

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 899**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2004** **E 11185114 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019** **EP 2436375**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden fentanilo para su administración intranasal**

30 Prioridad:

10.01.2003 GB 0300531

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

06.08.2019

73 Titular/es:

**ARCHIMEDES DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
Albert Einstein Centre Nottingham Science &
Technology Park University Boulevard
Nottingham NG7 2TN , GB**

72 Inventor/es:

**CASTILE, JONATHAN DAVID;
WATTS, PETER JAMES;
LAFFERTY, WILLIAM COLUMBUS IAN y
SMITH, ALAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 721 899 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden fentanilo para su administración intranasal

5 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la administración intranasal de fentanilo.

La vía nasal de administración de fármacos puede proporcionar un rápido inicio de la acción y ser conveniente para pacientes y/o cuidadores. En particular, esta vía puede proporcionar una rápida absorción de los fármacos en el torrente circulatorio. En algunos casos puede conseguirse la absorción de prácticamente la dosis completa y la farmacocinética puede ser similar a la administración intravenosa. Dicha administración rápida y eficaz del fármaco puede ser útil en el tratamiento de situaciones críticas tales como dolor, incluyendo dolor intercurrente, dolor de cabeza y migraña (Nasal Systemic Drug Delivery, Chien y col (eds), Dekker, Nueva York, 1987).

15 El fentanilo (N-(1-fenetil-4-piperidil) propionanilida) es un potente analgésico opioide que puede ser usado en el tratamiento del dolor grave agudo y crónico.

Se ha informado de que el fentanilo se absorbe bien y rápidamente desde la cavidad nasal (Striebel y col, Brit. J. Anaesthesia, 96, supl. 1, 108, 1993). Además, la eficacia del fentanilo intranasal para proporcionar analgesia en pacientes ha sido demostrada en varios estudios (por ejemplo, Striebel y col, Brit. J. Anaesthesia, 96, supl. 1, 108 y 109, 1993; Striebel y col, Anaesthesia, 48, 753 - 757, 1993; Majushree y col, Can. J. Anesth., 49, 190 - 193, 2002; Toussaint y col, Can. J. Anesth., 47, 299 - 302, 2000). En todos estos estudios, la administración intranasal de fentanilo parece haberse conseguido mediante el goteo o la pulverización en la nariz de una formulación en inyección disponible comercialmente (Sublimaze®, de Janssen). La formulación para inyección disponible comercialmente de fentanilo contiene 0,05 mg de fentanilo, en forma de la sal de citrato, en 1 ml de una solución de cloruro sódico, y necesita la administración intranasal de un gran volumen de líquido con objeto de proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz del fármaco.

El fentanilo también está actualmente disponible en un parche transdérmico y en una pastilla transmucosal. El parche transdérmico (por ejemplo Durogesic® de Janssen) proporciona una concentración estacionaria de fentanilo en plasma durante un periodo prolongado y no es adecuado para el alivio rápido del dolor grave, tal como el dolor intercurrente asociado a enfermedades terminales o el dolor agudo asociado a traumatismos o postquirúrgico. La pastilla transmucosal (Actiq®, Cephalon Inc) se usa en el tratamiento del dolor intercurrente y está disponible en varias presentaciones de dosis que varían desde 0,2 hasta 1,6 mg. La absorción del fentanilo desde la formulación transmucosal es relativamente lenta. Se ha informado de unos tiempos para conseguir el pico de concentración plasmática ($T_{máx}$) de desde 24 hasta 480 minutos (págs. 405 - 409, Physician's Desk Reference, 54ª edición, Medical Economics company, Montvale, NJ, 2000).

El documento US 6.432.440 describe composiciones farmacéuticas líquidas para su administración en la superficie de una mucosa, que comprenden un agente terapéutico y una pectina con un bajo grado de esterificación.

El documento US 6.387.917 describe la sal de metansulfonato de morfina y composiciones de la misma para usos médicos, particularmente en el tratamiento del dolor.

El documento WO 02/00195 describe composiciones para el alivio del dolor de larga duración procedente de lesiones en la mucosa que se aplican tópicamente directamente sobre el área afectada.

El documento WO 02/09707 informa de que el tratamiento del dolor agudo con una dosis suficiente mediante la administración intranasal de fentanilo da como resultado un tiempo de inicio de la acción comparable a la administración intravenosa, y un inicio de la acción significativamente más rápido que la dosificación nasal de fentanilo.

El documento WO 03/080021 describe formulaciones acuosas adecuadas para la administración intranasal de buprenorfina, para una sal o un éster fisiológicamente aceptable de la misma.

Por lo tanto, permanece una necesidad de medios alternativos para la administración de fentanilo, por ejemplo, a través de la vía intranasal.

La lista o el análisis de un documento publicado previamente en esta memoria descriptiva no debería interpretarse necesariamente como el reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o del conocimiento general común.

La presente invención proporciona una composición adecuada para la administración intranasal de fentanilo que supera uno o más de los problemas descritos anteriormente.

65 Sorprendentemente, hemos averiguado que es posible administrar fentanilo en un volumen de dosis práctico y proporcionar una rápida absorción junto con un menor ritmo de concentración plasmática que el proporcionado

mediante el uso de una solución acuosa simple, y un perfil prolongado de concentración plasmática - tiempo. Hemos averiguado que estas ventajas pueden conseguirse mientras se mantiene una biodisponibilidad comparable a la obtenida mediante la administración intranasal de una solución acuosa simple que comprende fentanilo.

- 5 Por una biodisponibilidad comparable queremos decir que el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo (AUC) es de al menos el 50 %, más preferiblemente de al menos el 60 % y muy preferiblemente de al menos el 70 % de la de una solución acuosa simple de fentanilo administrada intranasalmente a la misma dosis.

- 10 Por una solución acuosa simple queremos decir fentanilo y un ingrediente que haga la solución isotónica, tal como manitol, glucosa o cloruro sódico, disuelto en agua. Una solución acuosa simple puede contener opcionalmente un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Un ejemplo de dicha solución acuosa simple comprende 1,57 mg/ml de citrato de fentanilo, 48 mg/ml de manitol y 0,15 mg/ml de cloruro de benzalconio en agua.

- 15 La presente invención proporciona una composición para la administración intranasal para el tratamiento o la prevención de dolor agudo o crónico, que comprende una solución acuosa de

- (i) fentanilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y
- (ii) una pectina con un grado de esterificación (valor del DE) desde el 5 hasta el 30%

- 20 siempre que la composición esté sustancialmente exenta de agentes que provoquen que la pectina gelifique, tales como iones metálicos divalentes, especialmente iones calcio.

- 25 En comparación con una solución acuosa simple de fentanilo administrada intranasalmente a la misma dosis, las composiciones de la presente invención proporcionan un pico de concentración plasmática disminuido de fentanilo ($C_{m\acute{a}x}$) y opcionalmente un perfil prolongado de concentración plasmática - tiempo. El pico de concentración plasmática ($C_{m\acute{a}x}$) conseguido mediante el uso de una composición de la presente invención es desde el 20 hasta el 75 % y preferiblemente desde el 30 hasta el 70 % del conseguido mediante el uso de una solución acuosa simple administrada intranasalmente con una dosis idéntica de fentanilo. Esto significa que, por ejemplo, si una solución acuosa simple de fentanilo produce una $C_{m\acute{a}x}$ de 1000 mg/ml, la $C_{m\acute{a}x}$ producida por una composición de esta
- 30 invención tras la administración de una dosis idéntica de fentanilo, está en el intervalo de 100 - 800 mg/ml, preferiblemente de 200 - 750 mg/ml y más preferiblemente de 300 - 700 mg/ml.

- 35 El tiempo para conseguir el pico de la concentración plasmática ($T_{m\acute{a}x}$) mediante la administración nasal de una composición de la presente invención es preferiblemente desde 5 hasta 60 minutos, más preferiblemente desde 5 hasta 45 minutos y lo más preferiblemente desde 5 hasta 30 minutos.

El fentanilo se usa preferiblemente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Más preferiblemente se usa citrato de fentanilo.

- 40 La concentración de fentanilo o de una sal del mismo en las composiciones de la invención está preferiblemente en el intervalo de desde 0,05 hasta 30 mg/ml, más preferiblemente desde 0,1 hasta 20 mg/ml y lo más preferiblemente desde 0,2 hasta 16 mg/ml (expresada como base de fentanilo).

- 45 El término "farmacéuticamente aceptable" se comprende fácilmente en la técnica y puede considerarse como que incluye materiales que pueden usarse en productos farmacéuticos o alimenticios disponibles comercialmente y/o que tienen la calificación de GRAS (*generally regarded as safe*, generalmente reconocidos como seguros) y/o están incluidos en una farmacopea, tal como en la Farmacopea de EE.UU. o en la Farmacopea Europea.

- 50 La presente invención proporciona una composición para la administración intranasal de fentanilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una solución acuosa de fentanilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una pectina con un valor del DE de menos del 30 % y que proporciona un pico de concentración plasmática ($C_{m\acute{a}x}$) de fentanilo de desde el 10 hasta el 80 % del que se consigue mediante el uso de una solución acuosa simple administrada intranasalmente a una dosis idéntica de fentanilo.

- 55 Las pectinas son sustancias de polisacáridos presentes en las paredes celulares de todos los tejidos vegetales. Comercialmente, se obtienen generalmente a partir del extracto ácido diluido de la porción interior de la cáscara de frutos cítricos o del orujo de manzana. Las pectinas son materiales heterogéneos que comprenden ácidos poligalacturónicos parcialmente metoxilados.

- 60 La proporción de fracciones de ácido galacturónico en forma de metil éster representa el grado de esterificación (DE). El término DE es bien comprendido por los expertos en la técnica y puede representarse como el porcentaje del número total de grupos carboxilo que están esterificados, es decir, si cuatro de los cinco grupos ácidos están esterificados esto representa un grado de esterificación del 80 %, o como el contenido de metoxilo de la pectina. El máximo teórico despectivo para cada uno es del 100 % y del 16 % respectivamente. El DE, según se usa en la
- 65 presente memoria, se refiere al porcentaje total de grupos carboxilo que están esterificados. El grado de esterificación (DE) de los péptidos naturales puede variar considerablemente (entre el 60 y el 90%).

Las pectinas pueden clasificarse en aquellas que tienen un bajo grado de esterificación (baja metoxilación) o con un alto grado de esterificación (alta metoxilación). Una pectina con un "DE bajo" o de "LM" tiene un grado de esterificación por debajo del 50 %, mientras que una pectina con un "DE alto" o de "HM" tiene un grado de esterificación del 50 % o superior.

5 Las propiedades gelificantes de las soluciones acuosas de pectinas pueden ser controladas mediante la concentración de la pectina, el tipo de pectina, especialmente el grado de esterificación de las unidades de ácido galacturónico, y la presencia de sales añadidas.

10 En las composiciones de la presente invención se usan las pectinas de bajo DE. Estas pectinas tienen un grado de esterificación de desde el 5 hasta el 30 %, preferiblemente desde el 7 hasta el 30 %, tal como desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 25 %, por ejemplo, desde el 15 hasta el 25%.

15 Las pectinas de bajo DE se preparan habitualmente mediante la desesterificación de pectinas extraídas, normalmente a escala de laboratorio, mediante un proceso enzimático, o, a escala industrial, mediante el tratamiento con un ácido o con amoníaco en un medio alcohólico heterogéneo. El tratamiento con amoníaco crea las denominadas pectinas de bajo DE amidadas. Según se usa en este documento, el término "pectina de bajo DE" incluye tanto las pectinas de bajo DE amidadas como no amidadas.

20 Las pectinas de bajo DE pueden ser adquiridas comercialmente. Un ejemplo de una pectina de bajo DE que puede usarse en la presente invención es SLENDID® 100, suministrada por CP Kelco (Lille Skensved, Dinamarca) que tiene un grado de esterificación de aproximadamente el 15 al 25%.

25 El mecanismo primario por el que las pectinas de bajo DE gelifican en solución acuosa es a través de su exposición a iones metálicos, tales como los encontrados en el fluido de la mucosa nasal, según se describe en el documento WO98/47535. Las soluciones de la invención no deberían gelificar durante su almacenamiento. Por lo tanto, las soluciones que contienen una pectina están sustancialmente exentas de agentes que provoquen la gelificación de la pectina, tales como iones metálicos divalentes, especialmente iones de calcio. Por "sustancialmente exentas" de iones metálicos divalentes queremos decir que están exentas en más del 97 %, preferiblemente en más del 99 %, más preferiblemente en más del 99,9 % y especialmente en más del 99,99 % de iones metálicos divalentes.

La concentración de pectina en las composiciones de la invención está preferiblemente en el intervalo de 1 a 40 mg/ml, más preferiblemente desde 2 hasta 30 mg/ml y muy preferiblemente desde 5 hasta 25 mg/ml.

35 Una composición de la invención preferida que contiene pectina comprende entre 0,2 y 16 mg/ml de fentanilo (expresado como base de fentanilo) y entre 5 y 25 mg/ml de una pectina en un valor de DE desde el 7 hasta el 30 % y tiene un pH de desde 3,4 hasta 5,0 y una osmolalidad de desde 0,25 hasta 0,35 osmol/kg.

40 El pH de las composiciones de la invención puede regularse. Por ejemplo, pueden usarse soluciones acuosas tamponadas. Alternativamente, el pH de las composiciones de la presente invención puede ajustarse usando cualquier agente acidificante o alcalinizante farmacéuticamente aceptable que sea compatible con los otros componentes de las composiciones. Algunos ejemplos de agentes acidificantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido metansulfónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico y ácido málico. Algunos ejemplos de agentes alcalinizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, hidróxido sódico, hidróxido potásico, meglumina, trometamina, bicarbonato sódico, monoetanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

50 Con objeto de evitar una gelificación indeseada de la pectina, el agente acidificante o el agente alcalinizante preferiblemente no deberían contener ningún ión metálico alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, no debería ser hidróxido sódico, hidróxido potásico ni bicarbonato sódico.

El pH de las composiciones de la invención es generalmente preferiblemente desde 3 hasta 6. Para las composiciones que contienen pectina de la invención, el pH es más preferiblemente desde 3,2 hasta 5,5 y muy preferiblemente desde 3,4 hasta 5,0.

55 Para asegurar que las composiciones de la invención son bien toleradas por el paciente cuando se administran por la nariz (por ejemplo, cuando se pulverizan en la cavidad nasal), es ventajoso que tengan una osmolalidad cercana a la del plasma. La osmolalidad es generalmente preferiblemente de desde 0,1 hasta 1,0 osmol/kg. Para las composiciones que contienen pectina de la invención, la osmolalidad es más preferiblemente desde 0,2 hasta 0,8 osmol/kg, aún más preferiblemente desde 0,2 hasta 0,4 osmol/kg y muy preferiblemente desde 0,25 hasta 0,35 osmol/kg.

65 La osmolalidad de las composiciones de la invención puede ajustarse hasta el valor deseado mediante la adición de cualquier agente apropiado. Habitualmente se usan sales de iones metálicos, en particular cloruro sódico, para ajustar la osmolalidad de las preparaciones farmacéuticas. Sin embargo, no es apropiado el uso de iones metálicos cuando la composición de la invención incluye una pectina porque las pectinas pueden formar un gel en presencia

- de iones metálicos. También hemos averiguado que la adición de iones metálicos, por ejemplo sodio, en forma de cloruro sódico, en las composiciones que contienen fentanilo y chitosan, da como resultado la formación de un precipitado. Por lo tanto, preferiblemente debería evitarse el uso de agentes que contengan iones metálicos. Hemos averiguado que la formación de un gel en las composiciones de fentanilo que contienen pectina también puede evitarse mediante el uso de un compuesto que contiene un ión no metálico, tal como un alcohol polihídrico, por ejemplo, manitol o sorbitol, o de un azúcar, por ejemplo, glucosa, sacarosa o trehalosa, para ajustar la osmolalidad. Algunos agentes especialmente preferidos para ajustar la osmolalidad son manitol y glucosa a una concentración de hasta 50 mg/ml.
- Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes tales como antioxidantes (por ejemplo, metabisulfito sódico), agentes quelantes (tales como ácido edético o una de sus sales), conservantes (tales como cloruro de benzalconio cloruro, ácido sórbico o una de sus sales, alcohol feniletílico y/o hidroxibenzoato de propilo), edulcorantes (tales como sacarina o aspartamo), saborizantes (tales como menta) u otros agentes usados generalmente en preparaciones farmacéuticas líquidas y bien conocidos por los expertos en la técnica.
- Preferiblemente, las composiciones de la invención contienen un conservante, o son estériles.
- Preferiblemente, las composiciones de la invención son apirógenas.
- La composición de la invención puede administrarse en la cavidad nasal en cualquier forma adecuada, por ejemplo, en forma de gotas o de aerosoles.
- Los procedimientos adecuados para la administración de una composición en la cavidad nasal serán bien conocidos por la persona experta habitual en la técnica. Puede usarse cualquier procedimiento adecuado. El procedimiento preferido de administración es el uso de un dispositivo de pulverización. Los dispositivos de pulverización pueden ser sistemas de dosis individuales (unitaria) o de dosis múltiples, por ejemplo, que comprenden un frasco, una bomba y un pulsador, y están disponibles en varias fuentes comerciales que incluyen Pfeiffer, Valois, Bepak y Becton-Dickinson. Los dispositivos de pulverización electrostática, tales como los descritos en el documento US 5.655.517, también son adecuados para la administración intranasal de las composiciones de la presente invención.
- Para un dispositivo de pulverización, el volumen de líquido típico que es dispensado en una única pulsación del pulverizador está en el intervalo de desde 0,01 hasta 0,15 ml. Un régimen de dosificación típico para un producto de pulverización nasal estaría en el intervalo de desde una pulverización en una única fosa nasal hasta dos pulverizaciones en cada fosa nasal.
- La dosis preferida de fentanilo o de una de sus sales es desde 0,01 hasta 5,0 mg (desde 10 hasta 5000 μg), más preferiblemente desde 0,015 hasta 4,0 mg (desde 15 hasta 4000 μg) y muy preferiblemente desde 0,02 hasta 3,0 mg (desde 20 hasta 3000 μg).
- La presente invención también proporciona un dispositivo de pulverización cargado con una composición según se ha definido anteriormente.
- La presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición según se ha descrito anteriormente. Este proceso comprende la mezcla de los componentes de la composición en agua. Puede usarse agua purificada, tal como agua para inyección.
- Las composiciones de esta invención pueden usarse para el tratamiento, el control o la prevención tanto del dolor agudo como crónico, en animales, incluyendo el ser humano. Las composiciones de la invención pueden usarse para tratar, controlar o prevenir dolor en una gran diversidad de estados dolorosos tales como los asociados a lesiones y accidentes traumáticos, enfermedades terminales, especialmente dolor intercurrente y postquirúrgico.
- La presente invención también proporciona el uso de una pectina con un grado de esterificación (valor del DE) de menos del 30 % en la preparación de un medicamento para la administración intranasal de fentanilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un animal, tal como un ser humano, en necesidad del mismo, medicamento que está sustancialmente exento de iones metálicos divalentes y está adaptado para proporcionar un pico de concentración plasmática de fentanilo ($C_{\text{máx}}$) que es desde el 20 hasta el 75 % del conseguido mediante el uso de una solución acuosa simple de fentanilo administrada intranasalmente a una dosis idéntica de fentanilo.
- En particular, la presente invención proporciona el uso de una pectina con un grado de esterificación (valor del DE) de menos del 30 % en la preparación de un medicamento para la administración intranasal de fentanilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un animal, tal como un ser humano, en necesidad del mismo, adecuado para el tratamiento, la prevención o el control del dolor agudo o crónico, medicamento que está sustancialmente exento de iones metálicos divalentes y que está adaptado para proporcionar un pico de concentración plasmática de fentanilo ($C_{\text{máx}}$) que es desde el 20 hasta el 75 % del conseguido mediante el uso de una solución acuosa simple de fentanilo administrada intranasalmente a una dosis idéntica de fentanilo.
- En las figuras:

la Figura 1 muestra los perfiles de concentración plasmática media de fentanilo tras la administración de una solución de fentanilo que comprende chitosan, y de una solución de fentanilo que no contenía chitosan, a una oveja obtenida en el Ejemplo 7.

la Figura 2 muestra los perfiles de concentración plasmática de fentanilo para tres formulaciones intranasales y una transmucosal obtenida en el Ejemplo 8.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Solución que contiene 1,57 mg/ml de citrato de fentanilo (equivalentes a 1 mg/ml de base de fentanilo) y 10 mg/ml de pectina

Se disolvieron 2 g de pectina (Slendid 100, CP Kelco, Dinamarca) con agitación en 180 ml de agua. Se añadieron 1 ml de alcohol feniletílico (R. C. Treat, Reino Unido) y 40 mg de hidroxibenzoato de propilo (Nipa Laboratories, Reino Unido) a la solución de pectina como conservantes. Se disolvieron 314 mg de citrato de fentanilo (MacFarlan Smith, Edimburgo, Reino Unido) y 8,3 g de manitol (Sigma, Poole, Reino Unido) en la solución de pectina, la solución se transfirió a un matraz volumétrico de 200 ml y se completó el volumen con agua. El pH de la solución era de 4,2 y la osmolalidad era de 0,33 osmol/kg.

Ejemplo 2 - Solución que contiene 1,57 mg/ml de citrato de fentanilo y 20 mg/ml de pectina

Se disolvieron 4 g de pectina (Slendid 100) con agitación en 180 ml de agua. Se añadieron 1 ml de alcohol feniletílico y 40 mg de hidroxibenzoato de propilo a la solución de pectina. Se disolvieron 314 mg de citrato de fentanilo y 8,3 g de manitol en la solución de pectina, la solución se transfirió a un matraz volumétrico de 200 ml y se completó el volumen con agua.

Se transfirieron 4 ml de la solución a un frasco de vidrio de 5 ml. Al frasco se fijó una bomba de pulverización Valois VP7 con pulsador (volumen de 0,1 ml) (Valois, Francia). La bomba se cebó pulsando varias veces. Una vez cebada, cada pulsación suministraba 0,1 ml de aerosol líquido que contenía 0,157 mg de citrato de fentanilo (equivalentes a 0,1 mg de base de fentanilo).

Ejemplo de Referencia 3 - Solución que contiene 1,57 mg/ml de citrato de fentanilo, 100 mg/ml de poloxámero 188 y 5 mg/ml de glutamato de chitosan

Se preparó una solución de 15 mg/ml de cloruro de benzalconio pesando 300 mg de una solución acuosa de cloruro de benzalconio al 50 % (Albright & Wilson, Reino Unido) en un matraz volumétrico de 10 ml, dispersándolo en aproximadamente 8 ml de agua, y completando después la disolución con agua hasta 10 ml.

Se añadieron 2,5 ml de una solución de 15 mg/ml cloruro de benzalconio y 200 ml de agua a 25 g de poloxámero 188 en un vaso de precipitados. El vaso de precipitados se puso en un baño de hielo y su contenido se agitó hasta que el poloxámero se disolvió. Se agitaron 1,25 g de glutamato de chitosan (Protasan UPG213, Pronova, Noruega) y 11,25 g de manitol en la solución del poloxámero hasta que se disolvieron. Se disolvieron 393 mg de citrato de fentanilo en aproximadamente 10 ml de agua y se añadieron a la solución de poloxámero. La solución se transfirió a un matraz volumétrico de 250 ml y el volumen se completó con agua.

El pH de la solución era de 3,3 y la osmolalidad era de 0,56 osmol/kg.

Se rellenó con 0,123 ml de las muestras de la solución final, el vial de vidrio de un dispositivo de pulverización nasal monodosis (Unitdose System, Pfeiffer, Alemania). El vial se cerró herméticamente con un cierre de caucho y se acopló al dispositivo. Al pulsarlo, el dispositivo emitió 0,1 ml de aerosol líquido que contenía una dosis de 0,157 mg de citrato de fentanilo (equivalentes a 0,1 mg de base de fentanilo).

Ejemplo 4 - Solución que contiene 6,28 mg/ml de citrato de fentanilo (equivalentes a 4 mg/ml de base de fentanilo) y 10 mg/ml de pectina

Se disolvieron 2,5 g de pectina (Slendid 100) con agitación en 200 ml de agua, se añadieron 1,25 ml de alcohol feniletílico y 50 mg de hidroxibenzoato de propilo a la solución de pectina. Se disolvieron 1,58 mg de citrato de fentanilo y 9 g de manitol en la solución de pectina, la solución se transfirió a un matraz volumétrico de 250 ml y el volumen se completó con agua.

El pH de la solución era de 3,8 y la osmolalidad era de 0,30 osmol/kg.

Se rellenó con 0,123 ml de las muestras de la solución final el vial de vidrio de un dispositivo de pulverización nasal

monodosis (Unitdose System, Pfeiffer, Alemania). El vial se cerró herméticamente con un cierre de caucho y se acopló al dispositivo. Al pulsarlo, el dispositivo emitió 0,1 ml de un aerosol líquido que contenía una dosis de 0,628 mg de citrato de fentanilo (equivalentes a 0,4 mg de base de fentanilo).

5 **Ejemplo de Referencia 5 - Preparación de solución que contiene 1,57 mg/ml de citrato de fentanilo**

10 Se disolvieron 78,5 mg de citrato de fentanilo en 40 ml de agua. Se añadieron 0,5 ml de una solución de 15 mg/ml de cloruro de benzalconio y 2,4 g de manitol a la solución de fentanilo, que se agitó hasta que se disolvieron todos los ingredientes. La solución se transfirió a un matraz volumétrico de 50 ml y el volumen se completó con agua.

Ejemplo de Referencia 6 - Preparación de una solución que contiene 1,57 mg/ml de citrato de fentanilo y 5 mg/ml de glutamato de chitosan

15 Se disolvieron 250 mg de glutamato de chitosan en 40 ml de agua. Se añadieron 0,5 ml de una solución de 15 mg/ml de cloruro de benzalconio, 78,5 mg de citrato de fentanilo y 2,4 g de manitol a la solución de chitosan, que se agitó hasta que se disolvieron todos los ingredientes. La solución se transfirió a un matraz volumétrico de 50 ml y el volumen se completó con agua.

20 **Ejemplo 7 - Comportamiento farmacocinético de las formulaciones intranasales de fentanilo en ovejas**

25 Las soluciones preparadas en los Ejemplos de Referencia 5 y 6 se administraron intranasalmente a ovejas. Se usó un grupo de 8 animales, pesando cada uno aproximadamente 60 kg. Las dosis se administraron con un patrón aleatorio cruzado y cada animal recibió 0,3 ml de cada solución de ensayo (equivalentes a 0,3 mg de base de fentanilo) intranasalmente. Las dosis nasales se administraron mediante un dispositivo de pulverización dividiéndose el volumen de la dosis igualmente entre ambas fosas nasales.

30 Se recogieron muestras sanguíneas y de plasma por separado. Las muestras de plasma se analizaron mediante un procedimiento de CL-EM-EM para comprobar su contenido de fentanilo.

En la Figura 1 se muestran las curvas de concentración plasmática media - tiempo de las dos soluciones nasales del ensayo. Las curvas eran esencialmente idénticas e indicaban que el fentanilo se absorbía rápidamente tanto en ausencia como en presencia de chitosan.

35 **Ejemplo 8 - Comportamiento farmacocinético de las formulaciones intranasales y orales transmucosales en voluntarios humanos**

40 Se realizó un estudio clínico para evaluar el comportamiento farmacocinético de tres formulaciones intranasales de fentanilo y de una formulación de una pastilla transmucosal (Actiq®, Elan Pharmaceuticals, Reino Unido).

Las formulaciones intranasales se prepararon según se ha descrito en el Ejemplo 1, y en los Ejemplos de Referencia 3 y 6 anteriores.

45 El estudio fue un mal m de cruce completo de cuatro vías aleatorizado en un grupo de 18 voluntarios adultos sanos. Las dosis intranasales se administraron mediante el uso de los dispositivos de Pfeiffer Unitdose. Cada sujeto recibió una única nebulización en una fosa nasal para proporcionar una dosis de fentanilo de 0,1 mg. La dosis de Actiq® se proporcionó como una pastilla que contenía 200 mg (0,2 mg) de fentanilo. La pastilla se administró disolviéndola en la boca durante un periodo de aproximadamente 15 minutos. Se recogieron muestras plasmáticas de los sujetos y se analizaron para comprobar su contenido de fentanilo mediante el uso de un ensayo de CL-EM-EM. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos a partir de los datos plasmáticos.

50 En la Figura 2 se muestran las curvas de concentración plasmática frente al ajuste para las tres formulaciones intranasales y la transmucosal. En la Tabla 1 se proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos.

Tabla 1. Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios del fentanilo.

Formulación	T _{máx} (min)	C _{máx} (pg/ ml)	AUC (pg/ml·h)	Biodisponibilidad relativa a Actiq® (%)
Solución nasal de chitosan	12	647	95747	166
Solución nasal de pectina	21	337	87079	147
Solución nasal de poloxámero + chitosan	18	442	82614	143
Actiq® (oral transmucosal)	101	264	117840	(100)

55

En vista de los resultados del estudio con ovejas descrito en el Ejemplo 7, puede considerarse que el comportamiento farmacocinético de la solución de quitosán en el estudio con voluntarios humanos es representativo de una solución acuosa simple de fentanilo. Las formulaciones intranasales que contienen pectina y una mezcla de poloxámero y quitosán fueron capaces de reducir la $C_{máx}$ hasta unos valores del 52 % y del 68 %, respectivamente, relativos a la solución nasal de quitosán.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para administración intranasal para su uso en el tratamiento o la prevención de dolor agudo o crónico, que comprende una solución acuosa de
- 5 (i) fentanilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y
(ii) una pectina con un grado de esterificación (valor del DE) de desde el 5 al 30 %.
- con la condición de que la composición esté sustancialmente libre de iones metálicos divalentes; y que, en comparación con una solución acuosa simple de fentanilo administrada intranasalmente a la misma dosis, proporciona un pico de concentración plasmática de fentanilo ($C_{máx}$) que es desde el 20 hasta el 75 % de aquel logrado usando una solución acuosa simple de fentanilo administrada intranasalmente a una dosis de fentanilo idéntica.
- 10 2. Una composición para su uso según la reivindicación 1, que en comparación con una solución acuosa simple de fentanilo administrada intranasalmente a la misma dosis, proporciona un pico de concentración plasmática de fentanilo ($C_{máx}$) que es desde el 30 hasta el 70 % de aquel logrado usando una solución acuosa simple de fentanilo administrada intranasalmente a una dosis de fentanilo idéntica.
- 15 3. Una composición para su uso según las reivindicaciones 1 o 2, que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de fentanilo, preferiblemente citrato de fentanilo.
- 20 4. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la pectina tiene un valor del DE de desde el 7 hasta el 30 %, o desde el 10 hasta el 25 %.
- 25 5. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de pectina es desde 1 hasta 40 mg/ml, o desde 2 hasta 30 mg/ml, o desde 5 hasta 25 mg/ml.
- 30 6. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que en al menos el 99 % está exenta de iones metálicos divalentes.
7. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores con una osmolalidad de desde 0,2 hasta 0,4 osmol/kg o desde 0,25 hasta 0,35 osmol/kg.
- 35 8. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores con un pH de desde 3,4 hasta 5,0.
9. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de fentanilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es desde 0,05 hasta 30 mg/ml, o desde 0,1 hasta 20 mg/ml (expresada como base de fentanilo).
- 40 10. Una composición para su uso según la reivindicación 9, en la que la concentración de fentanilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es desde 0,1 hasta 16 mg/ml (expresada como base de fentanilo).
- 45 11. Una composición para su uso según la reivindicación 1, que comprende una solución acuosa de
- (i) desde 0,2 hasta 16 mg/ml de fentanilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (expresado como base libre de fentanilo) y
- 50 (ii) desde 5 hasta 25 mg/ml de una pectina que tiene un valor del DE de desde el 7 hasta el 30 %; y tiene un pH de desde 3,4 hasta 5,0 y una osmolalidad de desde 0,25 hasta 0,35 osmol/kg.
12. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende un agente de ajuste de osmolalidad y en la que el agente de ajuste de la osmolalidad se elige de entre manitol, sorbitol, dextrosa y trehalosa.
- 55 13. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que está adaptada para ser administrada en la nariz en forma de gotas o como un aerosol.
- 60 14. El uso de una pectina con un grado de esterificación (valor del DE) de desde el 5 hasta el 30 % en la preparación de un medicamento para la administración intranasal de fentanilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o en la prevención del dolor agudo o crónico, medicamento que está sustancialmente exento de iones metálicos divalentes y que está adaptado para proporcionar un pico de concentración plasmática de fentanilo ($C_{máx}$) que es desde el 20 hasta el 75 % de aquel logrado usando una solución acuosa simple de fentanilo administrada intranasalmente a una dosis de fentanilo idéntica.
- 65 15. Uso según la reivindicación 14, en el que la pectina tiene un valor del DE de desde el 7 hasta el 30 %, o desde el

10 hasta el 25%.

16. Un dispositivo de pulverización cargado con una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

5

17. Un proceso para la preparación de una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, proceso que comprende la mezcla de fentanilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con la pectina en agua.

Figura 1. Perfiles de concentración plasmática media tras la administración intranasal de soluciones de fentanilo a ovejas (n = 8 ± DT)

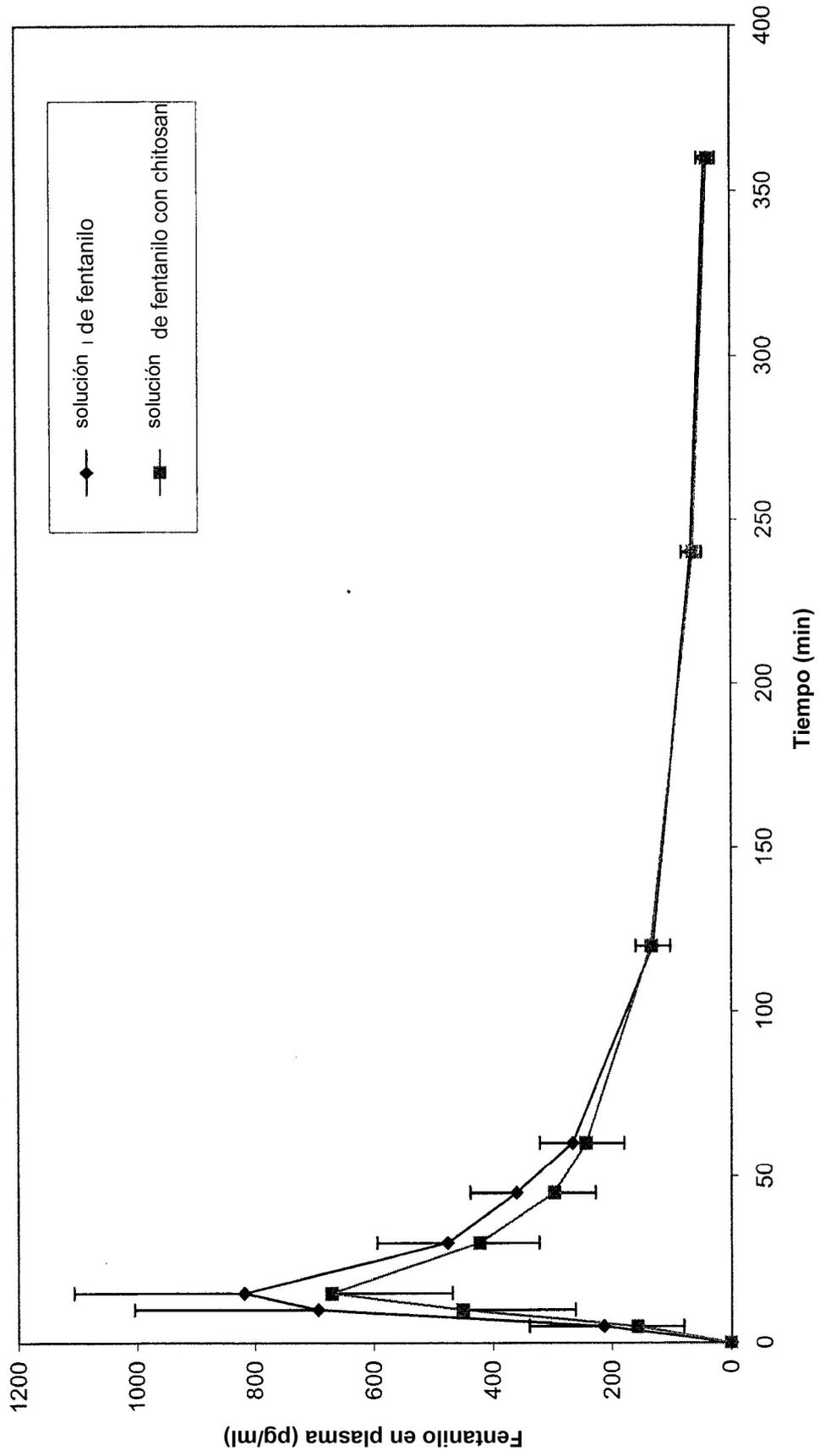


Figura 2. Perfiles de concentración plasmática tras la administración de fentanilo mediante la vía intranasal (100 mcg) y oral transmucosal (200 mcg) (media, n = 18)

