.04)	0.13 (5.34)	0.101 (4.78)
Theta RSE% promedio	5.35	8.82	2.83	2.96	4.52
Resumen de Eta y RSE%					
EC ₅₀	34.91 (15.8)	35.23 (14.8)	32.93 (7.68)	33.10 (9.51)	33.43 (6.80)
Coef. de Hill	53.17 (23.0)	69.49 (30.2)	75.07 (23.0)	54.25 (11.9)	77.04 (20.4)
EMIN	29.73 (15.2)	28.87 (11.7)	31.91 (8.04)	29.06 (11.6)	34.09 (7.12)
Efecto de Alcance en EC ₅₀		327.1 (186)	170.1 (58.6)		134.2 (45.0)
Equiv. de Conc. de Fentanilo					192.6 (59.3)
EMIN	94.18 (38.7)			93.78 (38.1)	
Eta promedio	53.00	115.20	77.53	52.55	94.29
Eta RSE% promedio	23.24	60.86	24.38	17.82	27.76
Error Aditivo (±)	1.019 (10.3)	0.993 (10.0)	0.978 (8.69)	1.014 (9.35)	0.952 (9.17)
Función Objetiva	3480.36	3383.98	3332.57	3461.03	3259.55
Función Objetiva - Valor inicial	---	---	-51.41	-19.32	-73.02
Número de Eval. (Tiempo Tomado)	277 (0:0:52)	312 (0:0:56)	348 (0:2:14)	439 (0:1:46)	454 (0:2:12)
Número de Figs. Signific.	7.50	7.20	8.20	8.40	8.40
Relación Máxima de valores propios	10.11	9.46	91.55	90.28	18.13

Tabla 13

Archivo de resumen	CNS7056FE	CNS7056FEN135	CNS7056FEN159	CNS7056FEN2	CNS7056FEN135	CNS7056FEN159
Número de Individuos/Registros	N19S ^a	S19 ^b	S19 ^c	6S ^a	S26 ^b	S26 ^c
	99/2764	99/2764	99/2764	99/2764	99/2764	99/2764
Resumen de los eta y RSE%						
EC ₅₀ (µg/ml)	0.333 (4.71)	0.339 (1.36)	0.333 (0.84)	0.380 (0.94)	0.386 (2.58)	0.381 (4.17)
Coeficiente de Hill (γ)	4.69 (6.09)	4.74 (2.06)	4.7 (2.34)	5.16 (2.32)	5.23 (0.54)	5.19 (0.49)
EMIN	0.0 (---)	0.0 (---)	0.0 (---)	-1.54 (1.75)	-1.49 (1.67)	-1.52 (1.76)
EMAX	5.0 (---)	5.0 (---)	5.0 (---)	4.84 (0.15)	4.84 (0.17)	4.84 (0.13)
ke0 (h ⁻¹)	12.6 (4.36)	12.8 (1.01)	12.6 (1.14)	12.1 (0.91)	12.3 (1.19)	12.1 (0.69)
Efecto de Estímulo en EC ₅₀	1.21 (0.68)	1.2 (0.40)	1.21 (0.61)	1.22 (0.46)	1.21 (0.46)	1.22 (0.63)
Equiv. de Conc. de Fentanilo	28.2 (30.6)	30.9 (20.4)	28.9 (22.5)	28.0 (24.8)	30.6 (17.9)	28.9 (19.9)
Efecto de alcance en EC ₅₀	0.133 (13.9)	0.13 (3.56)	0.135 (5.21)	0.101 (4.78)	0.096 (4.23)	0.104 (19.1)
THETA RSE% promedio	10.09	4.81	5.45	4.52	3.60	5.87
Resumen de Eta y RSE%						
EC ₅₀ (%)	35.23 (14.1)	35.23 (5.81)	35.86 (5.67)	33.43 (6.80)	33.77 (6.08)	33.77 (5.29)
Coeficiente de Hill (%)	59.03 (25.8)	59.49 (13.1)	59.26 (11.9)	77.04 (20.4)	77.14 (21.0)	77.45 (21.0)
EMIN(%)	34.09 (15.5)	33.43 (6.71)	35.70 (7.08)	34.09 (7.12)	33.10 (6.63)	36.02 (6.03)
Efecto de alcance en EC ₅₀ (%)	90.57 (56.4)	85.42 (27.9)	84.31 (23.9)	134.2 (45.0)	117.3 (33.6)	120.4 (39.7)
Equiv. de Conc. de Fentanilo	214.1 (113.)	181.8 (64.9)	212.8 (78.0)	192.6 (59.3)	162.2 (52.3)	195.1 (62.3)
Eta promedio	86.61	79.08	85.59	94.29	84.73	92.55
Eta promedio	45.05	23.71	25.35	27.76	23.93	26.89
RSE% Error Aditivo (±)	0.767 (9.42)	0.768 (9.11)	0.766 (9.53)	0.952 (9.17)	0.954 (9.37)	0.950 (9.38)

Resumen de Eta y RSE%						
Función Objetiva	2053.72	2052.64	2048.04	3259.55	3262.71	3255.65
Función Objetiva - Valor inicial	---	-1.08	-5.68	---	3.17	-3.90
Número de Evaluaciones (Tiempo Tomado)	378 (0:1:40)	360 (0:1:52)	384 (0:1:40)	454 (0:2:12)	533 (0:2:50)	489 (0:2:8)
Número de Figuras Significativas	10.10	8.20	8.70	8.40	8.50	8.30
Relación máxima de valores propios	6.43	12.99	11.81	18.13	13.77	14.10
a) Modelo de tres compartimentos, b) Modelo de cuatro compartimentos, c) Modelo de tres compartimentos con frecuencia cardiaca que predice volumen central y gasto cardiaco						

Tabla 14

	EC ₅₀ (µg/ml)	Gamma	ke0 (h ⁻¹)	Concentración – factor equivalencia	Factor de alcance
N	99	99	99	99	36
Media	0.385	6.435	12.35	40.78	0.178
DE	0.104	3.946	3.01	45.27	0.145
SE	0.011	0.399	0.30	4.57	0.015
Mínimo	0.202	1.151	5.58	5.94	0.023
Mediana	0.380	5.229	12.14	27.99	0.110
Máximo	0.736	21.31	23.30	330.8	0.587
CV%	27.0	61.3	24.4	111.0	81.3
Media geométrica	0.372	5.480	11.98	31.65	0.129
Media de los Logs	-0.989	1.701	2.483		
DE de los Logs	0.263	0.576	0.252		

5

Tabla 15

Régimen° (mg)	Abandono (‰)	Puntajes MOAA/S (%) cero	Fallas (‰)	Alcance después de dosis de carga (‰)	Promedio Compl.	Dosis total Promedio (mg)
9/4.5°	10	12.54	2	897	3.133	23.10
9/4	13	10.08	10	897	3.344	22.38
9/3.5	19	7.76	27	897	3.579	21.53
9/3	27	6.18	53	897	3.869	20.61
9/2.5	45	5.25	99	897	4.192	19.48
8/4.5	15	10.87	2	830	3.275	22.74
8/4	20	8.20	13	830	3.478	21.91
8/3.5	26	5.89	29	330	3.752	21.13
8/3	49	4.24	50	830	3.999	20.00
8/2.5	67	3.30	107	830	4.291	18.73
7/4.5	19	9.96	4	719	3.428	22.43
7/4	25	7.20	12	719	3.655	21.62
7/3.5	46	4.69	24	719	3.876	20.57
7/3	69	2.91	48	719	4.119	19.36

Régimen° (mg)	Abandono (%)	Puntajes MOAA/S (%) cero	Fallas (%)	Alcance después de dosis de carga (%)	Promedio Compl.	Dosis total Promedio (mg)
7/2.5	96	1.88	114	719	4.400	18.00
7/2	151	1.42	197	719	4.556	16.11
6/4.5	24	9.48	4	566	3.591	22.16
6/4	45	6.54	14	566	3.790	21.16
6/3.5	65	3.84	25	566	4.000	20.00
6/3	97	2.07	50	566	4.230	18.68
6/2.5	157	1.08	106	566	4.377	16.94
5/4.5	44	9.57	3	380	3.668	21.51
5/4	68	6.44	8	380	3.859	20.44
5/3.5	97	3.78	17	380	4.079	19.28
5/3	153	1.83	43	380	4.218	17.65
5/2.5	237	0.72	68	380	4.234	15.59

Tabla 16

Parámetro	Unidades	Media Geom. (Valor Típico)	Media de Logs.	D.E. de Logs	Sujeto 1210
Depuración	(l/h)	49.16	3.895	0.138	43.92
V1	(l)	1.770	0.571	0.979	6.107
V2	(l)	1.103	0.098	0.110	1.209
V3	(l)	0.717	-0.333	0.110	0.786
Q4	(l/h)	74.56			74.56
Q5	(l/h)	25.74			25.74
V4	(l)	13.68	2.616	0.420	21.59
V5	(l)	23.24	3.146	0.186	24.18
Q (Q2, Q3)	(l/h)	173.4			173.4
Q1= (Q-Q4-Q5)	(l/h)	73.06			73.06
EC ₅₀	(µg/ml)	0.363	-1.023	0.274	0.180
Coeficiente de Hill		4.03	1.419	0.357	6.627
ke0	(h ⁻¹)	13.3	2.584	0.210	12.17
EMIN		-1.50 a			-0.742
EMAX		5.0			5.0
Efecto de dolor en EC ₅₀		1.28			1.28
Efecto de Alcance en EC ₅₀		0.095			0.095
Peso	(kg)	77.20	4.346	0.110	84.6

a: Como EMIN es negativo, los logaritmos naturales no se pudieron calcular y se ajustaron a la media de la población (- 1.50) para todos los sujetos.

Los volúmenes y espacios compartimentales se numeran de la siguiente manera: (1) = central, (2) = pulmonar, (3) = arterial, (4) = periférico, (5) = profundo, V2 (peso/70) y V3 (0.65 x peso/70) se calculan a partir de pesos corporales.

Tabla 17

Régimen	Espacio de Dosificación Mínima	Abandonos (‰)	Zero MOAA/S Puntajes (%)	Fallas (‰)	Complementaria promedio
6/4	2 min	45	6.54	14	3.790
6/4	3 min	45	6.50	2	3.789
6/4	4 min	45	6.43	0	3.775
6/3	2 min	97	2.07	50	4.230
6/3	3 min	97	2.05	34	4.221
6/3	4 min	97	1.97	2	4.199
6/3	5 min	97	1.81	30	3.891
6/3	6 min	97	1.72	40	3.760

Tabla 18

5

CNS 7056 Régimen ^a (mg)	Dosis de Fentanilo (µg)	Espacio CNS 7056-Fentanilo (min)	Abandonos (‰)	Puntajes MOAA/S cero (%)	Fallas (‰)	Alcance después de Dosis de carga (‰)	No. prom. de dosis complementarias
6/4 ^a	50	4 min	42	9.95	86	604	3.955
6/4	75	4 min	28	10.6	87	689	3.899
6/4	100	4 min	24	11.8	83	754	3.806
5/3	0	4 min	242	3.17	116	211	4.205
5/3	50	4 min	133	3.88	168	437	4.412
5/3	75	4 min	102	4.53	175	529	4.423
5/3	100	4 min	79	5.39	174	637	4.394
6/3	0	4 min	168	3.42	148	374	4.337
6/3	50	4 min	93	4.51	197	604	4.387
6/3	75	4 min	75	5.39	194	689	4.335
6/3	100	4 min	57	6.60	194	754	4.292
7/3	0	4 min	119	4.00	161	545	4.338
7/3	50	4 min	64	5.51	170	735	4.31
7/3	75	4 min	47	6.83	166	791	4.259
7/3	100	4 min	33	8.30	166	839	4.211
8/3	0	4 min	80	4.91	159	694	4.295
8/3	50	4 min	42	7.08	156	829	4.208
8/3	75	4 min	27	8.47	162	868	4.151
8/3	100	4 min	24	10.3	143	897	4.072
9/3	0	4 min	52	6.20	153	793	4.219
9/3	50	4 min	26	9.02	147	882	4.087
9/3	75	4 min	20	10.8	138	913	4.017
9/3	100	4 min	18	12.6	130	925	3.925
a dosis de carga/dosis complementaria							

Tabla 19

Parámetro	Unidades	Media Geom. (Valor Típico)	Media de Logs.	D.E. de Logs.	Sujeto 1210
Depuración	(l/h)	49.16	3.895	0.138	43.92
V1	(l)	1.770	0.571	0.979	6.107
V2	(l)	1.103	0.098	0.110	1.209
V3	(l)	0.717	-0.333	0.110	0.786
Q4	(l/h)	74.56			74.56
Q5	(l/h)	25.74			25.74
V4	(l)	13.68	2.616	0.420	21.59
V5	(l)	23.24	3.146	0.186	24.18
Q (Q2, Q3)	(l/h)	173.4			173.4
Q1= (Q-Q4-Q5)	(l/h)	73.06			73.06
EC ₅₀	(µg/ml)	0.380	-0.989	0.263	0.269
Coeficiente de Hill		5.16	1.701	0.576	6.596
ke0	(h ⁻¹)	12.1	2.483	0.252	6.18
E _{MIN}		-1.54			-1.54
E _{MAX}		4.84			4.84
Efecto de dolor en EC ₅₀		1.216			1.216
Efecto de Alcance en EC ₅₀		0.129 ^a	-2.05	0.837	0.230
Factor de equiv. - fentanilo		28.0	3.455	0.604	126.8
Peso	(kg)	77.20	4.346	0.110	84.6
a: Media geométrica de los 36 sujetos del Estudio CNS 7056-002 quien completó el estudio. Los volúmenes y espacios compartimentales se numeran como sigue: (1) = central, (2) = pulmonar, (3) = arterial, (4) = periférico, (5) = profundo. V2 (peso/70) y V3 (0.65 x peso/70) se calculan a partir de pesos corporales.					

Tabla 20

CNS 7056 Regimen ^a (mg)	Dosis de Fentanilo (µg)	Espacio de CNS 7056- Fentanilo (min)	Abandono (‰)	Zero MOAA/S Puntajes (%)	Fallas (‰)	Alcance de dosis después de carga (‰)	No. promedio de dosis complementarias
6/3 ^a	50	0.00	89	4.75	156	586	4.262
6/3	50	1.00	86	4.79	168	575	4.343
6/3	50	1.50	88	4.98	168	603	4.348
6/3	50	2.00	89	5.04	169	617	4.371
6/3	50	2.25	86	4.79	171	598	4.367
6/3	50	2.50	91	4.69	162	621	4.316
6/3	50	3.00	95	4.68	167	624	4.324
6/3	50	3.50	91	4.70	187	600	4.372
6/3	50	4.00	93	4.51	197	604	4.387
6/3	50	4.25	98	4.54	205	618	4.343
6/3	50	4.50	96	4.71	218	611	4.391
6/3	50	5.00	99	4.66	216	613	4.406
6/3	50	6.00	106	4.33	155	608	4.347
6/3	50	9.00	116	4.02	159	569	4.358

a Dosis de carga/dosis complementaria

Tabla 21

Régimen ^a CNS 7056 (mg)	Dosis de fentanilo (µg)	Espacio CNS 7056-Fentanilo (min) ^b	Abandonos (‰)	Puntajes MOAA/S (%) cero	Fallas (‰)	Alcance después de dosis de carga (‰)	No. promedio de dosis complementaria
8/3 ^a	100	0.20	24	11.275	123	873	3.912
7/2	100	0.20	76	6.2375	301	800	4.649
5/3	100	0.20	77	6.2075	158	556	4.221

a Dosis de carga/dosis complementaria
b Infusión CNS 7056 iniciada inmediatamente después infusión de fentanilo completada (~ 12 segundos)

Tabla 22

	Índice de éxito n/N (%) (ITT)
Remimazolam - 8.0/3.0 mg	37/40 (92.5%), p = 0.066
Remimazolam - 7.0/2.0 mg	38/40 (95.0%), p = 0.025
Remimazolam - 5.0/3.0 mg	39/40 (97.5%), p = 0.007
Midazolam - 2.5/1.0 mg	30/40 (75.0%), p = 0.007

Los valores p descriptivos para remimazolam representan comparaciones por pares entre cada grupo y midazolam. El valor p descriptivo de midazolam representa una comparación con los grupos remimazolam combinados

Tabla 23

Fase Clínica de fármaco/dosis probada	Índice de éxito n/N (%)
Remimazolam - 8.0/3.0 mg	37/40 (92.5%)
Remimazolam - 7.0/2.0 mg	38/40 (95.0%)
Remimazolam - 5.0/3.0 mg	39/40 (97.5%)
Fase IIb (Estudio CNS7056-004)	
Midazolam 2.5/1.0 mg	30/40 (75.0%)
Fase IIb (Estudio CNS7056-004)	
Remimazolam (índice de éxito combinado de las 2 dosis más altas)	24/29 (82.8%)
Fase Ib (Estudio CNS7056-002)	
Fosfopropofol 6.5 mg/kg (dosis etiquetada)*	Fase II: 18/26 (69.2%)
Fase II y Fase III	Fase III: 137/158 (86.7%)
Midazolam 0.02 mg/kg*	Fase II: 21/26 (80.8%)
Fase II y Fase III	Fase III: 36/52 (69.2%)

* Índices de éxito tomados de fospropofol NDA

La dosis de midazolam para la sedación de procedimiento es de 1 a 2.5 mg inicialmente, con dosis de 1 mg equivalentes a 0.014 - 0.036 mg/kg inicialmente para una persona de 70 kg

Tabla 24

Todos los datos son medias (DE)	Tiempo para inicio de procedimiento* (minutos)	Población ITT Duración del procedimiento (minutos)	No. de dosis complementarias
Remimazolam - 8.0/3.0 mg	2.23 (1.44)	13.80 (6.15)	1.43 (1.52)
Remimazolam - 7.0/2.0 mg	3.03 (2.17)	14.33 (5.46)	2.35 (1.97)
Remimazolam - 5.0/3.	2.65 (1.42)	12.90 (4.92)	1.98 (1.64)
Midazolam - 2.5/1.0 mg	4.80 (3.19)	13.32 (7.01)	2.48 (1.77)

* después de dosis inicial

5

Tabla 25

MOAA/S	Tiempo hasta estar completamente alerta (mins)* Media (DE)
	Población ITT
Remimazolam - 8.0/3.0 mg	13.6 (7.48)
Remimazolam - 7.0/2.0 mg	11.3 (5.69)
Remimazolam - 5.0/3.0 mg	13.3 (7.21)
Midazolam - 2.5/1.0 mg	15.2 (7.43)

* el primero de tres puntajes MOAA/S consecutivos de 5 después de la última inyección del fármaco del estudio

Tabla 26

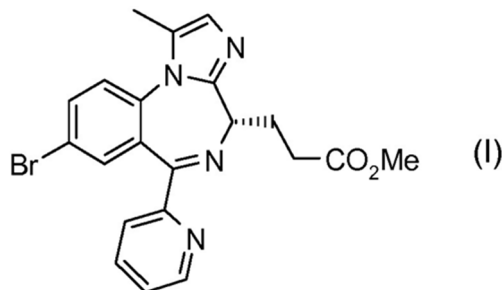
	Tiempo para estar listo para el alta (min)* Media (DE)
	Después de última inyección
	Población ITT
Remimazolam - 8.0/3.0 mg	16.8 (7.54)
Remimazolam - 7.0/2.0 mg	14.0 (6.28)
Remimazolam - 5.0/3.0 mg	13.5 (4.83)
Midazolam - 2.5/1.0 mg	17.1 (7.33)

Primero de tres Puntajes Aldrete consecutivos de ≥ 9

10

REIVINDICACIONES

1. Metil éster de ácido 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(2-piridinil)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-propiónico (CNS7056) de fórmula (I)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, para uso en sedación, caracterizado porque el CNS 7056 se administra en combinación con un opioide, el CNS 7056 se administra en una dosis fija de 2 a 10 mg, preferiblemente entre 3 y 10 mg, preferiblemente entre 3 y 9, y más preferiblemente entre 5 y 8 mg, el opioide es fentanilo o una sal o un solvato del mismo, y el fentanilo se administra en una dosis fija de 50 a 200 mcg/paciente, preferiblemente 100 mcg/paciente, en el que el término "dosis fija" se refiere a una cantidad de un fármaco administrado a un paciente independientemente de su peso corporal.

2. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque se administra al menos una dosis complementaria de CNS 7056, preferiblemente en el rango de 1 a 4 mg/paciente, más preferiblemente entre 1.5 y 3.5 y lo más preferiblemente 2 o 3 mg/paciente.

3. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la dosis inicial y las dosis complementarias de CNS 7056 se combinan de la siguiente manera:

- a) 8 mg de dosis inicial más 3 mg de dosis complementaria, o
- b) 7 mg de dosis inicial más 2 mg de dosis complementaria, o
- c) 5 mg de dosis inicial más 3 mg de dosis complementaria.

4. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con las reivindicaciones 2 y 3, caracterizada porque la dosis complementaria de CNS 7056 se administra no antes de 2 minutos, y preferiblemente no más de 5 minutos de la dosis inicial o la dosis complementaria precedente de CNS 7056.

5. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 2 a 4, caracterizado porque no se administran más de seis dosis complementarias de CNS 7056.

6. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el fentanilo se administra antes de la administración de CNS 7056, preferiblemente dentro de 10 minutos, más preferiblemente dentro de 5 minutos, y más preferiblemente dentro de 1 o 2 minutos antes de administración del CNS 7056.

7. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se administra al menos una dosis adicional (complementaria) de fentanilo, preferiblemente en el rango de 10 a 50 mcg/paciente, más preferiblemente 25 mcg/paciente.

8. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque se administra una dosis complementaria de fentanilo no antes de 5 minutos después de la dosis de fentanilo precedente.

9. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 8, caracterizado porque la dosis máxima de fentanilo por tratamiento no excede los 200 mcg/paciente.

10. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el CNS7056 se usa para uso anestésico, sedación preoperatoria, para eventos perioperatorios o sedación consciente durante procedimientos de diagnóstico, operatorios o endoscópicos cortos.

11. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la sedación se induce dentro de una sedación de procedimiento, preferiblemente para la realización de una endoscopia, más preferiblemente de una endoscopia GI superior o colonoscopia.

12. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se produce una sedación de leve a profunda.
- 5 13. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se produce una sedación de un puntaje MOAA/S igual o inferior a 4, preferiblemente de 1 a 4, más preferiblemente de 2 a 4 y más preferiblemente de 3 o 4.
- 10 14. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está en forma de un recipiente para uso farmacéutico que comprende 10 mg de CNS7056 o la sal o solvato del mismo, preferiblemente en una concentración de 1 mg/ml.
- 15 15. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el recipiente constituye un producto farmacéutico, preferiblemente un producto farmacéutico listo para usar.
16. CNS 7056 o la sal o solvato del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la dosis del sedante y/o el fármaco analgésico se seleccionan de manera que se alcance el estado de anestesia general.

Figura 1**A**

Estudio CNS 7056-002		
Dosis inicial de Cohorte	Índice de éxito n/N (%)	Motivos de falla
Cohorte 1 0.04 mg/kg	10/15 (66.7%)	Sedación insuficiente (n=5)
Cohorte 2 0.04 mg/kg	15/15 (100%)	Sin fallas
Cohorte 3 0.04 mg/kg	9/14* (64.3%)	Sedación insuficiente (n=4) Evento adverso* (n=1)

B

Estudio CNS 7056-003		
Dosis de fármaco	Índice de éxito n/N (%)	
CNS 7056 0.10 mg/kg	8/25 (32.7%)	
CNS 7056 0.15 mg/kg	14/25 (56.0%)	
CNS 7056 0.20 mg/kg	16/25 (64.0)	
Midazolam 0.075 mg/kg	11/25 (44.0%)	

Figura 2

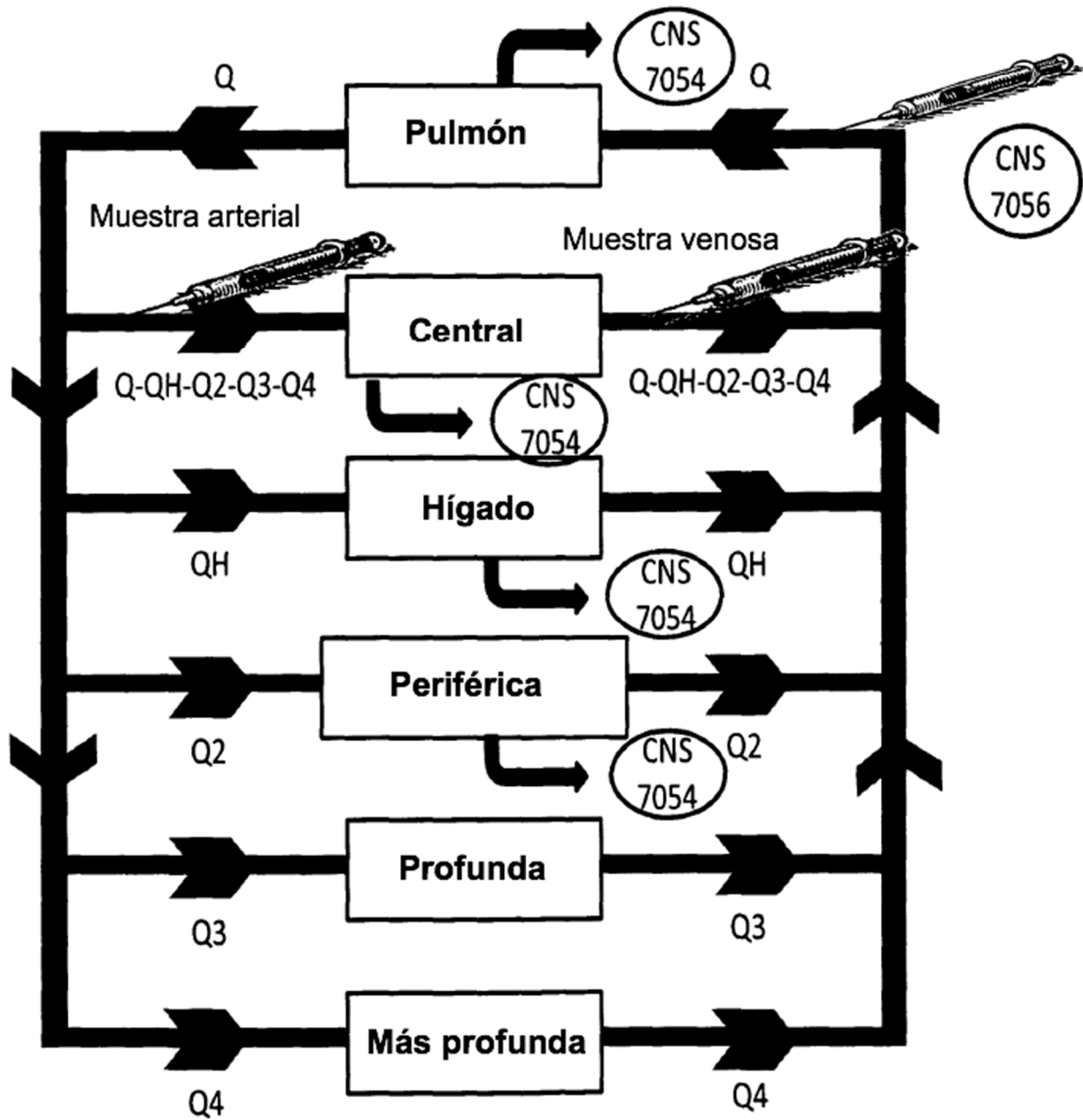


Figura 3

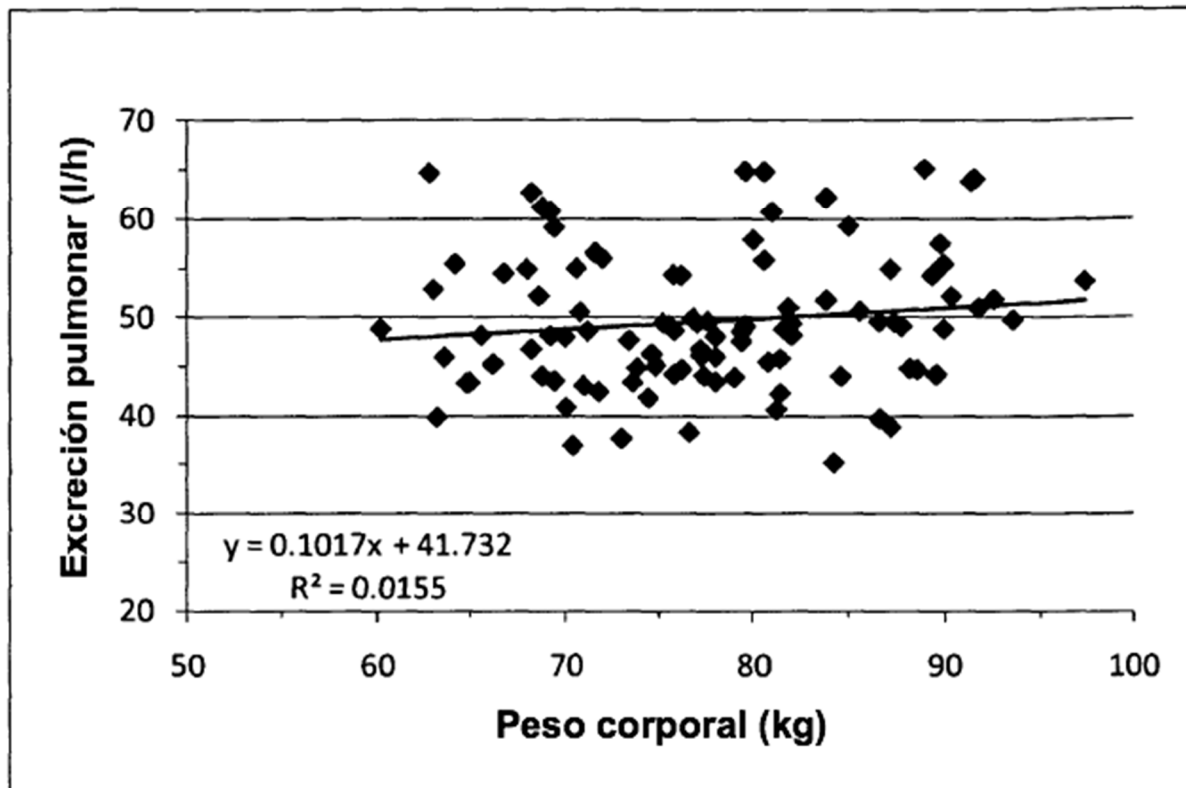


Figura 4

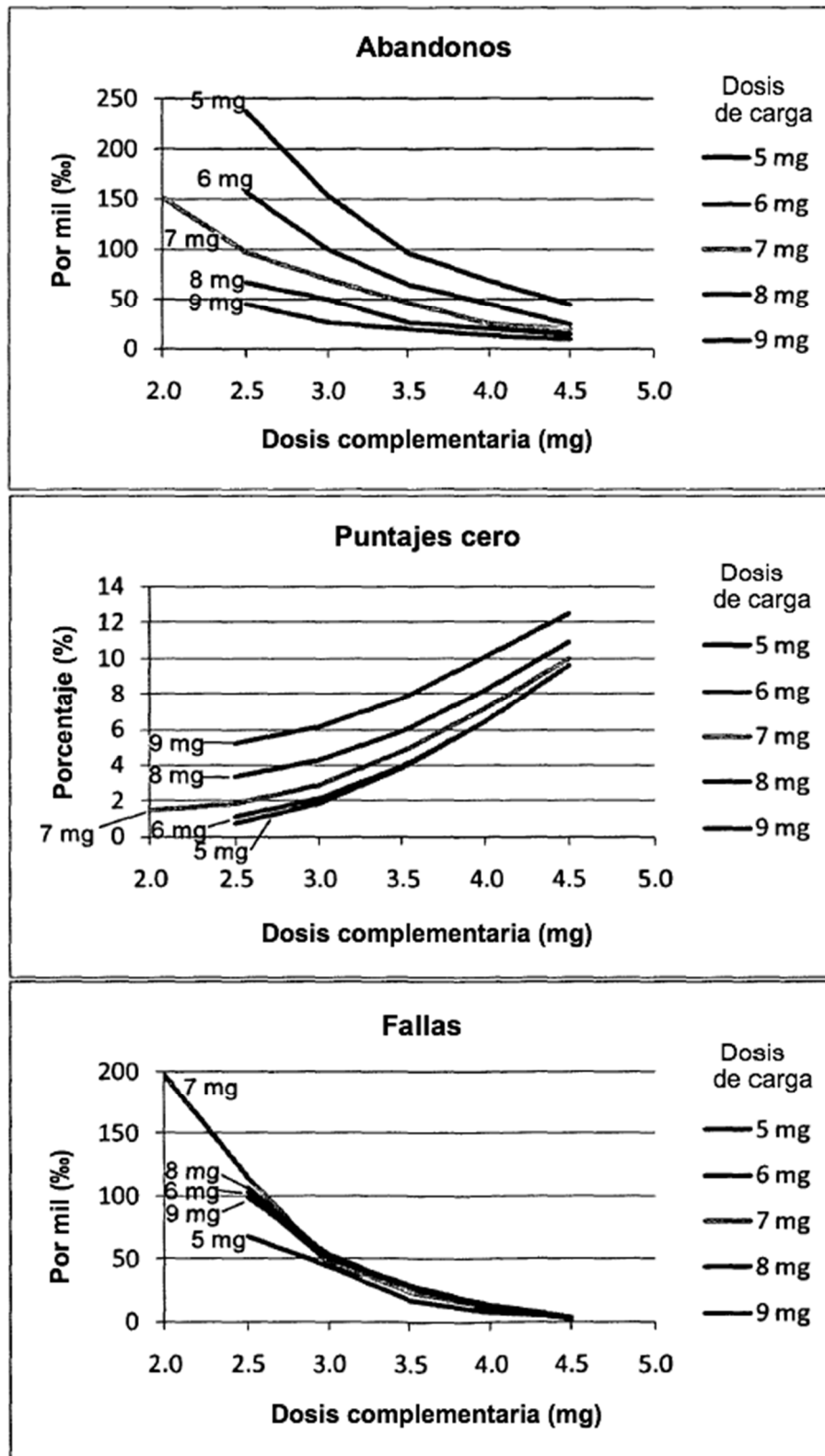


Figura 5

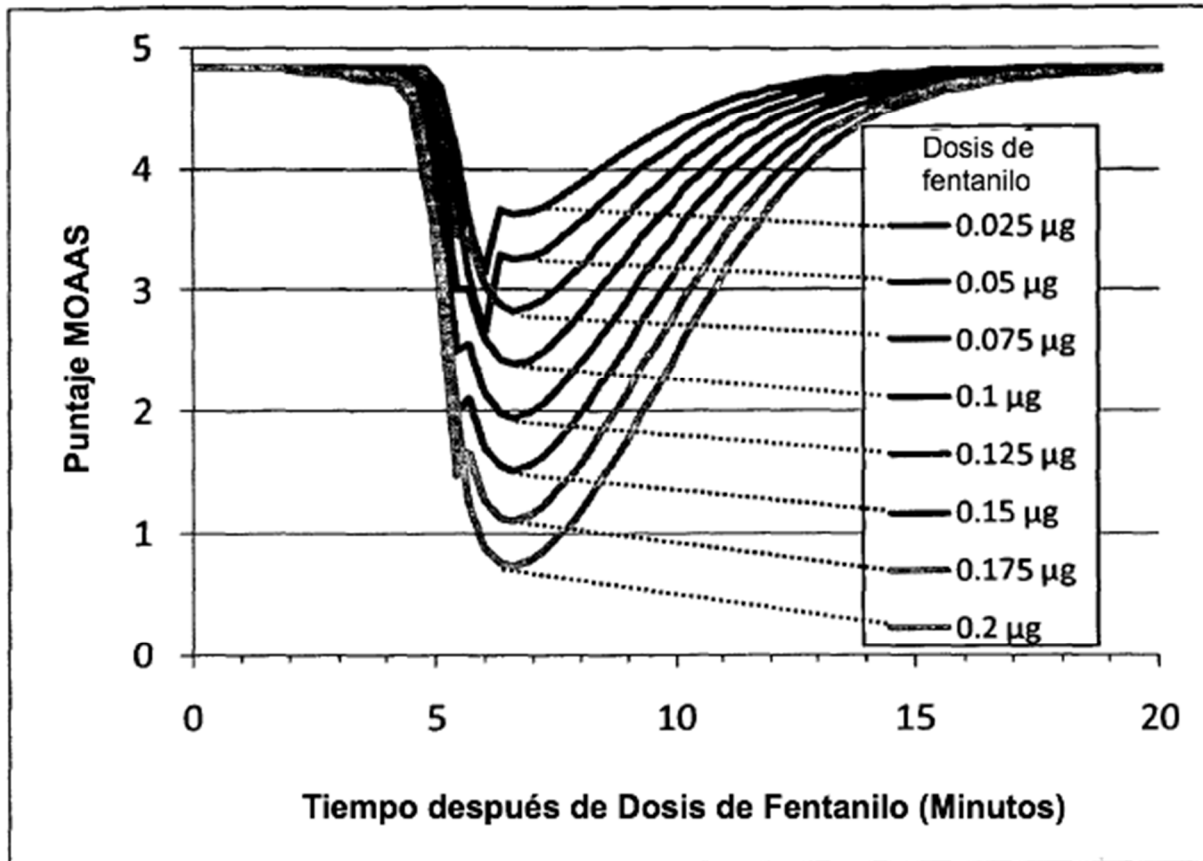


Figura 6

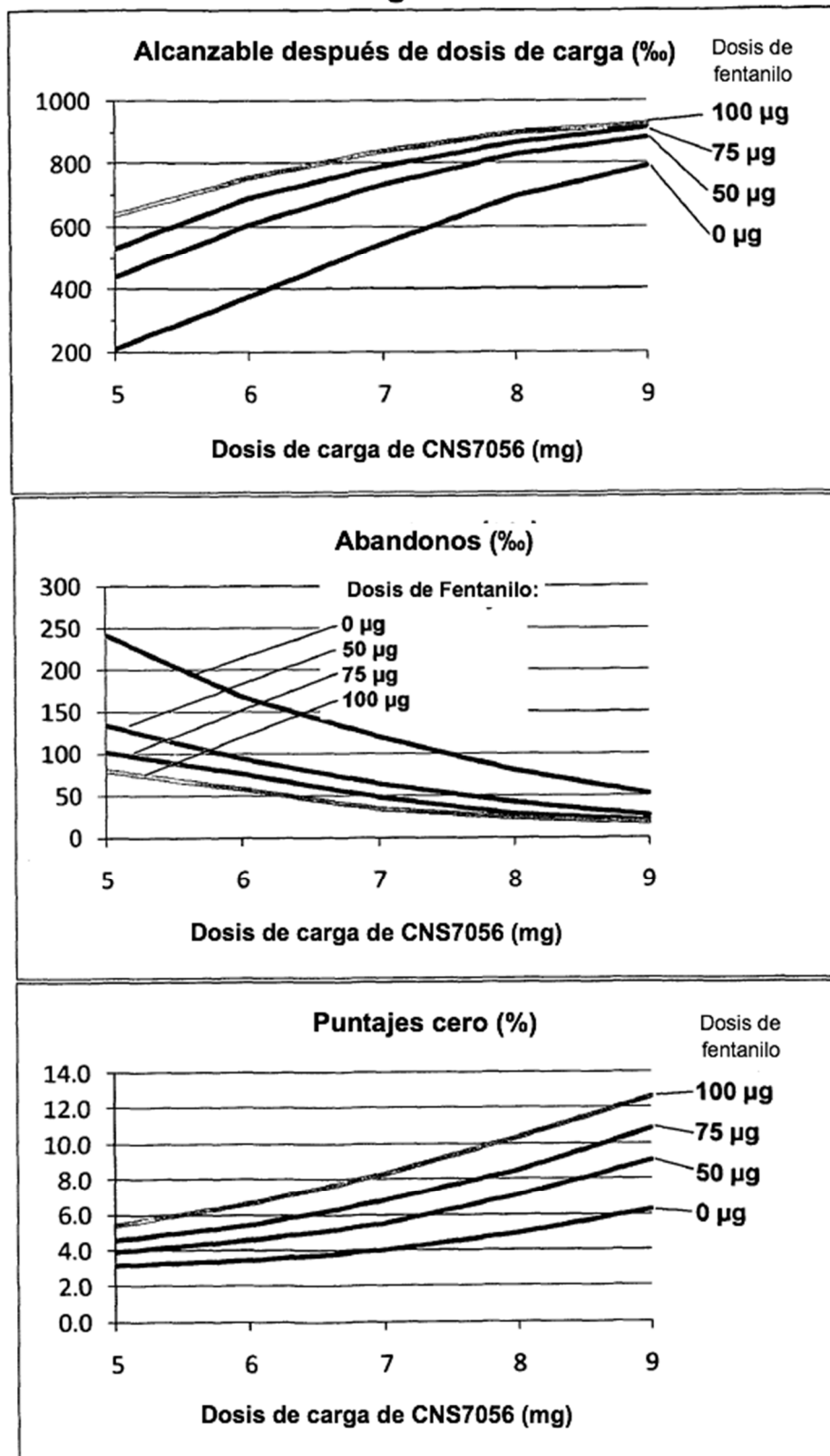


Figura 7

