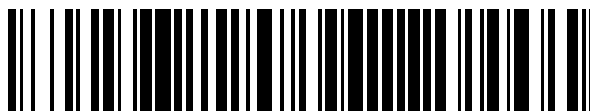


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 507**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2007 E 16163199 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 3072504**

54 Título: **Formas de dosificación transmucosa oral de pequeño volumen**

30 Prioridad:

06.01.2006 US 756937 P
05.01.2007 US 650174

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
21.10.2020

73 Titular/es:

ACELRX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
351 Galveston Dr
Redwood City, CA 94063, US

72 Inventor/es:

PALMER, PAMELA;
SCHRECK, THOMAS;
TZANNIS, STELIOS;
HAMEL, LARRY y
POUTIATINE, ANDREW

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 788 507 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas de dosificación transmucosa oral de pequeño volumen

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona formas de dosificación de administración de fármacos transmucosa orales de pequeño volumen que tienen diversos tamaños y características, denominadas en este documento "NanoTabs[®]" y métodos para usar las mismas.

Antecedentes de la tecnología

10 En la actualidad, los regímenes de tratamiento estándar para la administración oral de fármacos para el tratamiento de una serie de afecciones tienen limitaciones claras con respecto tanto a la eficacia como a la toxicidad. Las rutas de administración, las formulaciones y el control de la dosis, entre otros atributos, contribuyen a estas limitaciones.

15 La tecnología de administración de fármacos reproducible y efectiva representa un área de investigación activa y los sistemas de administración de fármacos controlados ofrecen numerosas ventajas en relación con las formas de dosificación convencionales, que incluyen una eficacia mejorada, una toxicidad reducida, así como un mejor cumplimiento y conveniencia del paciente. Esto es particularmente relevante para el tratamiento del dolor, más específicamente: dolor agudo, intermitente y penetrante.

20 Los fármacos basados en una variedad de rutas de administración y el desarrollo de formas de dosificación nuevas y mejoradas para el tratamiento de una gran cantidad de afecciones médicas, como el dolor, es un proceso continuo. Sigue existiendo la necesidad de desarrollar formas de dosificación de fármacos más seguras sin la fluctuación en los niveles eficaces que se observan con fármacos que usan formas de dosificación actuales disponibles comercialmente. Los regímenes de tratamiento actualmente disponibles para el tratamiento del dolor a menudo no proporcionan a los pacientes un efecto terapéutico suficiente o constante, a menudo debido a un inicio de acción lento y errático y la dificultad para ajustar y controlar las dosis de manera que la afección médica no se trate de manera efectiva.

25 Las patentes de los Estados Unidos Nos. 6,974,590, 6,764,696, 6,641,838, 6,585,997, 6,509,036, 6,391,335, 6,350,470, 6,200,604 y las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos Nos. 20050176790, 20050142197 y 20050142198 describen combinaciones farmacéuticas de compuestos activos como el fentanilo y sus congéneres en combinación con un agente efervescente utilizado como potenciador de la penetración para influir en la permeabilidad del compuesto activo a través de la mucosa bucal, sublingual y gingival.

30 Las patentes de los Estados Unidos No. 6,761,910 y 6,759,059 y la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 20040213855 divulgan composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos agudos tales como dolor por administración sublingual de una mezcla ordenada de micropartículas esencialmente libre de agua con al menos un agente farmacéuticamente activo adherido a las superficies de las partículas portadoras por medio de un agente promotor de bioadhesión y/o mucoadhesión. La patente de los Estados Unidos No. 6,759,059 describe composiciones y métodos para la administración sublingual de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usando una tableta que tiene un tamaño de aproximadamente 100 mg.

35 Las patentes de los Estados Unidos Nos. 5,800,832 y Patente No. 6,159,498 (Tapolsky, et al.), y las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos Nos. 20030194420 y 20050013845 describen un dispositivo de suministro de fármaco biodegradable soluble en agua, por ejemplo, un disco de película bicapa que tiene una capa adhesiva y una capa de soporte, ambas solubles en agua, que se adhieren a las superficies mucosas.

40 Las patentes de los Estados Unidos Nos. 6,682,716; 6,855,310; 7,070,762 y 7,070,764 y (Rabinowitz, et al.), describen la administración de un analgésico a través de la ruta de inhalación utilizando un método que comprende: a) calentar una capa delgada de fármaco analgésico sobre un soporte sólido para formar un vapor; y, b) hacer pasar aire a través del vapor calentado para producir partículas de aerosol.

45 La patente de los Estados Unidos No. 6,252,981 (Zhang et al.) describe la administración oral de fármacos en la mucosa como un método alternativo de formulación sistémica de administración de fármacos y un método para la administración oral transmucosa de un producto farmacéutico. La invención proporciona una formulación de fármaco que comprende un agente farmacéutico sólido en solución sólida con un agente de disolución en forma sólida, produciendo una solución sólida. La formulación de solución sólida puede combinarse adicionalmente con reguladores y otros excipientes según sea necesario para facilitar la fabricación, almacenamiento, administración y suministro del fármaco a través del tejido de la mucosa oral. La formulación se puede usar con una variedad de formas de dosificación de administración transmucosa oral, como una tableta, una pastilla, una pastilla en una barra, un chicle y un parche bucal o mucoso. Véase, también Zhang et al, Clin Pharmacokinet. 2002; 41(9): 661-80.

55 Una cantidad de formas de dosificación transmucosa para el tratamiento del dolor se encuentran actualmente en desarrollo clínico, ejemplos de las cuales incluyen un aerosol de morfina bucal y un aerosol de fentanilo bucal (Generex Biotechnology) y una tableta oral de fentanilo de disolución rápida para administración sublingual

(Rapinyl™; Endo Pharmaceuticals). Dos preparaciones de fentanilo transmucosa que actualmente están disponibles comercialmente son una tableta bucal de fentanilo (FENTORA™; Cephalon), y ACTIQ® (Cephalon), una forma transmucosa oral de citrato de fentanilo administrada como piruleta, ambas solo indicadas para el tratamiento del dolor irruptivo por cáncer. en pacientes que ya están recibiendo y que son tolerantes a la terapia con opioides por su dolor subyacente persistente por cáncer.

Aunque se han descrito diversos sistemas de administración de fármacos orales y formas de dosificación para el tratamiento de diversos trastornos y afecciones médicas, sigue existiendo la necesidad de formas de dosificación, formulaciones y regímenes de tratamiento mejorados para su uso en el tratamiento de dichos trastornos y afecciones médicas, por ejemplo, para el tratamiento del dolor agudo y penetrante.

Una alta biodisponibilidad es crítica para un tratamiento eficaz con una variedad de fármacos que incluyen opioides, ya que las dosis más altas del fármaco deben empaquetarse en la forma de dosificación comercial para contrarrestar la biodisponibilidad generalmente pobre. Un ejemplo es la oximorfona (Opana®), que tiene una biodisponibilidad del 10 % y, por lo tanto, debe empaquetarse con nueve veces más fármaco para la tableta oral en comparación con la forma de dosificación IV equivalente. Especialmente problemáticos son los sistemas de fármacos que tienen grandes cantidades de fármaco residual después del uso completo del producto. Un ejemplo es IonSys™, que es un sistema de administración de fármacos ineficiente (transdérmico) que requiere tres veces la cantidad de fármaco empaquetada en el parche transdérmico con respecto a la que se administra al paciente durante el uso regular. Estos sistemas ineficientes, ya sean píldoras o parches orales, pueden ser objeto de abuso fácilmente inyectando el fármaco por ruta intravenosa y obteniendo una biodisponibilidad completa del exceso de fármaco. Si una forma de dosificación administrada por la ruta de administración prevista proporciona una biodisponibilidad cercana a la completa, entonces el abuso del fármaco por inyección intravenosa no proporciona una biodisponibilidad aumentada y, por lo tanto, esta formulación puede mitigar el abuso y el desvío de fármacos.

Sigue habiendo una necesidad de formas de dosificación mejoradas para la administración oral de fármacos que proporcionen un inicio de acción más rápido y consistente, concentraciones plasmáticas más consistentes y una biodisponibilidad más alta y más consistente que las formas de dosificación disponibles actualmente. La presente invención aborda esta necesidad.

Breve resumen de la invención.

La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. La invención proporciona una forma de dosificación soluble de administración transmucosa oral de fármaco de pequeño volumen para administración transmucosa oral a un sujeto, que comprende: de 0.25 a 200 microgramos (mcg) de Sufentanilo, y dicha forma de dosificación tiene un volumen de menos de 20 µl o una masa de menos de 20 mg, en donde la forma de dosificación es una tableta.

Esta divulgación proporciona composiciones y métodos que comprenden formas de dosificación de suministro de fármacos transmucosa orales de pequeño volumen o "NanoTabs®" que contienen una dosificación unitaria predeterminada de una cantidad farmacéuticamente activa de un fármaco, que puede administrarse por sí misma, a la vez que proporciona un efecto terapéutico y un perfil farmacocinético predecible y seguro.

El tamaño pequeño de la forma de dosificación y su colocación en la cavidad sublingual permiten que las moléculas lipofílicas potentes se absorban a través de la mucosa con una respuesta de saliva mínima y una deglución mínima del fármaco. Esta evitación de la absorción gastrointestinal (GI) permite un inicio de acción más rápido y consistente, concentraciones plasmáticas más consistentes y una mayor biodisponibilidad. Esta ruta de administración minimiza la absorción de fármacos a través de la ruta GI, que es variable y por la cual puede ocurrir un metabolismo significativo del fármaco en el estómago y los intestinos.

La forma de dosificación de la invención tiene características bioadhesivas y puede adherirse a la mucosa oral, por ejemplo, una membrana sublingual o bucal. Dichas formas de dosificación pueden ser del tipo hidrogel o erosionable.

Las formas de dosificación de la invención tienen una masa de menos de 20 mg menos y/o un volumen de menos de 20 µl.

Una forma de dosificación de la invención encuentra utilidad en la administración transmucosa oral del opioide Sufentanilo. El Sufentanilo se puede absorber a través de la ruta transmucosa y sufre de metabolismo gastrointestinal y de primer paso y, por lo tanto, puede beneficiarse de esta forma de dosificación.

La forma de dosificación de la invención comprende el fármaco opioide Sufentanilo en una cantidad seleccionada del grupo que consiste en aproximadamente 0.25 mcg a 200 microgramos (mcg) de Sufentanilo, o de aproximadamente 2.5 mcg a 100 mcg de Sufentanilo, por ejemplo, aproximadamente 2.5, 5, 10 o 15 microgramos de Sufentanilo.

La forma de dosificación está diseñada para la autoadministración por un sujeto con o sin un dispositivo, en donde la forma de dosificación tiene una forma seleccionada del grupo que consiste en un disco redondo con una cara plana,

cóncava o convexa, una forma elipsoide, una forma esférica y un polígono con tres o más bordes y caras planas, cóncavas o convexas.

Una forma de dosificación de la invención puede caracterizarse por un tiempo de erosión de 30 segundos hasta 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas o más.

La biodisponibilidad de un fármaco después de una administración transmucosa oral única o repetida de una forma de dosificación de la invención a un sujeto es mayor que 65 %, mayor que 75 %, mayor que 85 %, mayor que 90 % o mayor que 94 %.

Las formas de dosificación de la invención se caracterizan además por una $C_{\text{máx}}$ con un coeficiente de variación de menos del 30 % o 40 %; un AUC con un coeficiente de variación de menos del 30 % o 40 %; un $T_{\text{máx}}$ con un coeficiente de variación inferior al 40 %; una vida media plasmática de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas; y una relación de tiempo terapéutico mayor de 0.07 o de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.0 después de una única administración transmucosa oral a un sujeto.

La cantidad de fármaco en la forma de dosificación que se absorbe a través de la ruta transmucosa oral es al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de la cantidad total de fármaco en la forma de dosificación.

La invención proporciona además una forma de dosificación de la invención para usar en el tratamiento del dolor, por ejemplo, dolor agudo, dolor irruptivo o dolor postoperatorio.

Breve descripción de las figuras.

La Figura 1 es una representación gráfica de la cinética de disolución in vitro de las formulaciones de NanoTab® de Sufentanilo #46- #48 que se usaron en el estudio clínico en humanos descrito en el Ejemplo 1.

La Figura 2 es una representación gráfica de las concentraciones plasmáticas de Sufentanilo después de la administración intravenosa o la administración de dosis única sublingual de tres dosis diferentes de NanoTabs® de Sufentanilo en voluntarios humanos sanos (n=12).

La Figura 3 es una representación gráfica de las concentraciones plasmáticas de Sufentanilo después de la administración sublingual de una formulación NanoTab® #44 de Sufentanilo (equivalente a la formulación #47 humana; n=3) en comparación con la administración intravenosa de Sufentanilo (n=3) en un modelo de perro Beagle sano y consciente. Las barras de error representan errores estándar alrededor de la media (SEM).

La Figura 4 es una representación gráfica de las concentraciones plasmáticas de Sufentanilo luego de la administración sublingual de la formulación de NanoTab® de Sufentanilo de desintegración lenta #58 (n=3) en un modelo de perro Beagle sano y consciente.

La Figura 5 es una representación gráfica de las concentraciones plasmáticas de Sufentanilo después de la administración sublingual de una solución de Sufentanilo (n=6) o después de la ingestión oral de un NanoTab® de Sufentanilo (n=6) en comparación con la administración intravenosa de Sufentanilo (n=3) en un modelo de perro Beagle consciente. Las barras de error representan $\pm$ error estándar alrededor de la media (SEM).

La Figura 6 es una representación gráfica de las concentraciones plasmáticas de fentanilo después de la administración sublingual de la formulación NanoTab® #60 (n=2) de fentanilo que se desintegra en el medio y la formulación NanoTab® #62 de fentanilo que se desintegra lentamente (n=3) en comparación con la administración intravenosa de fentanilo (n=3) en un modelo de perro Beagle sano y consciente. Las barras de error representan $\pm$ error estándar alrededor de la media (SEM).

La Figura 7 es una representación gráfica de las concentraciones plasmáticas de alfentanilo después de la administración sublingual de un NanoTab® alfentanilo (n=2) en comparación con la administración intravenosa de alfentanilo (n=3) en un modelo de perro Beagle sano y consciente. Las barras de error representan $\pm$ error estándar alrededor de la media (SEM).

Descripción detallada

La presente invención está definida por las reivindicaciones

Se divulga en el presente documento una forma de dosificación transmucosa oral o NanoTab® que proporciona una alta biodisponibilidad, baja variabilidad en $T_{\text{máx}}$, baja variabilidad en $C_{\text{máx}}$ y baja variabilidad en AUC. Los NanoTabs® también proporcionan disolución, solubilidad y estabilidad controladas, lo que resulta en una liberación controlada del fármaco a lo largo del tiempo, lo que resulta en niveles plasmáticos prolongados dentro de la ventana terapéutica.

La invención y esta descripción se basan en una pequeña forma de dosificación transmucosa oral sólida o NanoTab®, algunas de las cuales se adhieren a la mucosa oral durante el período de administración del fármaco. La forma de dosificación transmucosa minimiza la respuesta de saliva y, por lo tanto, minimiza la administración del fármaco al tracto gastrointestinal, de modo que la mayoría del fármaco se administra a través de la mucosa oral.

5 Debe observarse que, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "una formulación de fármaco" incluye una pluralidad de tales formulaciones y la referencia a "un dispositivo de administración de fármacos" incluye sistemas que comprenden formulaciones de fármacos y dispositivos para la contención, almacenamiento y administración de tales formulaciones.

10 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención.

Definiciones

15 El término "NanoTab®", como se usa en el presente documento, se refiere a una forma de dosificación de pequeño volumen que tiene un volumen de aproximadamente 0 µl (microlitros) a aproximadamente 100 µl y una masa de aproximadamente 0 mg (miligramos) a aproximadamente 100 mg. Un NanoTab® puede o no tener características bioadhesivas y es una forma de dosificación que contiene fármaco soluble que puede tener características de comprimidos formadores de hidrogel o erosionables.

20 El término "formulación" o "formulación de fármaco" o "forma de dosificación" como se usa en el presente documento se refiere a una entidad física que contiene al menos un agente terapéutico o fármaco para administrar a un sujeto. Puede estar en forma de pastilla, píldora, tableta, cápsula, membrana, tira, líquido, parche, película, gel, aerosol, goma u otra forma.

25 Los términos "fármaco", "medicación", "agente farmacológicamente activo" y similares se usan indistintamente en el presente documento y generalmente se refieren a cualquier sustancia que altera la fisiología de un animal. El NanoTab® de la divulgación puede usarse para administrar cualquier fármaco que pueda administrarse por la ruta transmucosa oral en una cantidad susceptible de administración a través del pequeño tamaño del NanoTab®, es decir, 0.25 µg a 99.9 mg, 1 µg a 50 mg o 1 µg a 10 mg.

El término "fármaco" como se usa en el presente documento con referencia a un NanoTab® de la divulgación significa cualquier "fármaco", "agente activo", "ingrediente activo", "medicación" o "agente terapéuticamente activo" que puede administrarse eficazmente mediante la ruta transmucosa oral.

30 El término "fármaco" tal como se aplica al tratamiento del dolor (analgesia) incluye Sufentanilo, congénere de Sufentanilo, tales como alfentanilo, fentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, trefentanilo y mirfentanilo, así como formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos terapéuticos. El uso de "fármaco" o la expresión "Sufentanilo o un congénere" no pretende limitar el uso o las formas de dosificación que comprenden solo uno de estos compuestos opioides seleccionados. Además, la referencia a Sufentanilo solo o a un congénere de Sufentanilo seleccionado solo, por ejemplo, referencia a "fentanilo", se entiende que es solo un ejemplo de los fármacos adecuados para la administración de acuerdo con los métodos de la divulgación, y no pretende ser limitante de todas formas. Se entenderá además que una forma de dosificación puede incluir más de un agente terapéutico, en el que las combinaciones de ejemplo de agentes terapéuticos incluyen una combinación de dos o más análogos de opioides, tales como Sufentanilo más un opioide como alfentanilo, fentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, trefentanilo y mirfentanilo, o alcaloides de opio tales como morfina y codeína; opioides semisintéticos tales como heroína y oxycodona; y opioides totalmente sintéticos como la petidina y la metadona, que tienen estructuras no relacionadas con los alcaloides del opio, o cualquier otro fármaco que pueda divulgarse en combinación.

45 El término "congénere", como se usa en el presente documento, se refiere a una de muchas variantes o configuraciones de una estructura química común.

El término "sujeto" incluye cualquier sujeto, generalmente un mamífero (por ejemplo, humano, canino, felino, equino, bovino, ungulado, etc.), en el que se desea el tratamiento de un trastorno, como el manejo del dolor o la anestesia.

50 El término "membrana mucosa" se refiere generalmente a cualquiera de las membranas biológicas recubiertas de moco en el cuerpo. La absorción a través de las membranas mucosas de la cavidad oral es de particular interés. Por lo tanto, la absorción bucal, sublingual, gingival y palatina se contempla específicamente en este documento. En una realización preferida, se usan potenciadores de penetración para mejorar la absorción a través de los tejidos orales que más se parecen a la piel en su estructura celular, es decir, la encía y el paladar.

55 El término suministro "transmucosa" de un fármaco y similares pretende abarcar todas las formas de suministro a través o a través de una membrana mucosa. En particular, el suministro "transmucosa oral" de un fármaco incluye el suministro a través de cualquier tejido de la boca, faringe, laringe, tráquea o tracto gastrointestinal superior, particularmente incluyendo los tejidos de la mucosa sublingual, gingival y palatina.

Los términos "forma de dosificación oral", "forma de dosificación transmucosa oral" se pueden usar indistintamente en el presente documento y se refieren a una forma de dosificación para usar como se describe en el presente documento.

5 La forma de dosificación oral es típicamente una "forma de dosificación sublingual", pero en algunos casos pueden emplearse otras rutas transmucosa orales. Se depende de tales formas de dosificación oral para el suministro sostenido de fármacos a través de la mucosa oral.

10 El término "administración oral de fármacos transmucosa", como se usa en el presente documento, se refiere a una forma de dosificación en donde la administración de fármacos se produce sustancialmente a través de la ruta transmucosa y no a través de la deglución seguida de absorción GI. Las formas de dosificación están diseñadas para proporcionar una velocidad de disolución del fármaco que permita el suministro máximo a través de la mucosa oral, típicamente a través de la colocación de la forma de dosificación dentro de la cavidad sublingual.

15 Como se usa en el presente documento, "sublingual" significa literalmente "debajo de la lengua" y se refiere a un método de administración de sustancias a través de la boca de tal manera que las sustancias se absorben rápidamente a través de los vasos sanguíneos debajo de la lengua en lugar del tracto digestivo. Debido a la naturaleza altamente vascularizada de la membrana mucosa sublingual y al reducido número de capas de células epiteliales en comparación con otras membranas mucosas, la absorción de sustancias terapéuticas se produce rápidamente, lo que permite el acceso directo a la circulación sistémica y, por lo tanto, el inicio rápido de la acción, evitando todas las complicaciones de la administración oral.

20 Como se usa en el presente documento, el término "preparación formadora de hidrogel" significa una formulación sólida en gran parte desprovista de agua que al entrar en contacto con fluidos corporales, y en particular los de la mucosa oral, es capaz de absorber una solución acuosa tal como agua, de tal manera que se hinche, manteniendo una matriz estructural y formando un gel hidratado in situ. La formación del gel sigue una cinética única de desintegración (o erosión) mientras permite el control de la liberación terapéutica del fármaco a lo largo del tiempo, que ocurre principalmente por difusión.

25 El término " $T_{\text{máx}}$ ", como se usa en este documento, significa el punto de tiempo de la concentración plasmática máxima observada.

El término " $C_{\text{máx}}$ " como se usa en el presente documento significa la concentración plasmática máxima observada.

30 El término "AUC" como se usa en el presente documento significa "área bajo la curva" en un gráfico de concentración de fármaco en plasma versus tiempo. El AUC generalmente se administra para el intervalo de tiempo de cero a infinito, sin embargo, claramente las concentraciones de fármaco en plasma no se pueden medir 'hasta el infinito' para un paciente, por lo que se utilizan enfoques matemáticos para estimar el AUC a partir de un número limitado de mediciones de concentración. En un sentido práctico, el AUC (de cero a infinito) representa la cantidad total de fármaco absorbida por el cuerpo, independientemente de la tasa de absorción. Esto es útil cuando se trata de determinar si dos formulaciones de la misma dosis liberan la misma dosis de fármaco al cuerpo. El AUC de una forma de dosificación transmucosa en comparación con la de la misma dosificación administrada por ruta intravenosa sirve como base para una medición de la biodisponibilidad.

40 El término "F" como se usa en el presente documento significa "biodisponibilidad porcentual" y representa la fracción de fármaco absorbida del artículo de prueba en comparación con el mismo fármaco cuando se administra por ruta intravenosa. Se calcula a partir del AUC (0-infinito) del artículo de prueba después de la administración a través de la ruta prevista versus el AUC para el mismo fármaco después de la administración intravenosa. Se calcula a partir de la ecuación: $F (\%) = \text{AUC}_{\infty} (\text{artículo de prueba}) / \text{AUC}_{\infty} (\text{ruta intravenosa/artículo})$. Este es un término importante que establece la fracción relativa del fármaco absorbido a través de la ruta de prueba (o artículo) versus la cantidad máxima posible disponible a través de la ruta intravenosa.

45 El término "relación de tiempo terapéutica" o "TTR" representa el tiempo promedio que el fármaco está presente a niveles terapéuticos, definido como el tiempo dentro del cual la concentración plasmática del fármaco se mantiene por encima del 50 % de la $C_{\text{máx}}$ normalizada por la vida media de eliminación del fármaco y se calcula mediante la fórmula: $\text{TTR} = (\text{Tiempo superior al 50 \% de la } C_{\text{máx}}) / (\text{Vida media de eliminación intravenosa terminal del fármaco})$. El último término se obtiene de los datos de la literatura para el fármaco de interés en la especie apropiada.

50 El término "desintegración", como se usa en el presente documento, significa el proceso físico mediante el cual una tableta se descompone y es pertinente a la integridad física de la tableta sola. Esto puede ocurrir a través de varias formas diferentes, como romper en pedazos más pequeños y, en última instancia, partículas finas y grandes o, como alternativa, erosionar desde el exterior hasta que la tableta haya desaparecido.

55 El término "disolución" como se usa en el presente documento significa el proceso mediante el cual el ingrediente activo se disuelve de la tableta en presencia de un disolvente, fluidos in vitro o fisiológicos in vivo, por ejemplo, saliva, independientemente del mecanismo de liberación, difusión de la erosión.

El término "relación de hinchamiento" como se usa en el presente documento significa la relación de masa de la forma de dosificación después de la exposición completa al agua en comparación con su masa en el estado seco antes de la exposición. La relación de hinchamiento (SR) puede definirse en función de un tiempo específico de exposición al agua y expresarse como una relación o un porcentaje, por ejemplo, SR expresado como un porcentaje

5 = $(\text{Masa después de la exposición al agua} - \text{Masa seca inicial}) / (\text{Masa seca inicial}) \times 100$.

Como alternativa, dicha "relación de hinchamiento" puede definirse como la relación del volumen de una forma de dosificación después del contacto con agua en comparación con el volumen de la misma forma de dosificación antes del contacto con agua. La relación de hinchazón (SR) puede definirse en función de un tiempo específico de exposición al agua y expresarse como una relación o un porcentaje, por ejemplo, SR expresada como un porcentaje

10 = $(\text{volumen de la tableta después de la exposición} - \text{volumen de la tableta antes de la exposición}) / (\text{volumen de la tableta antes de la exposición}) \times 100$. Cuando las dimensiones radiales de un experimento de este tipo están bien controladas, se puede definir la misma relación de hinchamiento en términos de la dimensión variable, por ejemplo, espesor, como: SR expresado como porcentaje = $(\text{espesor de la tableta después de la exposición} - \text{espesor de la tableta antes de la exposición}) / (\text{espesor de la tableta antes de la exposición}) \times 100$.

15 El término "bioadhesión" como se usa en el presente documento se refiere a la adhesión a una superficie biológica más en general, incluidas las membranas mucosas.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un agente terapéutico, o una tasa de suministro de un agente terapéutico (por ejemplo, cantidad a lo largo del tiempo), eficaz para facilitar un efecto terapéutico deseado, tal como alivio del dolor. El efecto terapéutico deseado preciso (por ejemplo, el grado de alivio del dolor y la fuente del alivio del dolor, etc.) variará según la afección por tratar, la tolerancia del sujeto, el fármaco y/o la formulación del fármaco por administrar. (por ejemplo, la potencia del agente terapéutico (fármaco), la concentración del fármaco en la formulación y similares) y una variedad de otros factores que son evidentes para los expertos en la materia.

20

"Suministro sostenido de fármaco" se refiere a la liberación o administración de un fármaco desde una fuente (por ejemplo, una formulación de fármaco) durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, durante un período de un minuto o más. La administración sostenida de fármacos es, en efecto, lo opuesto a la administración de fármacos en bolo.

25

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

30

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

El término "no oclusivo" se usa aquí en su sentido más amplio para referirse a no atascar o cerrar la piel a la atmósfera por medio de un dispositivo de parche, depósito fijo, cámara de aplicación, cinta, vendaje, esparadrapo o similares que permanecen en la piel en el sitio de aplicación durante un período prolongado de tiempo.

35

El término "depósito en la mucosa" se usa aquí en su sentido más amplio para referirse a un reservorio o depósito de agente activo dentro o justo debajo de la membrana mucosa.

La expresión "mucoadhesión" se usa aquí para referirse a la adhesión a las membranas mucosas que están cubiertas por moco, tales como las de la cavidad oral y se usa indistintamente en el presente documento con el término "bioadhesión" que se refiere a la adhesión a cualquier superficie biológica.

40

El término "dispositivo de administración de fármacos" se usa indistintamente en el presente documento con el término "dispositivo dispensador" y significa un dispositivo que dispensa formas de dosificación transmucosa oral.

Formas de dosificación de suministro de fármacos transmucosa oral

La divulgación proporciona formas de dosificación de administración transmucosa oral de fármaco o NanoTabs®, que producen una respuesta de saliva reducida en comparación con otras formas de dosificación oral, proporcionando así altas tasas de absorción de la sustancia farmacéuticamente activa proporcionada en la forma de dosificación a través de la mucosa oral, y una absorción reducida a través del tracto gastrointestinal y, por lo tanto, ofrece un medio más consistente y reproducible de suministro de fármacos.

45

La forma de dosificación oral o NanoTab®, es típicamente una "forma de dosificación sublingual", pero en algunos casos pueden emplearse otras rutas transmucosa orales. Dichas formas de dosificación oral permiten el suministro sostenido de fármacos a través de la mucosa oral. La forma de dosificación es una composición sustancialmente homogénea que comprende uno o más ingredientes activos y puede comprender uno o más de: mucoadhesivos (también denominados en el presente documento "bioadhesivos") que proporcionan adherencia a la mucosa de la boca de un paciente; uno o más aglutinantes que proporcionan la unión de los excipientes en una sola tableta; uno o

50

55

más excipientes formadores de hidrogel; uno o más agentes de carga; uno o más lubricantes; uno o más potenciadores de absorción; uno o más excipientes reguladores; así como recubrimientos y otros excipientes y factores que modifican y controlan el tiempo de disolución y la cinética del fármaco o protegen el fármaco activo de la degradación.

- 5 Se prefiere el suministro sublingual ya que la mucosa sublingual es más fácilmente permeable a los fármacos que otras áreas de la mucosa, como la mucosa bucal, lo que da como resultado una absorción más rápida (Shojaei AH, et al. Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 1: 15-30, 1998).

- 10 Los NanoTabs® proporcionan el suministro de un mayor porcentaje (y cantidad) de fármaco a través de la mucosa oral y una disminución correspondiente en el suministro a través del tracto GI en comparación con las formas de dosificación oral tradicionales o las formas de dosificación transmucosa oral usadas clínicamente.

El sitio preferido para la administración oral de fármacos transmucosa es el área sublingual, aunque en ciertas realizaciones puede ser ventajoso que la forma de dosificación se coloque dentro de la mejilla, o que se adhiera al techo de la boca o la encía.

- 15 Las formas de dosificación están adaptadas para la administración oral transmucosa (por ejemplo, sublingual) de un fármaco y típicamente tienen un tiempo de disolución de hasta aproximadamente 60 minutos, en algunos casos hasta aproximadamente 120 minutos y en otros casos de hasta varias horas.

En general, más del 30 %, más del 50 %, más del 75 % o más del 95-99 % del fármaco en la forma de dosificación se absorbe a través de la mucosa oral.

- 20 La aplicación de las formas de dosificación de administración de fármacos no se limita a ninguna indicación terapéutica particular. En el presente documento se proporcionan ejemplos de aplicación de las formas de dosificación de administración de fármacos para uso en el tratamiento del dolor, sin embargo, el NanoTabs® encuentra utilidad en el tratamiento de cualquiera de una serie de afecciones y trastornos médicos, y no se limita a ningún fármaco o población de pacientes en particular. Como tal, el uso de NanoTabs® para la administración de fármacos encuentra utilidad en la administración de fármacos a poblaciones pediátricas y adultas y para el tratamiento de mamíferos humanos y no humanos.

Cuando los NanoTabs® son para uso en el tratamiento del dolor, los NanoTabs® son para la administración a poblaciones pediátricas y adultas, para el tratamiento de mamíferos humanos y no humanos, así como en poblaciones de pacientes con tolerancia a los opioides e ingenuos a los opioides.

- 30 Atributos de la forma de dosificación NanoTabs®

En una realización, las formas de dosificación o NanoTabs® están generalmente adaptadas para adherirse a la mucosa oral (es decir, son bioadhesivas) durante el período de administración del fármaco, y hasta que la mayor parte o la totalidad del fármaco se haya administrado desde la forma de dosificación en la mucosa oral. En otras realizaciones, las formas de dosificación o NanoTabs® no son bioadhesivas.

- 35 Un NanoTabs® tiene un volumen de aproximadamente 0 μ l (microlitros) a aproximadamente 100 μ l, una masa de aproximadamente 0 mg (miligramos) a aproximadamente 100 mg, un grosor de aproximadamente 0.1 mm a aproximadamente 10.0 mm, por ejemplo, de aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 3.0 mm; y un diámetro de aproximadamente 1.0 mm a aproximadamente 30.0 mm, de aproximadamente 1.0 mm a aproximadamente 10.0 mm, por ejemplo, aproximadamente 3.0 mm.

- 40 Más específicamente, un NanoTab® tiene una masa seleccionada del grupo que consiste en menos de 100 mg, menos de 90 mg, menos de 80 mg, menos de 70 mg, menos de 60 mg, menos de 50 mg, menos de 40 mg, menos de 30 mg, menos de 20 mg y menos de 10 mg.

Un NanoTab® también puede tener un volumen seleccionado del grupo que consiste en menos de 100 μ l, menos de 90 μ l, menos de 80 μ l, menos de 70 μ l, menos de 60 μ l, menos de 50 μ l, menos de 40 μ l, menos de 30 μ l, menos que 20 μ l y menos que 10 μ l.

- 45 Forma: Las formas de dosificación de NanoTab® pueden tener esencialmente cualquier forma que se ajuste a los parámetros mencionados en este documento con respecto a las dimensiones de NanoTab®. Las formas de ejemplo se seleccionan del grupo que consiste en un disco redondo con una cara plana, cóncava o convexa, una forma elipsoide, una forma esférica, un polígono con tres o más bordes y caras planas, cóncavas o convexas. Las formas NanoTab® pueden ser simétricas o asimétricas, y pueden tener características o geometrías que permitan un almacenamiento, manejo, empaque o dosificación controlados, convenientes o fáciles. La figura 6 ilustra algunas de estas formas.

Absorción oral versus GI: En general, más del 30 %, más del 50 %, más del 75 % o más del 95-99 % del fármaco en un NanoTab® se toma a través de la mucosa oral.

En ciertas realizaciones, el NanoTab® está adaptado para administrar 30 % o más de la cantidad total de fármaco contenido en una única forma de dosificación de fármaco a un individuo a través de la mucosa oral. En otras realizaciones, el porcentaje de la cantidad total de fármaco contenido en una dosis única de fármaco administrada por ruta transmucosa puede ser mayor que 30-40 %, 40-50 %, 60-70 %, 70-80 %, 80-90 % y preferiblemente mayor del 95 %. En realizaciones de ejemplo, al menos 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 %, de la cantidad total de fármaco contenida en una sola forma de dosificación de fármaco se administra a través de la mucosa oral.

El suministro de un mayor porcentaje (y cantidad) de fármaco a través de la mucosa oral y la correspondiente falta de suministro a través del tracto GI proporciona una mejora significativa sobre los métodos anteriores de suministro de fármaco.

Respuesta de saliva reducida: Las formas de dosificación de fármaco NanoTab® están diseñadas y adaptadas para reducir la respuesta de saliva, reduciendo la cantidad de fármaco ingerido y, por lo tanto, suministrando una cantidad sustancial de fármaco a un sujeto a través de la mucosa oral. El NanoTab® también proporciona formas de dosificación transmucosa oral con perfiles de disolución mejorados sobre las formas de dosificación transmucosa oral u oral descritas anteriormente, administración eficaz del fármaco a través de la mucosa oral y un nivel de plasma constante dentro de la ventana terapéutica.

Tiempo de erosión: Las formas de dosificación están diseñadas para proporcionar una tasa de erosión que permite la administración máxima a través de la mucosa oral, típicamente a través de la colocación de la forma de dosificación en la ubicación sublingual. Los tiempos de erosión para la administración sublingual de un NanoTab® son típicamente de aproximadamente 30 segundos hasta 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas y 8 horas.

Tiempo de disolución: Las formulaciones transmucosa orales están diseñadas típicamente para lograr tiempos de disolución del fármaco que variarán de 30 segundos a 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas o más, dependiendo del paciente y las circunstancias de la administración del fármaco, así como la farmacocinética intrínseca del fármaco. Se entenderá que la composición de las formulaciones transmucosa orales se puede ajustar para proporcionar tanto un intervalo de dosis como un intervalo de tiempos de disolución para adaptarse a situaciones clínicas particulares.

Formulaciones: Una forma de dosificación farmacéutica para administración transmucosa oral puede ser sólida o no sólida. En una realización preferida, la forma de dosificación es un sólido que se convierte en un hidrogel después del contacto con la saliva. En otra realización preferida, la forma de dosificación es un sólido que se erosiona sin formar un hidrogel después del contacto con la saliva.

Una forma de dosificación es una formulación sustancialmente homogénea que comprende 0.01-99 % p/p de los ingredientes activos (fármaco, medicación, etc.) y además comprende uno o más de: mucoadhesivos (también referidos aquí como "bioadhesivos") que proporcionan adherencia a la mucosa de la boca de un paciente; uno o más aglutinantes que proporcionan la unión de los excipientes en una sola tableta; uno o más excipientes formadores de hidrogel; uno o más agentes de carga; uno o más lubricantes; uno o más potenciadores de absorción; uno o más excipientes reguladores; uno o más recubrimientos; uno o más modificadores de liberación controlada; y uno o más excipientes y factores que modifican y controlan el tiempo de disolución o desintegración del fármaco y la cinética o protegen el fármaco activo de la degradación.

Los excipientes no se limitan a los anteriores, y se pueden encontrar numerosos portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos adecuados para usar en formas de dosificación oral en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, 1985.

Las formas de dosificación para la administración oral de fármacos transmucosa pueden incluir al menos un agente bioadhesivo (mucoadhesivo) o una mezcla de varios bioadhesivos para promover la adhesión a la mucosa oral durante la administración del fármaco. Además, los agentes bioadhesivos o mucoadhesivos también pueden ser efectivos para controlar el tiempo de erosión de la forma de dosificación y/o la cinética de disolución del fármaco con el tiempo cuando la saliva humedece la forma de dosificación. Además, algunos de los mucoadhesivos mencionados aquí también pueden servir como aglutinantes en la formulación para proporcionar la unión necesaria a la forma de dosificación.

Los materiales mucoadhesivos o bioadhesivos de ejemplo se seleccionan del grupo que consiste en polímeros naturales, sintéticos o biológicos, lípidos, fosfolípidos y similares. Los ejemplos de polímeros naturales y/o sintéticos incluyen derivados celulósicos (como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, etc.), gomas naturales (como goma guar, goma xantana, goma de algarrobilla, goma karaya, goma vee, etc.), poliacrilatos (como carbopol, policarbofilo, etc.), alginatos, polioxietilenos, polietilenglicoles (PEG) de todos los pesos moleculares (preferiblemente entre 1000 y 40.000 Da, de cualquier química, lineal o ramificada), dextranos de todos los pesos moleculares (preferiblemente entre 1000 y 40.000 Da de cualquier fuente), copolímeros de bloque, como los preparados por combinaciones de ácido láctico y glicólico (PLA, PGA, PLGA de diversas viscosidades, pesos moleculares y relaciones de ácido láctico a glicólico), copolímeros de bloque de polietilenglicol-polipropilenglicol de

cualquier número y combinación de unidades repetitivas (como los copolímeros de bloque Pluronic, Tektronix o Genapol), combinación de los copolímeros anteriores, ya sea unidos física o químicamente (por ejemplo, copolímeros PEG-PLA o PEG-PLGA). Preferiblemente, el excipiente bioadhesivo se selecciona del grupo de polietilenglicoles, polioxietilenos, polímeros de ácido poliacrílico, tales como Carbopols (como Carbopol 71G, 934P, 971P 974P) y policarbofilos (como Noveon AA-1, Noveon CA-1, Noveon CA-2), celulosa y sus derivados y lo más preferiblemente es polietilenglicol, carbopol y/o un derivado celulósico o una combinación de los mismos.

El mucoadhesivo/bioadhesivo está presente típicamente a 1-50 % p/p, preferiblemente 1-40 % p/p o lo más preferiblemente entre 5-30 % p/p. Una formulación puede contener uno o más bioadhesivos diferentes en cualquier combinación.

Las formas de dosificación para la administración oral de fármacos transmucosa también pueden incluir un aglutinante o mezcla de dos o más aglutinantes que facilitan la unión de los excipientes en una única forma de dosificación. Aglutinantes de ejemplo se seleccionan del grupo que consiste en derivados celulósicos (como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, etc.), poliacrilatos (como Carbopol, policarbofilo, etc.), Povidona (todos los grados), Polyox de cualquier peso molecular o grado irradiado o no, almidón, polivinilpirrolidona (PVP), Avicel y similares.

El aglutinante está típicamente presente en 0.5-60 % p/p, preferiblemente 1-30 % p/p y lo más preferiblemente 1.5-15 % p/p.

Las formas de dosificación para la administración oral de fármacos transmucosa pueden incluir además uno o más excipientes formadores de hidrogel. Los excipientes formadores de hidrogel de ejemplo se seleccionan del grupo que consiste en polietilenglicoles y otros polímeros que tienen una cadena principal de etilenglicol, ya sean homopolímeros o heteropolímeros reticulados, copolímeros de bloques que usan unidades de etilenglicol, tales como homopolímeros de polioxietileno (tales como Polyox N10/MW=100.0001 Polyox-80/MW=200.000; Polyox 1105/MW=900.000; Polyox-301/MW=4.000.000; Polyox-303/MW=7.000.000, Polyox WSR-N-60K, todos los cuales son nombres comerciales de Union Carbide), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de todos los pesos y grados moleculares (como Metolose 90SH50000, Metolose 90SH30000, todos los cuales son nombres comerciales de la compañía Shin-Etsu Chemical), Poloxámeros (como Lutrol F-68, Lutrol F-127, F-105, etc. todos los nombres comerciales de BASF Chemicals), Genapol, polietilenglicoles (PEG, como PEG-1500, PEG-3500, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, PEG-12000, PEG-20.000, etc.), gomas naturales (Goma xantana, goma de algarrobilla, etc.) y derivados de celulosa (HC, HMC, HMPC, HPC, CP, CMC), polímeros a base de ácido poliacrílico, ya sea como libres o entrecruzados y combinaciones de los mismos, polímeros biodegradables tales como ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos y cualquier combinación de los mismos, ya sea una mezcla física o reticulada. En una realización, los componentes de hidrogel pueden estar reticulados. El (los) excipiente(s) formador(s) de hidrogel están típicamente presentes a 0.1-70 % p/p, preferiblemente 1-50 % p/p o lo más preferiblemente 1-30 % p/p.

Las formas de dosificación para la administración oral de fármacos transmucosa también pueden incluir al menos un modificador de liberación controlada que es una sustancia que, después de la hidratación de la tableta, se adherirá preferentemente a las moléculas del fármaco y, por lo tanto, reducirá la velocidad de su difusión desde la forma de dosificación oral. Dichos excipientes también pueden reducir la velocidad de absorción de agua por la formulación y, por lo tanto, permitir una disolución y liberación más prolongada del fármaco de la tableta. En una realización, dichos modificadores de liberación controlada son capaces de unirse molecularmente al activo a través de interacciones físicas (y, por lo tanto, reversibles), aumentando así el peso molecular efectivo del ingrediente activo y modificando aún más sus características de permeación (difusión) a través de las membranas epiteliales y basales de la mucosa sublingual. Dicha unión es de naturaleza reversible y no implica ninguna modificación química del ingrediente activo, por lo que no afecta en modo alguno su acción farmacológica. En otra realización preferida, dichos modificadores de liberación controlada después de la hidratación pueden formar estructuras concretas que pueden atrapar espontáneamente el activo y, por lo tanto, prolongar aún más su acción. Los modificadores de liberación controlada de ejemplo se seleccionan del grupo que consiste en lípidos, fosfolípidos, esteroides, tensioactivos, polímeros y sales. En general, el (los) excipiente(s) seleccionado(s) son lipófilos y capaces de formar complejos de forma natural con los fármacos hidrófobos o lipófilos. El grado de asociación del modificador de liberación y el fármaco se puede variar alterando la relación modificador/fármaco en la formulación. Además, dicha interacción puede potenciarse de manera apropiada mediante la combinación apropiada del modificador de liberación con el fármaco activo en el proceso de fabricación. Alternativamente, el modificador de liberación controlada puede ser un polímero cargado sintético o biopolímero que tenga una carga neta, ya sea positiva o negativa, y que sea capaz de unirse al activo mediante interacciones electrostáticas, modificando así su difusión a través de la tableta y/o la cinética de su permeación a través de la superficie mucosa. De manera similar a los otros compuestos mencionados anteriormente, dicha interacción es reversible y no implica enlaces químicos permanentes con el fármaco activo.

Un modificador de liberación controlada puede estar presente típicamente a 0-80 % p/p, preferiblemente 1-20 % p/p, lo más preferiblemente 1-10 % p/p.

Las formas de dosificación para la administración oral de fármacos transmucosa también incluyen típicamente al menos un relleno (agente de carga). Ejemplos de agentes de carga se seleccionan del grupo que consiste en lactosa USP, Starch 1500, manitol, sorbitol, malitol u otros azúcares no reductores; celulosa microcristalina (por

ejemplo, Avicel), fosfato de calcio dibásico deshidratado, sacarosa y mezclas de los mismos. El agente de carga/volumen normalmente está presente en 20-99 % p/p, preferiblemente 40-80 % p/p.

5 Las formas de dosificación para la administración oral de fármacos transmucosa también pueden incluir al menos un lubricante. Lubricantes de ejemplo se seleccionan del grupo que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, talco, Stearowet y Sterotex y similares. El lubricante está típicamente presente en 0.01-8 % p/p, preferiblemente entre 0.1-3 % p/p.

La formulación también puede contener sabores o edulcorantes y colorantes tales como aspartamo, manitol, lactosa, sacarosa, otros edulcorantes artificiales; óxidos férricos y escamas FD&C.

10 La formulación también puede contener aditivos para ayudar a estabilizar la sustancia farmacológica frente a la degradación fisicoquímica. Dichas reacciones de degradación pueden incluir oxidación, hidrólisis, agregación, desamidación, etc. Los excipientes apropiados que pueden estabilizar la sustancia farmacológica pueden incluir antioxidantes, agentes antihidrolíticos, bloqueadores de agregación, etc. Los antioxidantes pueden incluir BHT, BHA, vitaminas, ácido cítrico, EDTA, etc. Los bloqueadores de la agregación pueden incluir tensioactivos, aminoácidos, etc.

15 La formulación también puede contener tensioactivos para aumentar la humectación de la tableta, especialmente si se desea una cinética de liberación más rápida, lo que podría dar como resultado un inicio más rápido de la mucoadhesión. Tales tensioactivos deben ser del 0.01 al 3 % en peso de la composición. Los tensioactivos de ejemplo se seleccionan del grupo que consiste en iónicos (laurilsulfato de sodio, etc.), no iónicos tales como polisorbatos (series de tensioactivos Tween y Span), sales biliares (tales como taurocolato de sodio, taurodesoxicolato de sodio, glicodesoxicolato de sodio, glicocolato de sodio, etc.), diversos alquil glucósidos y mezclas de los mismos.

25 Una forma de dosificación puede comprender adicionalmente uno o más excipientes que pueden afectar tanto la cinética de desintegración del comprimido como la liberación del fármaco del comprimido, y por lo tanto la farmacocinética. Dichos aditivos son desintegrantes como los conocidos por los expertos en la técnica y pueden seleccionarse de un grupo que consiste en almidón, tipo carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona reticulada (como povidona cruzada, PVP-XL), alginatos, desintegrantes a base de celulosa (como celulosa purificada, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica reticulada (Ac-Di-Sol) y carboximetilcelulosa), celulosa microcristalina (como Avicel), resinas de intercambio iónico (como Ambrelite IPR 88), gomas (como agar, algarroba, karaya, pectina y tragacanto), gomas de guar, goma Karaya, quitina y quitosano, Smecta, goma gelano, cáscara de Isapghula, potasio de Polacrilina (Tulsion³³⁹) desintegrantes generadores de gases (como ácido cítrico y ácido tartárico junto con el sodio bicarbonato, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio o carbonato de calcio), almidón glicolato de sodio (como Explotab y Primogel). La adición de dichos aditivos facilita la rápida descomposición o desintegración de la forma de dosificación en partículas más pequeñas que se disuelven más rápidamente que en ausencia de desintegrantes. Un beneficio adicional de la inclusión de dichos desintegrantes en las formas de dosificación que contienen los

30 materiales bioadhesivos descritos en el presente documento, es que las partículas más pequeñas que contienen fármacos formadas tras la desintegración tienen, en virtud del área superficial de contacto altamente aumentada con la mucosa oral, propiedades bioadhesivas superiores. Además, el área de superficie aumentada puede facilitar aún más la liberación rápida de la sustancia activa y así acelerar aún más la absorción del fármaco y el logro de los niveles terapéuticos requeridos sistémicamente. Sin embargo, como se describió anteriormente, tales desintegrantes se usan a un nivel bajo en la forma de dosificación sólida, típicamente 1-20 % p/p con respecto al peso total de la unidad de dosificación.

35 En un aspecto, las formas de dosificación comprenden al menos un polímero biodegradable de cualquier tipo útil para la liberación prolongada del fármaco. Ejemplos de composiciones de polímeros incluyen polianhídridos y copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico, poli(dl-lactida-co-glicólido) (PLGA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poliortoésteres, proteínas y polisacáridos.

40 Las formas de dosificación para la administración oral de fármacos transmucosa pueden incluir además uno o más potenciadores de la absorción, uno o más excipientes reguladores y/o uno o más revestimientos para mejorar, por ejemplo, la dureza y la friabilidad.

45 En otro aspecto, el ingrediente activo puede modificarse químicamente para modificar significativamente la farmacocinética en plasma. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante conjugación con polietilenglicol (PEG), incluida la PEGilación específica del sitio. La PEGilación puede mejorar el rendimiento del fármaco optimizando la farmacocinética, disminuyendo la inmunogenicidad y la frecuencia de dosificación.

50 Los NanoTabs[®] se proporcionan en varias formas de dosificación que varían de acuerdo con la naturaleza y la cantidad de ingredientes activos mientras se mantienen las características del NanoTabs[®] para una disolución controlada en la cavidad oral. Por lo tanto, un mayor porcentaje de absorción del fármaco se lleva a cabo a través de la ruta de la mucosa oral y no a través de la ruta GI, lo que da como resultado una liberación controlada del fármaco con el tiempo, lo que resulta en niveles plasmáticos prolongados dentro de la ventana terapéutica. Los NanoTabs[®]

proporcionan además una alta biodisponibilidad, baja variabilidad en $T_{\text{máx}}$, baja variabilidad en $C_{\text{máx}}$ y baja variabilidad en AUC.

En un aspecto, cuando una forma de dosificación homogénea que comprende una formulación según la descripción se coloca en la cavidad sublingual, preferiblemente debajo de la lengua a cada lado de los frenillos linguales, se adhiere al contacto. A medida que la forma de dosificación se expone a la humedad del espacio sublingual, la forma de dosificación absorbe agua, lo que da como resultado la formación de una red de hidrogel, que comprende micro y macroporos (o canales). La hidratación del fármaco afecta la disolución y la posterior difusión a través de la red porosa de la forma de dosificación. Las formas de dosificación de hidrogel se caracterizan por hincharse hasta al menos el 110 % del volumen inicial al entrar en contacto con una solución acuosa.

La formación de hidrogel en las formas de dosificación tiene lugar en presencia de ciertos excipientes que permiten hidrogel que tienen la capacidad de absorber agua y formar geles. Dichos excipientes incluyen Polyox de todos los grados, polietilenglicoles (de todos los grados), copolímeros a base de PEG, ya sean homopolímeros o heteropolímeros (como Poloxámero, etc.), Dextrano, HPMC, almidón, etc., como se detalla anteriormente. Además, cualquier combinación de tales excipientes puede favorecer la formación de hidrogel al entrar en contacto con fluidos corporales. Además, las combinaciones de tales excipientes formadores de hidrogel con excipientes que no favorecen la formación de gel (es decir, no tienen tal capacidad de hincharse), por ejemplo, Carbopol, ciertas celulosas y similares, darán como resultado la formación de estructuras de hidrogel, aunque con propiedades modificadas.

En otro aspecto, se proporcionan formas de dosificación a las que se hace referencia en el presente documento como formas de dosificación de "tipo erosionable". Tales formas de dosificación de "tipo erosionable", aunque pueden absorber cantidades significativas de agua (dependiendo de su composición), no tienen la misma capacidad de hincharse y, en consecuencia, no forman geles como se describe para las formulaciones de tipo hidrogel definidas anteriormente. Estas formulaciones de "tipo erosionable" se adhieren a la cavidad sublingual al contacto, similar a la formulación de hidrogel. Sin embargo, en contraste con los hidrogeles, siguen un mecanismo de erosión superficial sin la formación previa de un hidrogel. Como una forma de dosificación de "tipo erosionable" se expone a la humedad del espacio sublingual, la superficie de la tableta se hidrata y erosiona; las capas subsiguientes se hidratan y se erosionan, lo que resulta en una reducción continua en el tamaño de la tableta.

Dichas formas de dosificación de tipo erosionable se caracterizan típicamente por una falta de inclusión de excipientes formadores de hidrogel. Sin embargo, se entenderá que el porcentaje de composición de peso a peso (p/p) de los diversos componentes de la forma de dosificación afectará el mecanismo de erosión. Por ejemplo, pequeñas cantidades de excipientes habilitadores de hidrogel particulares pueden no inducir la formación de un hidrogel y, como tal, algunos excipientes habilitadores de hidrogel pueden incluirse en formulaciones de erosión sin cambiar su mecanismo de desintegración basado en la erosión. Es la combinación de excipientes y su composición porcentual de peso lo que le da al hidrogel su capacidad de hincharse y mantener una matriz estructural al entrar en contacto con una solución acuosa. En otras palabras, en general, la inclusión de un excipiente que permite hidrogel en una formulación dada no necesariamente hará que la forma de dosificación se "hinche" como es típico de una formulación de hidrogel. Una forma de dosificación que se convierte en un hidrogel se hincha al menos al 110 % de su volumen inicial al entrar en contacto con un fluido acuoso.

Farmacocinética (PK)

La captación de fármacos transmucosa a través de NanoTabs® da como resultado una administración de fármacos más consistente entre las dosificaciones individuales y los pacientes individuales en comparación con la de las formas de dosificación transmucosa oral disponibles actualmente para las cuales se produce una gran fracción de captación de fármacos a través de la ruta GI.

Las formas de dosificación están diseñadas para funcionar eficazmente en el entorno único de la cavidad oral de manera que una cantidad limitada de líquido, un período de tiempo relativamente corto para la disolución del fármaco y los niveles de pH dentro de la cavidad oral no afecten negativamente a la absorción del fármaco. Las formas de dosificación también están diseñadas para mejorar la disolución, la solubilidad y la estabilidad del fármaco. Las ventajas incluyen la capacidad de proporcionar niveles más altos de absorción del fármaco a través del suministro transmucosa oral, y tiempos consistentes de dosis a efecto, lo que hace que la presente formulación sea una mejora significativa para el tratamiento del dolor agudo o irruptivo.

Las formas de dosificación transmucosa oral están diseñadas para evitar los altos niveles plasmáticos máximos de las formas de dosificación intravenosa utilizando la mucosa sublingual y controlando independientemente tanto la desintegración (o erosión) como la disolución y liberación del fármaco de la tableta con el tiempo para proporcionar un perfil de administración más seguro. Las formas de dosificación transmucosa oral proporcionan dosis repetitivas individuales que incluyen una cantidad definida del agente activo, lo que permite al paciente valorar con precisión la cantidad de fármaco administrado y ajustar la cantidad según sea apropiado de una manera segura y efectiva.

Una ventaja de las formas de dosificación transmucosa oral de liberación controlada descritas en este documento es que exhiben una alta biodisponibilidad consistente y pueden mantener la concentración de fármaco en plasma

dentro de una ventana terapéutica dirigida con una variabilidad significativamente menor por una duración más larga que las formas de dosificación disponibles actualmente, ya sea formas de dosificación sólidas o formas de dosificación IV. Los altos niveles plasmáticos máximos típicamente observados para las formas de dosificación IV se reducen después de la administración de un NanoTab®, que se caracteriza por la liberación controlada del fármaco durante 1 a 60 minutos o más. Además, se evita una disminución rápida en los niveles plasmáticos, ya que el fármaco se cruza continuamente desde la cavidad oral hacia el torrente sanguíneo durante el tiempo de disolución de la tableta o más, proporcionando así a la farmacocinética plasmática una fase de meseta extendida en comparación con ruta de administración. Además, las formas de dosificación pueden mejorar la seguridad del tratamiento al minimizar los efectos secundarios potencialmente nocivos debido a la reducción relativa de los picos y valles en la farmacocinética del fármaco en plasma, lo que compromete la seguridad del tratamiento y es típico de las formas de dosificación disponibles actualmente.

Las ventajas de una forma de dosificación sublingual sólida sobre varias formas líquidas para la administración sublingual o intranasal de opioides incluyen la liberación local controlada de la forma de dosificación sólida y la evitación del fármaco líquido ingerido a través de la ruta nasal u oral. Los datos farmacocinéticos publicados sobre la administración intranasal de líquido de Sufentanilo (15 mcg) en humanos demuestran una biodisponibilidad del 78 % (Helmerts et al. Comparison of intravenous and intranasal Sufentanilo absorption and sedation. Canadian Journal of Anesthesia 36: 494-497, 1989). La administración sublingual de Sufentanilo líquido (5 mcg) en perros Beagle (véase el Ejemplo 4 a continuación) dio como resultado una biodisponibilidad del 40 %. Los datos de biodisponibilidad mencionados anteriormente son inferiores al 91 % de biodisponibilidad promedio que se obtuvo en voluntarios humanos usando Sufentanilo administrado por ruta sublingual en forma de NanoTabs® (véase el Ejemplo 1 a continuación).

Debido al pequeño tamaño de NanoTabs®, es posible la colocación repetida en la cavidad sublingual durante un período de tiempo. La producción mínima de saliva y las molestias físicas mínimas se producen debido al pequeño tamaño, que permite la titulación repetitiva durante días, semanas o meses. Dado el perfil lipídico de la cavidad sublingual, esta ruta, para ciertos fármacos, también permite una liberación más lenta en el plasma, lo que puede deberse a la utilización de un efecto de "depósito" que estabiliza aún más los niveles plasmáticos en comparación con el suministro bucal.

Las formas de dosificación transmucosa oral están diseñadas para ajustarse cómodamente debajo de la lengua de modo que la forma del fármaco se desintegra lo suficientemente lento para evitar los niveles plasmáticos máximos inmediatos seguidos de una caída significativa observada en las formulaciones de la técnica anterior, como se describe en la patente de los Estados Unidos N° 6,759,059 (Rapinyl), en donde el fentanilo se administró a través de tabletas que contenían 400 mcg de fentanilo, lo que dio como resultado un nivel plasmático máximo de 2.5 ng/ml seguido de una caída inmediata en el nivel plasmático. El Fentora (tableta bucal de fentanilo) también sufre de falta de una fase de meseta, sino que tiene una inclinación pronunciada hasta la C_{max} seguida de una caída significativa en los niveles plasmáticos (prospecto de Fentora).

Pruebas para la evaluación de NanoTabs®

Antes de los estudios en humanos y animales de NanoTabs® sublingual realizados en apoyo de la presente invención y divulgación y descritos a continuación en la especificación y en los Ejemplos 1-6 en humanos y animales, los inventores no conocían ningún dato farmacocinético publicado obtenido en animales o humanos del uso de Sufentanilo sublingual en cualquier forma de dosificación o de alfentanilo sublingual en cualquier forma de dosificación.

Evaluación in vivo.

Estudios en humanos

Se realizó un estudio clínico en humanos con voluntarios sanos. El estudio que se detalla en el Ejemplo 1 a continuación se realizó con 12 sujetos (6 hombres y 6 mujeres) usando Sufentanilo sublingual NanoTabs® que contenía 2.5 µg, 5 µg o 10 µg de base de Sufentanilo correspondiente a 3.7 µg, 7.5 µg o 15 µg de citrato de Sufentanilo, respectivamente (véase Tabla 1). Todos los excipientes estaban inactivos y tienen el estado GRAS ("generalmente reconocido como seguro").

El NanoTabs® de Sufentanilo diseñado para uso sublingual se comparó con Sufentanilo IV, administrado a través de un catéter IV como una infusión continua durante 10 minutos. Se tomaron muestras de plasma de un catéter IV diferente en una ubicación remota. El ensayo demostró una buena precisión y exactitud entre días en las concentraciones de muestra de control de calidad alta, media y baja.

El NanoTabs® para este estudio se erosionó durante un período de 10-30 minutos en todos los sujetos. Después de colocar cada NanoTab® sublingual de Sufentanilo en la cavidad sublingual de los 12 voluntarios sanos, se obtuvo un perfil farmacocinético notablemente consistente (véase Figura 2 y Tabla 2). La biodisponibilidad en comparación con la administración IV para la administración única de las tres dosis promedió el 91 %, que es muy superior a la medida para las preparaciones transmucosa de fentanilo comercialmente disponibles, Actiq y Fentora (47 % y 65 %, respectivamente -inserción del paquete Fentora-). Aunque esta alta biodisponibilidad podría deberse a una serie de

factores, es probable que la falta de saliva producida por el pequeño tamaño de NanoTab® limite significativamente la deglución del fármaco y evite la baja biodisponibilidad típica de la absorción del fármaco a través de la ruta GI. Tanto los insertos de Fentora como los de Actiq afirman que al menos el 50 % y el 75 % de la dosis del fármaco, respectivamente, se ingiere a través de la saliva, y ambos exhiben una biodisponibilidad más baja que el NanoTabs®. El NanoTabs® utilizado en este ensayo clínico tenía un volumen de aproximadamente 5 microlitros (masa de 5.5 mg), una pequeña fracción del tamaño de las pastillas de Actiq o Fentora. Los estudios en perros descritos en el Ejemplo 4 y discutidos anteriormente demuestran que el Sufentanilo tiene una biodisponibilidad gastrointestinal muy pobre (12 %), por lo tanto, dada la alta biodisponibilidad del NanoTabs® de Sufentanilo, en el que el fármaco se administra por ruta transmucosa oral, los datos respaldan la conclusión que más del 75 % del fármaco se absorbe por ruta transmucosa. Por lo tanto, se ingiere menos del 25 % del fármaco, que es un porcentaje mucho más bajo que el que se ingiere con Fentora o Actiq.

Es importante destacar que esta alta biodisponibilidad también está vinculada a la alta consistencia del fármaco total administrado al paciente. Por ejemplo, el área total del fármaco en plasma bajo la curva (AUC 0-infinito) para NanoTabs® de Sufentanilo 10 mcg fue 0.0705 ± 0.0194 hora* ng/ml (media $\pm$ desviación estándar (DE)). Esta DE es solo el 27.5 % del total AUC. El coeficiente de variación (CV) es un término para describir el porcentaje SD de la media. El coeficiente de variación para Fentora AUC es del 45 % y para Actiq AUC es del 41 % (inserción del paquete de Fentora). Por lo tanto, la dosis total administrada al paciente/sujeto no solo es más biodisponible para el NanoTabs® de Sufentanilo, sino que es más consistente de paciente a paciente.

Los NanoTabs® sublinguales de Sufentanilo también son superiores en términos de niveles plasmáticos de fármaco consistentes inmediatamente después de la administración. La $C_{m\acute{a}x}$ obtenida con los 10 mcg de NanoTab® de Sufentanilo fue de 27.5 ± 7.7 pg/ml. El coeficiente de variación de la $C_{m\acute{a}x}$, por lo tanto, es solo del 28 %. La $C_{m\acute{a}x}$ para Fentora y Actiq sufren de variabilidad en la absorción gastrointestinal del fármaco. Fentora informa una $C_{m\acute{a}x}$ de 1.02 ± 0.42 ng/ml, por lo tanto, el coeficiente de variación de la $C_{m\acute{a}x}$ es del 41 %. El rango de coeficientes de variación para las diversas dosis de Fentora es del 41 % al 56 % (prospecto). El coeficiente de variación Actiq de la $C_{m\acute{a}x}$ se informa como 33 % (inserto del paquete Fentora).

Además de la biodisponibilidad superior y la consistencia en las concentraciones plasmáticas, el tiempo hasta la $C_{m\acute{a}x}$, también denominado $T_{m\acute{a}x}$, es importante ya que el inicio rápido y constante del alivio del dolor es importante en el tratamiento del dolor agudo. La $T_{m\acute{a}x}$ para NanoTabs® de Sufentanilo 10 mcg fue de 40.8 ± 13.2 minutos (rango 19.8-60 minutos). El $T_{m\acute{a}x}$ promedio reportado para Fentora es 46.8 con un rango de 20-240 minutos. El $T_{m\acute{a}x}$ para Actiq es 90.8 minutos, rango 35-240 minutos (inserción del paquete Fentora). Por lo tanto, la consistencia en el inicio de la analgesia para NanoTabs® de Sufentanilo mejora notablemente con respecto a Fentora y Actiq, con una disminución del 400 % en el inicio más lento de $T_{m\acute{a}x}$.

Importante en el tratamiento del dolor agudo, especialmente el dolor irruptivo agudo, es una semivida constante y relativamente corta del fármaco. La vida media de eliminación plasmática de los 10 mcg de NanoTabs® de Sufentanilo fue de 1.71 ± 0.4 horas, lo que permite que el fármaco sea titulable para varios niveles de dolor. Si el evento de dolor irruptivo dura más de 1.5 horas, el paciente puede dosificar con otro NanoTabs®. La vida media de eliminación plasmática de Actiq y Fentora es de 3.2 horas y 2.63 horas, respectivamente, para las dosis más bajas. Las vidas medias para las dosis más altas aumentan sustancialmente para estos fármacos, lo que limita la titulabilidad de estos fármacos.

Aunque todavía está en desarrollo, los datos publicados nos permiten comparar los datos farmacocinéticos de NanoTabs® de Sufentanilo proporcionados aquí con los de Rapinyl, una pastilla de disolución rápida sublingual de fentanilo. Como se mencionó anteriormente, la biodisponibilidad observada para el NanoTabs® de Sufentanilo promedió el 91 % en comparación con la biodisponibilidad publicada para Rapinyl, que es aproximadamente el 70 % (Bredenberg, New Concepts in Administration of Drugs in Tablet Form, Acta Universitatis Upsaliensis, Uppsala, 2003). El coeficiente de variación del AUC (0-infinito) para Rapinyl varía de 25-42 % dependiendo de la dosis, mientras que nuestro valor es 27.5 % para los 10 mcg de NanoTabs® de Sufentanilo. Nuestra alta biodisponibilidad sugeriría que, independientemente de la dosis, el NanoTabs® de Sufentanilo tendrá una variación constante baja de AUC, mientras que esto no es cierto para Rapinyl. De hecho, nuestro coeficiente de variación AUC para las tres dosis de NanoTabs® de Sufentanilo promedió 28.6 %, lo que demuestra que esta baja variación no depende de la dosis.

El coeficiente de variación de la $C_{m\acute{a}x}$ para Rapinyl varía de 34 a 58 % dependiendo de la dosis. Como se muestra por los datos presentados aquí, la dosis de 10 mcg de NanoTabs® de Sufentanilo exhibió una $C_{m\acute{a}x}$ variación de solo 28 %, y el coeficiente de variación promedio de la $C_{m\acute{a}x}$ para las tres dosis de NanoTabs® (2, 5 y 10 mcg) fue de 29.4 %, lo que indica una variabilidad mínima dependiendo de la dosis. De manera similar, el coeficiente de variación para $T_{m\acute{a}x}$ con Rapinyl varía de 43 a 54 % dependiendo de la dosis, mientras que para nuestro NanoTabs® de Sufentanilo, este coeficiente de variación para $T_{m\acute{a}x}$ promedia solo 29 % en las tres dosis. Este inicio de acción constante logrado con NanoTabs® de Sufentanilo permite una ventana de redosificación más segura en comparación con cualquiera de los tres fármacos de comparación, ya que el aumento de los niveles plasmáticos está contenido en un período más corto.

Además, al igual que con Fentora y Actiq, Rapinyl demuestra una vida media de eliminación plasmática más larga (5.4-6.3 horas, dependiendo de la dosis) que NanoTabs® de Sufentanilo. La vida media de eliminación plasmática de NanoTabs® de Sufentanilo varió de 1.5 a 2 horas después de una administración transmucosa oral única en humanos (Tabla 2), lo que permite una mayor titulación y evita la sobredosis. Como entenderán los expertos en la materia, la vida media descrita en el presente documento para los NanoTabs® ejemplificados se puede ajustar mediante la modificación del componente y las cantidades relativas de los excipientes en la formulación utilizada para preparar un NanoTabs® dado. La capacidad de valorar a niveles plasmáticos más altos mediante la administración de dosis repetitivas del NanoTabs® Sublingual de Sufentanilo también se probó en este estudio en humanos. La dosis repetida de 5 mcg de NanoTabs® cada 10 minutos durante cuatro dosis dio como resultado una biodisponibilidad del 96 %, lo que indica que es posible una dosis repetitiva para alcanzar niveles plasmáticos más altos mientras se mantiene una alta biodisponibilidad. Ya sea que se trate el dolor postoperatorio o el dolor irruptivo por cáncer, es importante poder evaluar de manera eficiente el nivel de alivio del dolor de un individuo.

Niveles meseta en plasma

Otro aspecto de las curvas PK generadas por el Sufentanilo sublingual NanoTabs® es la fase de meseta, que permite un período de niveles plasmáticos consistentes, lo cual es importante tanto para la seguridad como para la eficacia. En comparación con la administración de bolo intravenoso (véase ejemplos de estudios en animales 2-6) o la infusión intravenosa de 10 minutos en nuestro estudio en humanos (Ejemplo 1 y Figura 2), el perfil de PK para el NanoTabs® de Sufentanilo es claramente más seguro. Se evitan los niveles rápidos y elevados de $C_{\text{máx}}$ en plasma. Dada la capacidad de los opioides para producir depresión respiratoria, es ventajoso evitar estos altos picos en el perfil PK.

Una proporción matemática importante que demuestra la fase de meseta prolongada de los niveles de Sufentanilo en el plasma sanguíneo medidos después de la administración de un NanoTabs® es el tiempo empleado por encima del 50 % de la $C_{\text{máx}}$ dividido por la vida media de eliminación terminal IV conocida del fármaco:

$$\text{Relación de tiempo terapéutico} = \frac{\text{Tiempo de aparición de } C_{\text{máx}}/2 - \text{Tiempo de inicio de } C_{\text{máx}}/2}{\text{Vida media de eliminación del fármaco IV}}$$

La vida media de eliminación es una propiedad intrínseca de la molécula y se mide de manera más confiable usando la ruta IV para evitar la contaminación por la absorción continua del fármaco desde la ruta sublingual. La vida media de eliminación IV para 5 mcg de Sufentanilo en nuestro estudio en humanos fue de 71.4 minutos debido a los límites de detección del ensayo a estas dosis bajas. La vida media de eliminación IV publicada para el Sufentanilo a dosis mucho más altas es de 148 minutos, debido a la detección tanto del mecanismo rápido de redistribución de eliminación alfa como de la fase beta más larga de eliminación por metabolismo y excreción. Esta vida media de eliminación publicada es más precisa y más apropiada para usar en la ecuación anterior. El tiempo empleado por encima del 50 % de la $C_{\text{máx}}$ en promedio para los 12 voluntarios para las dosis de 2.5, 5 y 10 mcg fue de 110 minutos, 111 minutos y 106 minutos, respectivamente. Por lo tanto, la relación de tiempo terapéutico para estos Sufentanilo específicos NanoTabs® varió de 0,72 a 0,75. Como la formulación de NanoTabs® es variada, el tiempo de erosión de NanoTabs® disminuirá o aumentará, y uno podría ver un rango de relaciones de tiempo terapéutico de aproximadamente 0.2-2.0 para Sufentanilo. De hecho, cualquier forma de dosificación transmucosa oral para Sufentanilo puede exhibir relaciones de tiempo terapéutico en este rango y, por lo tanto, no estamos limitando esta afirmación a atributos específicos de NanoTab®.

Esta relación de tiempo terapéutico es una medida de qué tan exitosamente se formulan los fármacos de acción corta para producir un aumento en el tiempo terapéutico y aumentar la seguridad al evitar altas concentraciones máximas de $C_{\text{máx}}$ en plasma. Por ejemplo, como comparación, el brazo de Sufentanilo IV del estudio humano demostró una relación de tiempo terapéutico de 10 min/148 min = 0.067. Este valor de relación baja para el brazo IV, por lo tanto, es una medida del pico alto producido por la infusión IV de Sufentanilo y demuestra que esta formulación no produce una fase de meseta significativa. Existe una relación de tiempo terapéutico 10 veces mayor para las formulaciones de Sufentanilo enumeradas en la Tabla 1 (las dosis utilizadas en el estudio humano) versus Sufentanilo IV, lo que indica un perfil de meseta terapéutico prolongado para estas formulaciones de NanoTab®.

Estudios en animales

Se realizó una serie de estudios en perros Beagle despiertos y alertas para dilucidar más completamente las propiedades de NanoTabs® utilizando diversos fármacos y formulaciones de NanoTab®. Se realizaron comparaciones de la administración oral de fármacos transmucosa usando NanoTabs® en relación con la administración sublingual líquida, así como NanoTabs® ingerido) para evaluar varios atributos de NanoTabs®. Los resultados respaldan nuestra afirmación de que los pequeños NanoTabs® bioadhesivos son bien tolerados por ruta sublingual (como lo demuestra el uso en perros despiertos) y dan como resultado una mayor biodisponibilidad y datos farmacocinéticos más consistentes que otras formas de dosificación transmucosa oral, incluidos los líquidos instilados.

El primer estudio con perros Beagle se llevó a cabo para comparar un NanoTabs® de Sufentanilo sublingual de 5 mcg con Sufentanilo IV como se describe más detalladamente en el Ejemplo 2 a continuación. Se estudiaron un total de tres perros Beagle y los resultados se grafican en la Figura 3 y se tabulan en la Tabla 3. La biodisponibilidad del NanoTabs® de Sufentanilo sublingual fue del 75 % en comparación con IV. Por lo tanto, similar a los datos en humanos, estos datos de biodisponibilidad en perros confirman los atributos superiores de NanoTab® sobre las formas de dosificación más grandes. Además, de manera similar a los datos humanos, el coeficiente de variación para el AUC fue bajo, 14 %, en comparación con la variación de otras formas de dosificación transmucosa comercial. La relación de tiempo terapéutico del Sufentanilo sublingual NanoTab® es de 0.28, mientras que la relación de Sufentanilo por ruta intravenosa es de 0.05 (utilizando la semivida de eliminación IV de Sufentanilo publicada en perros de 139 minutos). Por lo tanto, similar a los humanos, la formulación de 5 mcg de NanoTab® en la Tabla 1 resultó en una relación de tiempo terapéutico mucho más alta (5.6 veces) en comparación con el Sufentanilo IV en perros.

Estudios adicionales determinaron el efecto de variar la formulación de NanoTabs® en el perfil farmacocinético. Este estudio se explica más completamente en el Ejemplo 3 a continuación. Al prolongar el tiempo de erosión del NanoTab®, la vida media plasmática se extendió de 33 minutos para el medio que se desintegra NanoTab® (en el Ejemplo 2) a 205 minutos. La relación de tiempo terapéutico se incrementó de 0.28 a 1.13 para el NanoTab® de desintegración lenta. Este estudio ilustra la flexibilidad del NanoTab®, basado en la selección de excipientes, para alterar la PK del fármaco. Esta flexibilidad es posible debido al pequeño tamaño de NanoTab®, que permite un tiempo de contacto corto o prolongado con la mucosa sublingual sin desalojar o crear un exceso de saliva que podría lavar prematuramente el fármaco en el tracto gastrointestinal.

Se realizó otro estudio en perros Beagle para evaluar las ventajas de la forma de dosificación sublingual de NanoTab® sobre la administración líquida por ruta sublingual. Este estudio se describe más completamente en el Ejemplo 4 a continuación. Los resultados indican que, aunque la administración de Sufentanilo (5 mcg) en una forma de dosificación líquida instilada a la cavidad sublingual resulta en un $T_{\text{máx}}$ rápido, este método de administración de fármacos produce una biodisponibilidad muy baja (40 %) en comparación con el Sufentanilo sublingual NanoTabs® (75 %). Esto probablemente se deba a la ingestión del fármaco líquido. Además, el AUC es extremadamente variable, como lo demuestra el alto coeficiente de variación (82 %). La $C_{\text{máx}}$ también es muy variable con este método de administración de fármacos, lo que demuestra un coeficiente de variación del 72 %. La relación de tiempo terapéutico para el Sufentanilo líquido instilado sublingualmente se calculó como 0.06, muy similar al brazo de Sufentanilo IV para este estudio que demostró una relación de 0.03. Por lo tanto, este perfil líquido sublingual inculcado no proporciona la meseta terapéutica ventajosa observada con el NanoTabs® sublingual. Estos hallazgos respaldan que la alta biodisponibilidad sublingual observada a partir de las formulaciones bioadhesivas reivindicadas en esta solicitud (NanoTabs®) no es intrínseca a la molécula, sino que es un resultado directo del diseño único de la forma de dosificación y su formulación. La fuerte adherencia de NanoTabs® en la cavidad sublingual minimiza la variabilidad en el área de superficie disponible para la absorción, como es el caso de una solución líquida, mejorando así la administración de la molécula a la circulación sistémica. Además, debido a su diseño único y sus pequeñas dimensiones, el NanoTabs® no provoca una producción significativa de saliva, lo que reduce el potencial de ingestión del fármaco liberado. Ambos factores contribuyen a la absorción de fármacos más alta y más uniforme de la cavidad sublingual.

Una parte adicional de este estudio en el Ejemplo 4 fue la determinación de la biodisponibilidad de NanoTabs® de Sufentanilo ingerido. Dado que hay pocos o ningún dato sobre la biodisponibilidad de Sufentanilo GI en la literatura, fue importante evaluar más a fondo la baja biodisponibilidad de esta ruta de administración para respaldar aún más la observación de que el fármaco del uso sublingual de NanoTabs® no se pudo tragar y mantener una alta biodisponibilidad. Como lo indican los datos del análisis PK en la Tabla 7, la biodisponibilidad oral de Sufentanilo del NanoTabs® tragado es muy baja, aproximadamente el 12 %. Además, como se predijo a partir de la absorción errática conocida de los congéneres de fentanilo, el NanoTabs® ingerido demostró una variabilidad extremadamente alta tanto en la cantidad de fármaco absorbido (AUC) como en la farmacocinética de absorción ($C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$) como se muestra en la Tabla 7. Estos datos respaldan la conclusión de que el NanoTabs® sublingual bioadhesivo se adhiere fuertemente en la cavidad sublingual de tal manera que no se desprenda, evitando así la ingestión oral y evitando la alta variabilidad de los niveles plasmáticos que es típica cuando el fármaco se absorbe a través de la ruta GI.

También se realizaron estudios adicionales que evaluaban otros fármacos, tales como fentanilo y alfentanilo, formulados en NanoTabs® en perros Beagle y se describen más detalladamente en los Ejemplos 5 y 6 a continuación. Estos estudios respaldan la afirmación de que NanoTab® puede administrar eficazmente una variedad de fármacos sublingualmente con alta biodisponibilidad. Fentanil NanoTabs® se crearon en formulaciones de NanoTab® de desintegración lenta y media (véase las Tablas 8 y 9). Ambas formulaciones resultaron en una alta biodisponibilidad (95 % y 90 %, respectivamente), mucho más alta que con cualquier otra formulación transmucosa de fentanilo oral patentada hasta la fecha. El coeficiente de variación de las AUC fue extremadamente bajo (10.5 % y 4.5 %, respectivamente). Estos datos respaldan los atributos de NanoTab® y demuestran que estos atributos no se limitan a un fármaco específico. El fentanilo NanoTab® de desintegración más lenta mostró una $T_{\text{máx}}$ más lenta (50 minutos frente a 22 minutos) y una vida media más larga (154 minutos frente a 121 minutos) en comparación con la versión de desintegración media. Estos datos demuestran además la capacidad de NanoTab® para modular la PK en función de la selección de excipientes.

Alfentanilo NanoTabs® dio como resultado una biodisponibilidad del 94 % en comparación con el alfentanilo IV y un coeficiente de variación del 5 % para el AUC, 7 % para la $C_{\text{máx}}$ y 28 % para la $T_{\text{máx}}$. La relación de tiempo terapéutico se calculó como 0.33, en comparación con 0.04 para el brazo de alfentanilo IV de este estudio (calculado utilizando una vida media de eliminación IV publicada de 104 min para alfentanilo en perros). Por lo tanto, la formulación de alfentanilo NanoTab® (como se describe en el Ejemplo 6) produce una relación de tiempo terapéutico mejorada 8 veces sobre el brazo de alfentanilo IV. La alta biodisponibilidad de esta formulación respalda nuevamente la afirmación de que se produce una deglución mínima del fármaco con el uso de NanoTab®.

Pruebas in vitro de NanoTabs®.

Bioadhesión

- La resistencia mucoadhesiva se determina uniendo las tabletas al fondo de una plataforma colgante y determinando la fuerza requerida para separar las formulaciones de un sustrato de mucosa bucal porcina. El sistema de prueba mucoadhesivo consiste en una celda de carga de precisión (técnicas GS-500 Transducer, Temecula, CA) y un accesorio de gancho. La celda de carga genera señales analógicas, que se convierten en señales digitales a través de un sistema de adquisición de datos equipado con un convertidor A/D (Modelo 500 A, Keithley Metrabyte, Taunton, MA) y una computadora IBM. Los datos se analizaron utilizando el software EasyLx (Keithley Metrabyte). Una plataforma colgante compuesta por un portaobjetos de vidrio unido con un émbolo de plástico (8 cm) en la parte superior y una proyección de acero circular (0.5 cm) con una superficie plana en la parte inferior se une a la celda de carga. Una matriz de tableta de superficie plana sirve como una plataforma estática más baja. La mucosa se monta en la plataforma inferior con una abrazadera de tornillo. Para determinar la fuerza de adhesión, el nivel óptimo de esa variable se mantiene constante en las evaluaciones posteriores. Entre cada medición, la superficie de la mucosa se enjuaga con 4 ml de agua purificada. El exceso de agua se limpia con un papel de seda suave y la mucosa se humedece con un volumen conocido de regulador fosfato de pH 6.8. La plataforma colgante con la película se baja y se coloca sobre la superficie de la mucosa con una fuerza aplicada conocida durante un tiempo requerido. La fuerza de desprendimiento se mide y se convierte a N/cm². Los estudios se realizan por triplicado a temperatura ambiente (23-25° C). La adhesión y la fuerza de desprendimiento máxima se pueden usar para evaluar la resistencia bioadhesiva de las formas de dosificación que comprenden diversas formulaciones.

Cinética de disolución de fármacos.

- La cinética de disolución del fármaco se determina mediante un aparato de disolución USP estándar, tal como Tipo I, II y/o Tipo IV, modificado adecuadamente para una forma de dosificación dada, tal como una forma de dosificación que contiene una cantidad muy pequeña de fármaco activo. La liberación del fármaco desde la forma de dosificación se puede controlar utilizando uno de los métodos analíticos estándar, como la espectrofotometría UV, HPLC o LC/MS. El medio de disolución se define como un regulador fisiológico como fosfato, Tris u otro en un rango de pH entre 6.5-7.8. Se puede fabricar una forma de dosificación para tener un tiempo de disolución de 30 segundos a 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas o más.

Cinética de erosión de la forma de dosificación.

- La erosión de la forma de dosificación se puede controlar observando la desaparición con el tiempo del NanoTab® sublingual mediante examen visual. La erosión completa de la forma de dosificación puede ser evidente por examen visual en aproximadamente 30 segundos hasta 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas o como hasta 8 horas o más, dependiendo del paciente y las circunstancias de la administración del fármaco, así como de los excipientes intrínsecos de la tableta. Se entenderá que la composición de las formulaciones transmucosa orales puede ajustarse para proporcionar tanto un intervalo de dosis como un intervalo de tiempos de erosión para adaptarse a situaciones clínicas particulares.

Ingrediente(s) farmacéuticamente activo(s)

- La invención y la divulgación proporcionan formas de dosificación de pequeño volumen o NanoTabs® para la administración por ruta transmucosa de una formulación que comprende cualquier fármaco que pueda administrarse por la ruta transmucosa por ruta oral y en una cantidad que sea apropiada para el tamaño pequeño de la NanoTab®. Un ejemplo de uso de NanoTabs® es la aplicación para aliviar el dolor. Cuando los NanoTabs® se usan para el tratamiento del dolor, comprenderán un fármaco como un opioide o un agonista opioide, para el tratamiento del dolor agudo o irruptivo. Los opioides son analgésicos potentes y se utilizan para tratar el dolor agudo y crónico de intensidad moderada a severa en todo el mundo. Sin embargo, también pueden tener efectos depresivos respiratorios severos si no se usan adecuadamente y también tienen un alto potencial de abuso. En 1998, se informó un total de 36.848 exposiciones a opiáceos (preparaciones puras y mixtas) a los centros de control de envenenamientos de los Estados Unidos, de los cuales 1.227 (3.3 %) resultaron en toxicidad mayor y 161 (0.4 %) causaron la muerte. La causa predominante de morbilidad y mortalidad por sobredosis de opioides puros es a través de complicaciones respiratorias.

Los opioides todavía se usan ampliamente para el tratamiento del dolor, y generalmente se administran por ruta intravenosa, oral, epidural, transdérmica, rectal e intramuscular. La morfina y sus análogos se administran comúnmente por ruta intravenosa y son efectivos contra el dolor severo, crónico y agudo.

- 5 Los opioides ejercen sus acciones a través del receptor opioide μ , que se encuentra en las terminales nerviosas periféricas, tanto antes como después de la sináptica en la médula espinal, el tronco encefálico, el cerebro medio y las regiones corticales asociadas con el procesamiento sensorial y del dolor.

- 10 El agente activo en tales formulaciones puede incluir Sufentanilo o un congénere de Sufentanilo tal como alfentanilo, fentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, trefentanilo o mirfentanilo. Una realización preferida utiliza Sufentanilo como agente activo. Otra realización preferida utiliza un congénere Sufentanilo como agente activo. Aún otra realización preferida utiliza una combinación de Sufentanilo y al menos un agente adicional para el tratamiento de la analgesia como agente activo. El agente activo también puede incluir cualquier opioide o agonista opioide tal como morfina o un derivado del mismo.

- 15 Una forma de dosificación puede comprender al menos un 0.001 % en peso del ingrediente farmacéuticamente activo. El fármaco farmacéuticamente activo está típicamente presente en una cantidad terapéuticamente efectiva de aproximadamente 0.25 μ g a 99.9 mg, de aproximadamente 1 μ g a 50 mg o de aproximadamente 1 μ g a 10 mg.

Preferentemente, la forma de dosificación comprende de al menos aproximadamente 0.005 % a 99.9 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente 0.25 μ g a 99.9 mg, de aproximadamente 1 μ g a 50 mg o de aproximadamente 1 μ g a 10 mg de Sufentanilo; un congénere Sufentanilo tal como alfentanilo, fentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, trefentanilo o mirfentanilo.

- 20 En realizaciones alternativas, una formulación incluye una combinación de dos o más análogos de opioides, tales como Sufentanilo más un opioide tal como Sufentanilo, alfentanilo, fentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, trefentanilo o mirfentanilo. Diversos fármacos opioides tienen diferentes perfiles farmacocinéticos y diferentes interacciones con las variantes de empalme del receptor opioide μ y, por lo tanto, se pueden usar en combinación para mejorar el efecto terapéutico.

- 25 En realizaciones alternativas, la forma de dosificación del fármaco puede incluir al menos un fármaco opioide y uno o más fármacos en los que el otro fármaco puede ser un fármaco opioide o no opioide. El fármaco no opioide se puede agregar para aumentar la eficacia analgésica o para ayudar a disuadir el abuso o para evitar los efectos secundarios inducidos por los opioides.

- 30 En algunas realizaciones, las formulaciones de dosificación oral incluyen un antagonista opioide, tal como naloxona. En tales realizaciones, la naloxona se proporciona en una concentración apropiada para inhibir la actividad del componente opioide de la formulación si se inyectara.

La invención y la divulgación encuentran utilidad en el tratamiento tanto de pacientes sin tratamiento previo con opioides como de pacientes con tolerancia a opioides.

- 35 El término "paciente ingenuo a opioide" se usa en el presente documento con referencia a un paciente que no ha recibido administración repetida de una sustancia opioide durante un período de semanas a meses.

- 40 El término "paciente tolerante a los opioides" como se usa en el presente documento significa un estado fisiológico caracterizado por una disminución en los efectos de una sustancia opioide (por ejemplo, analgesia, náuseas o sedación) con administración crónica. Una sustancia opioide es un fármaco, hormona u otra sustancia química que tiene efectos analgésicos, sedantes y/o narcóticos similares a los que contienen opio o sus derivados. Si se desarrolla tolerancia a los analgésicos, la dosis de sustancia opioide aumenta para dar como resultado el mismo nivel de analgesia. Es posible que esta tolerancia no se extienda a los efectos secundarios y que los efectos secundarios no se toleren bien a medida que aumenta la dosis.

- 45 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación puede comprender al menos un 0.001 % en peso del ingrediente activo, por ejemplo, Sufentanilo, alfentanilo, fentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, trefentanilo, mirfentanilo. Preferiblemente, la forma de dosificación comprende desde al menos 0.005 % hasta 99.9 % en peso de Sufentanilo, alfentanilo, fentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, trefentanilo o mirfentanilo. El porcentaje de ingrediente(s) activo(s) variará dependiendo del tamaño de la forma de dosificación y la naturaleza del ingrediente(s) activo, optimizado para obtener el suministro máximo a través de la ruta de la mucosa oral. En algunos aspectos, se puede incluir más de un ingrediente activo en una sola forma de dosificación.

- 50 En diversas realizaciones, la formulación generalmente proporciona un alivio adecuado del dolor en todo tipo de pacientes, incluidos niños, adultos de todas las edades que son tolerantes a los opioides o mamíferos ingenuos y no humanos. La invención y la divulgación encuentran utilidad tanto en el entorno hospitalario como en el ambulatorio.

- 55 El uso de Sufentanilo clínicamente se ha limitado predominantemente a la administración IV en quirófanos o unidades de cuidados intensivos. Se han realizado algunos estudios sobre el uso de preparaciones líquidas de Sufentanilo para la administración intranasal en dosis bajas (Helmets et al., 1989; Jackson K, et al., J Pain Symptom

Management 2002; 23(6): 450-452) e informes de casos de administración sublingual de una preparación líquida de Sufentanilo (Gardner-Nix J., J Pain Symptom Management. 2001 Aug; 22(2): 627-30; Kunz KM, Theisen JA, Schroeder ME, Journal of Pain and Symptom Management, 8: 189-190, 1993). En la mayoría de estos estudios, la dosis más pequeña de Sufentanilo en adultos fue de 5 mcg en pacientes ingenuos a opioides. El líquido administrado a la mucosa oral o nasal tiene una biodisponibilidad más baja y posiblemente una duración de acción más corta, como lo demuestran nuestros estudios en animales (líquido sublingual) y la literatura (gotas de líquido nasal-Helmerts et al., 1989). Gardner-Nix describe solo datos analgésicos (no datos farmacocinéticos) producidos por Sufentanilo sublingual líquido y describe el inicio analgésico de Sufentanilo sublingual líquido que ocurre dentro de los 6 minutos, pero la duración del alivio del dolor duró solo aproximadamente 30 minutos. Antes de esta solicitud de patente, no se han publicado datos farmacocinéticos sobre el uso de Sufentanilo sublingual en ninguna forma de dosificación.

Se sabe que los opioides producen dependencia física, posibles comportamientos adictivos y tolerancia con el uso a largo plazo. Las células expuestas a los opioides pueden demostrar la internalización del receptor opioide mu (endocitosis rápida). La endocitosis in vitro del receptor opioide mu de una serie de opioides utilizados clínicamente se evaluó sola y en combinación con morfina en células 293 del riñón embrionario humano (HEK) (Koch et al., Mol Pharmacol. 67(1): 12-4, 2005). Los resultados indicaron que la potencia endocitótica de los fármacos opioides se correlaciona negativamente con su capacidad de causar desensibilización del receptor y tolerancia a los opioides en las células HEK 293 y que los opioides con altas eficacias endocitóticas pueden causar una reducción de la tolerancia a los opioides. Los resultados mostrados en Koch et al., 2005 indican que el Sufentanilo es un opioide con alta eficacia endocitótica y, por lo tanto, es menos probable que cause tolerancia a los opioides que los análogos de opioides relacionados probados.

El Sufentanilo (N-[(4-(metoximetil-1-(2-(2-tienil)etil)-4-piperidinil)]-N-fenilpropanamida), se usa como anestésico primario, para producir anestesia general equilibrada en cirugía cardíaca, para administración epidural durante el trabajo de parto y el parto, y se ha administrado experimentalmente tanto en formulaciones orales intranasales como líquidas. Una forma comercial de Sufentanilo utilizado para la administración IV es la formulación SUFENTA FORTE®. Esta formulación líquida contiene 0.075 mg/ml de citrato de Sufentanilo (equivalente a 0.05 mg de base de Sufentanilo) y 9.0 mg/ml de cloruro de sodio en agua. Tiene una semivida de eliminación plasmática de 148 minutos y el 80 % de la dosis administrada se excreta en 24 horas.

El fentanilo (N-(1-fenetil-4-piperidil)-N-fenil-propanamida) se sintetizó por primera vez en Bélgica a finales de la década de 1950, y tiene una potencia analgésica de aproximadamente 80 veces la de la morfina. El fentanilo y sus congéneres son agonistas de los opiáceos que se desarrollaron originalmente como agentes anestésicos, y a menudo se administran por ruta intravenosa debido al rápido inicio de la analgesia. Después de la administración intravenosa, la acción analgésica del fentanilo es más rápida y menos prolongada que la de la morfina y la meperidina. Después de la administración transbucal por medio de una pastilla (por ejemplo, Actiq®), el consumo de la pastilla generalmente se completa en 30 minutos, la biodisponibilidad es del 50 %, aunque el $T_{\text{máx}}$ de la dosis de 200 mcg de Actiq varía de 20 a 120 minutos, mostrando la absorción errática de GI debido a la ingestión del 75 % del fármaco (inserto del paquete Actiq®). Las publicaciones más recientes sobre el $T_{\text{máx}}$ de Actiq indican que estos tiempos originales estaban sesgados hacia un inicio más rápido (el prospecto del paquete de Fentora indica un rango de $T_{\text{máx}}$ para Actiq que se extiende a 240 minutos). Fentora tiene un perfil PK ligeramente mejorado, con un 65 % de biodisponibilidad, debido a la ingestión del 50 % del fármaco. Por lo tanto, una desventaja importante de este tratamiento es que el paciente ingiere cantidades sustanciales de fentanilo administrado con una pastilla. El fentanilo y otros agonistas opiáceos tienen el potencial de tener efectos secundarios nocivos que incluyen depresión respiratoria, náuseas, vómitos y estreñimiento. Dado que el fentanilo tiene una biodisponibilidad del 30 % de la ruta GI, este fármaco ingerido puede contribuir a los niveles plasmáticos de $C_{\text{máx}}$ en un grado significativo y da como resultado la $C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ erráticas observadas con estos productos.

Aunque el Sufentanilo y el fentanilo tienen muchas similitudes como agonistas potentes de los receptores opioides mu, se ha demostrado que difieren en muchas formas clave. Múltiples estudios han demostrado que el Sufentanilo está en el rango de 7 a 24 veces más potente que el fentanilo (prospecto SUFENTA®; Paix A, et al. Pain, 63: 263-69, 1995; Reynolds L, et al., Pain, 110: 182-188, 2004). Por lo tanto, el Sufentanilo se puede administrar usando una forma de dosificación más pequeña, evitando el aumento de la respuesta de saliva de una forma de dosificación más grande y, por lo tanto, minimizando la ingestión del fármaco y la absorción mínima y variable de GI, que se asocia con una forma de dosificación más grande.

Además, la solubilidad en lípidos (coeficiente de reparto octanol-agua) de Sufentanilo (1778:1) es mayor que el fentanilo (816:1). El Sufentanilo también muestra un aumento de la unión a proteínas (91-93 %) en comparación con el fentanilo (80-85 %) (SUFENTA® y Actiq®, respectivamente). El Sufentanilo tiene un pKa de 8.01, mientras que el pKa de fentanilo es 8.43 (Paradis et al., Therapeutic Drug Monitoring, 24: 768-74, 2002). Estas diferencias pueden afectar varios parámetros farmacocinéticos, por ejemplo, se ha demostrado que el Sufentanilo tiene un inicio de acción más rápido y tiempos de recuperación más rápidos que el fentanilo (Sanford et al., Anesthesia and Analgesia, 65: 259-66, 1986). Esto es ventajoso para el tratamiento del dolor agudo cuando se dispone de dosis repetidas. El uso de Sufentanilo puede provocar un alivio más rápido del dolor con la capacidad de valorar el efecto y evitar una sobredosis.

Es importante destacar que se ha demostrado que el Sufentanilo produce endocitosis del receptor opioide mu 80.000 veces más potente que el fentanilo (Koch et al., Molecular Pharmacology, 67: 280-87, 2005). El resultado de esta internalización del receptor es que las neuronas continúan respondiendo al Sufentanilo con más fuerza con el tiempo que con el fentanilo, lo que sugiere que clínicamente se desarrollaría menos tolerancia al Sufentanilo en comparación con el fentanilo con dosis repetidas.

El Sufentanilo se ha utilizado experimentalmente en adultos en forma de un líquido oral (Gardner-Nix J., 2001; Kunz et al., 1993), y como gotas nasales (Helmers et al., 1989) y aerosol nasal. (Jackson et al., 2002), como se describió anteriormente. No se han publicado datos farmacocinéticos sobre el Sufentanilo sublingual en ninguna forma de dosificación.

Los congéneres de Sufentanilo y fentanilo encuentran uso en las composiciones y métodos de la divulgación, ejemplos de los cuales incluyen remifentanilo y alfentanilo.

El remifentanilo es un potente conéngere de fentanilo que se metaboliza mucho más rápidamente que el fentanilo o el Sufentanilo, pero puede ser adecuado para el tratamiento del dolor agudo cuando se administra a través de una formulación de liberación sostenida. Un NanoTab® típicamente comprende de aproximadamente 0.25 mcg a 99.9 mg de remifentanilo. Los rangos de dosis para la formulación de remifentanilo pueden incluir 0.1 mcg/kg-50 mcg/kg durante un período de tiempo de 20 minutos, por ejemplo, tanto para pacientes adultos como pediátricos. Estas dosis pueden repetirse a intervalos de tiempo apropiados, que pueden ser más cortos que los intervalos de tiempo para fentanilo o Sufentanilo.

El alfentanilo también es un potente conéngere de fentanilo que se metaboliza rápidamente pero que puede ser adecuado para su uso en una formulación de liberación sostenida. Un NanoTab® típicamente comprende de aproximadamente 10 mcg a aproximadamente 10 mg de alfentanilo. La dosis adecuada de alfentanilo puede estar en el rango de 1 mcg/kg-2000 mcg/kg durante 20 minutos, por ejemplo, tanto para pacientes adultos como pediátricos. Estas dosis pueden repetirse a intervalos de tiempo apropiados, que pueden ser más cortos que los intervalos de tiempo para fentanilo o Sufentanilo.

Los pacientes que padecen afecciones dolorosas crónicas también pueden tener exacerbaciones intermitentes de su dolor, que requieren el uso agudo de opioides de acción rápida además del uso de opioides de liberación lenta de inicio lento para su dolor crónico inicial.

El dolor irruptivo o el dolor de procedimiento pueden ser intensos durante cortos períodos de tiempo, tan cortos como 1 o 2 minutos o tan largos como 30 minutos o más, por lo tanto, sería una ventaja significativa proporcionar una formulación de opioides que produzca clínicamente más rápidamente niveles plasmáticos efectivos con un período de efecto más consistente y predecible, pero también tenían una vida media limitada para evitar la dosificación excesiva de opioides para eventos de dolor de corta duración.

Los opioides siguen siendo los analgésicos más potentes, sin embargo, se necesitan formas mejoradas que tengan efectos secundarios mínimos, y puedan proporcionarse de manera que el médico pueda rastrear fácilmente el uso por parte del paciente.

Utilizando los métodos de tratamiento actuales, se intenta el control del dolor mediante una serie de intervenciones, que generalmente incluyen: analgesia controlada por el paciente (PCA), infusión epidural continua (CEI), otros tipos de control del dolor agudo, control del dolor en cuidados paliativos y control de dolor del paciente en el hogar. Estos métodos se encuentran con diversos grados de éxito con respecto a la duración del control, la facilidad de tratamiento y la seguridad frente a los efectos secundarios.

La necesidad de un tratamiento rápido del dolor agudo ocurre en muchas situaciones clínicas diferentes, que incluyen recuperación postoperatoria, artritis reumatoide, fallo de espalda, cáncer en etapa terminal, etc. Después de la operación, por ejemplo, los pacientes sufren dolor severo por los primeros días seguidos por días de niveles leves a moderados de dolor.

El analgésico más común utilizado para tratar el dolor postoperatorio moderado a intenso es la morfina IV. Esta es administrada por una enfermera "según sea necesario" al paciente mediante una inyección intravenosa o comúnmente se coloca una jeringa de morfina en una bomba PCA y el paciente se autoadministra el opioide presionando un botón que tiene un bloqueo característico. Otros opioides, como la hidromorfona y el fentanilo, también pueden usarse de esta manera.

El tratamiento del dolor agudo también es necesario para pacientes en un entorno ambulatorio. Por ejemplo, muchos pacientes sufren de dolor crónico y requieren el uso de opioides semanal o diariamente para tratar su dolor. Si bien pueden tener preparaciones de opioides orales o transdérmicos de acción prolongada para tratar sus niveles de dolor crónico subyacente, a menudo necesitan opioides potentes de acción corta para tratar sus niveles de dolor irruptivo intenso.

El tratamiento del dolor agudo también es necesario "en el campo" en condiciones altamente subóptimas. Paramédicos o médicos militares a menudo se requieren para tratar el dolor agudo severo en situaciones no

estériles, donde las agujas utilizadas para la administración IV o IM pueden dar lugar a pinchazos involuntarios, riesgo de infección, etc. Las tabletas de opioides orales a menudo tardan 60 minutos en proporcionar alivio, lo que también es demasiado para alguien con dolor severo.

- 5 En una serie de entornos clínicos, existe claramente la necesidad de una formulación que produzca un alivio efectivo del dolor de una manera que sea titulable, pueda usarse de manera segura y conveniente, y proporcione alivio del dolor para un avance grave o dolor intermitente durante un período apropiado período de tiempo.

- 10 Las formas o formulaciones de dosificación de suministro de fármaco contienen de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 200 mcg de Sufentanilo por forma de dosificación para el suministro transmucosa oral. En una realización de ejemplo, cada forma de dosificación contiene de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 200 mcg de Sufentanilo, solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos o fármacos.

Como entenderán los expertos en la técnica, la dosis estará en el extremo inferior del rango para niños y en el extremo superior del rango para adultos que dependen de la masa corporal, en particular cuando se administran opioides a largo plazo en adultos tolerantes. No se han descrito formas de dosificación de Sufentanilo para administración de fármacos transmucosa orales de pequeño volumen.

- 15 Formulaciones de ejemplo para administración a niños (pacientes pediátricos) contienen de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 120 mcg de Sufentanilo por forma de dosificación. Por ejemplo, una formulación para administración a niños puede contener aproximadamente 0.25, 0.5, 1, 2.5, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 20, 40, 60 o 120 mcg de Sufentanilo para administración oral por ruta transmucosa. Se deduce que, para pacientes pediátricos, un rango de dosis de ejemplo es de al menos aproximadamente 0.02 mcg/kg a aproximadamente 0.5 mcg/kg con un rango preferible de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.3 mcg/kg.

Las formulaciones de ejemplo para administración a adultos contienen de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 200 mcg de Sufentanilo por forma de dosificación. Por ejemplo, una formulación para administración a adultos puede contener aproximadamente 2.5, 3, 5, 7.5, 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 180 o 200 mcg o más de Sufentanilo para administración oral por ruta transmucosa.

- 25 En otro ejemplo más, cada forma de dosificación contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 1500 mcg de fentanilo, solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos o fármacos. Como entenderán los expertos en la técnica, la dosis estará en el extremo inferior del rango para niños y el extremo superior del rango para adultos que dependen de la masa corporal, en particular cuando se administra a largo plazo a adultos tolerantes a los opioides.

- 30 Las formas de dosificación de ejemplo para la administración a niños (pacientes pediátricos) contienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 900 mcg de fentanilo por forma de dosificación. Por ejemplo, una forma de dosificación para administración a niños puede contener aproximadamente 2, 3.75, 7.5, 18.75, 30, 37.5, 45, 60, 75, 112.5, 150, 300, 450 o 900 mcg de fentanilo para administración oral por ruta transmucosa.

- 35 Las formas de dosificación de ejemplo para administración a adultos contienen de aproximadamente 18.75 a aproximadamente 1500 mcg de fentanilo por forma de dosificación. Por ejemplo, una forma de dosificación para la administración a adultos puede contener aproximadamente 18.75, 22.5, 37.5, 56, 75, 112.5, 150, 300, 450, 600, 750, 900, 1050, 1350 o 1500 mcg o más de fentanilo para administración oral transmucosa.

- 40 En una realización de ejemplo, una forma de dosificación para usar en el tratamiento del dolor puede comprender de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 200 mcg de Sufentanilo, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 120 mcg de Sufentanilo, de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 40 mcg de Sufentanilo, de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 15.0 mcg de Sufentanilo, de aproximadamente 2.0 a aproximadamente 1500 mcg de fentanilo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 1200 mcg de fentanilo, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 900 mcg de fentanilo.

- 45 Las formas de dosificación contienen de aproximadamente 10 a aproximadamente 10000 mcg de alfentanilo por forma de dosificación para administración transmucosa oral. Como entenderán los expertos en la técnica, la dosis estará en el extremo inferior del rango para niños y el extremo superior del rango para adultos dependiendo de la masa corporal, en particular cuando se administra a largo plazo a adultos tolerantes a los opioides.

- 50 Las formas de dosificación de ejemplo para administración a niños (pacientes pediátricos) contienen de aproximadamente 10 a aproximadamente 6300 mcg de alfentanilo por forma de dosificación. Por ejemplo, una forma de dosificación para administración a niños puede contener aproximadamente 10, 25, 50, 130, 210, 280, 310, 420, 600, 780, 1050, 2100, 3000 o 6300 mcg de alfentanilo para el suministro transmucosa oral.

- 55 Las formas de dosificación de ejemplo para administración a adultos contienen de aproximadamente 70 a aproximadamente 10000 mcg de alfentanilo por forma de dosificación. Por ejemplo, una forma de dosificación para la administración a adultos puede contener aproximadamente 70, 140, 160, 210, 280, 310, 420, 600, 780, 1050, 2100, 3000, 6300 o 10000 mcg o más de alfentanilo para el suministro transmucosa oral.

En una realización de ejemplo diferente, una forma de dosificación para uso en el tratamiento del dolor puede comprender de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 200 mcg de Sufentanilo en combinación con aproximadamente 2 a aproximadamente 1500 mcg de fentanilo o de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 200 mcg de Sufentanilo o de aproximadamente 2 a aproximadamente 1500 mcg de fentanilo en combinación con uno o más fármacos adicionales.

Tras la administración de una dosis única de una forma de dosificación que contiene Sufentanilo, alfentanilo o fentanilo a un sujeto humano, el nivel plasmático de Sufentanilo, alfentanilo o fentanilo puede alcanzar un nivel máximo entre 0 y 60 minutos, entre 5 y 50 minutos o entre 10 y 40 minutos después de la administración.

Métodos para la administración de formas de dosificación transmucosa oral

Un dispositivo para el suministro de NanoTab® puede usar una variedad de métodos mecánicos o electromecánicos para expulsar el NanoTab® al espacio oral o sublingual. Por ejemplo, el NanoTab® puede ser expulsado por la fuerza mediante un resorte, aire comprimido u otro mecanismo una vez activado.

Métodos para hacer formas de dosificación transmucosa oral

La divulgación también proporciona métodos para preparar formas de dosificación que contienen fármacos para el suministro transmucosa oral, tales como un NanoTab®. A modo de ejemplo, el método incluye los pasos de pesar el fármaco y uno o más de bioadhesinas, aglutinantes, excipientes formadores de hidrogel, agentes de carga, lubricantes o deslizantes y factores que afectan el tiempo de disolución, posiblemente la molienda hasta polvo, la mezcla de polvo seco y la formación de tabletas mediante compresión directa.

Alternativamente, se puede usar un proceso de granulación en húmedo. Tal método (como el proceso de granulación de alto cizallamiento) implica mezclar el ingrediente activo y posiblemente algunos excipientes en un mezclador. El aglutinante puede ser uno de los excipientes añadidos en estado de mezcla seca o disuelto en el fluido utilizado para la granulación. La solución o suspensión de granulación se agrega a los polvos secos en el mezclador y se mezcla hasta lograr las características deseadas. Esto generalmente produce un gránulo que tendrá características adecuadas para producir formas de dosificación con dureza, disolución, uniformidad de contenido y otras características físicas adecuadas. Después de la etapa de granulación húmeda, el producto se seca con mayor frecuencia y/o luego se muele después del secado para obtener un porcentaje importante del producto dentro de un rango de tamaño deseado. A veces, el producto se seca después de un tamaño húmedo utilizando un dispositivo como un granulador oscilante o un molino. La granulación en seco puede procesarse para obtener un rango de tamaño aceptable mediante el primer cribado con un dispositivo de tamizado y luego moliendo las partículas de gran tamaño. En algunos casos, se agrega un deslizante apropiado para mejorar las propiedades de flujo de los gránulos; deslizantes adecuados incluyen sílices (tales como sílices SILOID y SILOX, marcas registradas de Grace Davison Products, Aerosil, marca registrada de Degussa Pharma).

Además, la formulación puede fabricarse mediante procesos de granulación alternativos, todos conocidos por los expertos en la técnica, tales como granulación por lecho fluido por pulverización, extrusión y esferonización o granulación por rotor de lecho fluido.

Se entenderá que la formulación se convertirá en una forma de dosificación para administración a un sujeto usando procedimientos habitualmente empleados por los expertos en la técnica. El proceso para la preparación de la forma de dosificación se optimiza para lograr una uniformidad de contenido de dosis alta, lo cual es particularmente importante para los compuestos potentes, que generalmente están presentes en relaciones de masa de 0.01-10 % p/p.

Muchos métodos para preparar formas de dosificación para su uso como se describe en el presente documento son conocidos en la técnica y pueden emplearse, tales como compresión directa, granulación en húmedo, etc.

Una forma de dosificación de NanoTab® puede o no tener un recubrimiento en la superficie externa de la forma de dosificación.

Utilidad de las formas de dosificación transmucosa oral de pequeño volumen

Las formas de dosificación de la invención y la divulgación encuentran utilidad en la administración de cualquier fármaco que pueda administrarse por la ruta transmucosa oral. El pequeño volumen de una forma de dosificación transmucosa oral o NanoTab® es que proporciona una alta biodisponibilidad, baja variabilidad en $T_{\text{máx}}$, baja variabilidad en $C_{\text{máx}}$ y baja variabilidad en AUC. Los NanoTabs® también proporcionan disolución, solubilidad y estabilidad controladas, lo que resulta en una liberación controlada del fármaco a lo largo del tiempo, lo que resulta en niveles plasmáticos prolongados dentro de la ventana terapéutica.

En una realización de ejemplo descrita en detalle en el presente documento, las formas de dosificación encuentran utilidad en el tratamiento de un sujeto que sufre de dolor que puede estar asociado con cualesquiera de una variedad de etiologías identificables o no identificables. En esta realización, las formas de dosificación encuentran utilidad en la supresión o mitigación del dolor. El término "tratamiento" o "manejo" del dolor se usa aquí para

describir en general la regresión, la supresión o la mitigación del dolor para que el sujeto se sienta más cómodo, según lo determinado, por ejemplo, por la puntuación del dolor.

El término "dolor agudo" se usa en el presente documento con referencia al dolor que típicamente está presente durante menos de un mes, sin embargo, en algunos casos, el dolor que está presente hasta por tres meses también puede considerarse "agudo".

El término "dolor crónico" se usa aquí con referencia al dolor que típicamente está presente durante más de un mes.

Las formas de dosificación encuentran una utilidad particular en el tratamiento del dolor agudo u otras afecciones "en el campo", es decir, en condiciones altamente subóptimas. Con frecuencia se requieren paramédicos o médicos militares para tratar el dolor agudo severo u otras lesiones o afecciones en situaciones no estériles, donde las agujas utilizadas para la administración IV o IM pueden dar lugar a pinchazos involuntarios, riesgo de infección, etc. Las tabletas de opioides orales a menudo toman 60 minutos para proporcionar alivio lo que es demasiado largo para alguien con dolor intenso. Las formas de dosificación encuentran utilidad para abordar esta necesidad.

Las formas de dosificación encuentran una mayor utilidad en aplicaciones pediátricas, ya que la naturaleza cómoda y segura de la forma de dosificación permitirá a los niños pequeños aceptar fácilmente este modo de terapia y administrará el fármaco de manera confiable por ruta transmucosa. Ejemplos específicos incluyen, entre otros, el tratamiento del dolor agudo pediátrico cuando el acceso intravenoso no está disponible o es inconveniente, el tratamiento del asma pediátrica cuando el niño no puede utilizar una ruta de administración inhalada de manera efectiva, el tratamiento de las náuseas cuando un niño puede no puede tragar o no tragará una píldora, sedación previa al procedimiento cuando un niño es NPO (no se permite la ingesta oral) o se requiere un inicio más rápido.

Las formas de dosificación encuentran utilidad adicional en aplicaciones veterinarias. Ejemplos específicos incluyen, entre otros, cualquier tratamiento de una afección aguda para la cual la administración IV no está fácilmente disponible o es inconveniente, como alivio del dolor, alivio de la ansiedad/estrés, sedación previa al procedimiento, etc.

La administración oral de fármacos transmucosa es simple, no invasiva y puede ser administrada por el cuidador o el paciente con un mínimo de molestias. En general, la administración oral de productos farmacéuticos por ruta transmucosa se logra usando formas de dosificación sólidas tales como pastillas o tabletas, sin embargo, también se pueden usar líquidos, aerosoles, geles, gomas, polvos y películas y similares.

Para ciertos fármacos, tales como aquellos con poca biodisponibilidad a través del tracto GI, como muchos opioides lipofílicos, el suministro transmucosa oral puede proporcionar una mejor ruta de suministro que el suministro GI. Para fármacos como los opioides lipofílicos, el suministro transmucosa oral tiene un tiempo de inicio más corto (es decir, el tiempo desde la administración hasta el efecto terapéutico) que el suministro oral GI y proporciona una biodisponibilidad significativamente mejorada.

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

Ejemplos

Farmacocinética in vivo.

Las formas de dosificación para el NanoTabs® descrito anteriormente pueden analizarse para determinar la farmacocinética de fármacos in vivo tanto en humanos como en un modelo animal adecuado después de la administración sublingual. Los siguientes ejemplos demuestran la capacidad de las formas de dosificación de NanoTab® para permitir un perfil de absorción consistente de citrato de Sufentanilo después de la administración sublingual en voluntarios humanos y un modelo de perro Beagle despierto y alerta.

Ejemplo 1. NanoTabs® de Sufentanilo sublingual administrado por ruta sublingual en voluntarios humanos adultos.

Tabla 1. Formulaciones de NanoTab® de Sufentanilo utilizadas en el estudio clínico en humanos

	#46			#47			#48		
	2.5 µg Sufentanilo Base			5.0 µg Sufentanilo Base			10.0 µg Sufentanilo Base		
Ingredientes	Masa en lote (g)	Masa en tableta, mg	% Masa en tableta, p/p	Masa en lote (g)	Masa en tableta, mg	% Masa en tableta, p/p	Masa en lote (g)	Masa en tableta, mg	% Masa en tableta, p/p
Citrato de Sufentanilo	0.3750	0.00375	0.068	0.7500	0.0075	0.136	1.5000	0.0150	0.273
	406.600	4.066	73.931	406.300	4.063	73.866	405.500	4.055	73.727

	#46			#47			#48		
	2.5 µg Sufentanilo Base			5.0 µg Sufentanilo Base			10.0 µg Sufentanilo Base		
Ingredientes	Masa en lote (g)	Masa en tableta, mg	% Masa en tableta, p/p	Masa en lote (g)	Masa en tableta, mg	% Masa en tableta, p/p	Masa en lote (g)	Masa en tableta, mg	% Masa en tableta, p/p
Manitol 200SD Poloxámero (Lutrol F68)	11	0.110	2.000	11	0.110	2.000	11	0.110	2.000
Polyox WSR 303	16.5	0.165	3.000	16.5	0.165	3.000	16.5	0.165	3.000
PEG-8000	82.5	0.825	15.001	82.5	0.825	14.999	82.5	0.825	15.000
Ácido esteárico	27.5	0.275	5.000	27.5	0.275	5.000	27.5	0.275	5.000
Estearato Mg	5.5	0.055	1.000	5.5	0.055	1.000	5.5	0.055	1.000
Total	549.9750	5.49975	100	550.0500	5.5005	100	550.0000	5.5	100
Concentración calculada (Sufentanilo base)			0.002506159				0.005012	0.010025	

Se realizó un estudio clínico en humanos con voluntarios sanos. El estudio se realizó con 12 sujetos (6 hombres y 6 mujeres) usando NanoTabs® de Sufentanilo (formulaciones #46-#48 mostradas en la Tabla 1) fabricadas para tener un volumen de 5 µL, una masa de aproximadamente 5.5 mg, y se determinó que tenían un tamaño uniforme para todas las concentraciones de dosificación con dimensiones de aproximadamente 3 mm de diámetro y 0.8 mm de espesor. El NanoTabs® de Sufentanilo contenía 2.5 µg, 5 µg o 10 µg de base de Sufentanilo correspondiente a 3.7 µg, 7.5 µg o 15 µg de citrato de Sufentanilo, respectivamente. Todos los excipientes estaban inactivos y tienen el estado GRAS ("generalmente reconocido como seguro"). Los NanoTabs® de Sufentanilo fueron probados para uso sublingual. El personal del estudio administró NanoTabs® individuales a un sujeto colocándolos directamente en la base del frenillo con unas pinzas de punta roma.

Atributos de NanoTab®

Bioadhesión

La bioadhesión se midió como se describió anteriormente en la formulación del ensayo clínico de Sufentanilo (# 46-# 48) sin el componente de Sufentanilo. La fuerza de bioadhesión requerida para el desplazamiento del NanoTab® se midió como $0.046 \pm 0.01 \text{ N/cm}^2$.

Evaluación in vitro de la disolución

La disolución de citrato de Sufentanilo a partir de las formulaciones NanoTab® #46, #47 y #48 se evaluó en un sistema de disolución in vitro Tipo II, como se describió anteriormente, y se muestra en la Figura 1 a continuación.

Para cálculos de biodisponibilidad, se diluyó 5 µg de Sufentanilo intravenoso en solución salina al 0.9 % hasta un volumen total de 20 ml, y se administró a través de un catéter IV como una infusión continua durante 10 minutos. Se tomaron muestras de plasma de un catéter IV diferente en una ubicación remota. Este ensayo en humanos fue un diseño cruzado con períodos de lavado entre transiciones de dosis más altas a más bajas. Los sujetos fueron bloqueados con el antagonista opioide naltrexona diariamente para evitar los efectos secundarios inducidos por opioides.

• Día 0: infusión de Sufentanilo IV:

◦ Se recolectaron diecisiete muestras:

- 5.0 (antes del inicio de la infusión), 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 160, 320, 480 y 640 minutos

• Día 2: sublingual 2.5 µg de NanoTabs® de Sufentanilo;

◦ Diecisiete muestras:

- 5.0 (antes de la administración de NanoTab®), 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 160, 320, 480 y 640 minutos

• Día 3: sublingual 5.0 µg de NanoTabs® de Sufentanilo;

◦ Diecisiete muestras:

5 - 5.0 (antes de la administración de NanoTab®), 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 160, 320, 480 y 640 minutos

• Día 4: sublingual 10.0 µg de NanoTabs® de Sufentanilo;

◦ Diecisiete muestras:

10 - 5.0 (antes de la administración de NanoTab®), 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 160, 320, 480 y 640 minutos

• Día 7: sublingual 5.0 µg de NanoTabs® de Sufentanilo repetido 4 veces a intervalos de 10 minutos;

◦ Veintitrés muestras:

- 5.0 (antes de la primera administración de NanoTab®), 5, 7.5 minutos

15 10 (inmediatamente antes de la segunda administración de NanoTab®), 15, 17.5 minutos 20 (inmediatamente antes de la tercera administración de NanoTab®), 25, 27.5 minutos 30 (inmediatamente antes de la cuarta administración de NanoTab®), 35, 40, 45, 50, 55, 60, 90, 120, 150, 190, 350, 510 y 670 minutos.

El volumen total de sangre requerido para el muestreo farmacocinético fue de aproximadamente 455 ml.

20 Las concentraciones de Sufentanilo en muestras de plasma se determinaron usando un ensayo de Sufentanilo en plasma humano validado por LC-MS/MS. El ensayo demostró una buena precisión y exactitud entre días en las concentraciones de muestra de control de calidad alta, media y baja.

Tiempo de erosión

El NanoTabs® para este estudio se erosionó durante un período de 10-30 minutos en todos los sujetos. Después de colocar cada NanoTabs® sublingual de Sufentanilo en la cavidad sublingual de los 12 voluntarios sanos, se obtuvo un perfil farmacocinético notablemente consistente para las tres dosis (Figura 2).

25 Tabla 2. Análisis de PK de los Brazos de Dosificación IV (5 mcg) y NanoTab® de Sufentanilo sublingual en el estudio clínico humano usando tres dosis (2.5 mcg = #46, 5 mcg = #47, 10 mcg = #48)

Grupo	AUC (hr* ng/ml) (media±SD)	F (%)	Variabilidad de absorción (% CV)	C _{máx} (pg/mL)	T _{máx} (min)	Vida media de eliminación de plasma (h)	Relación de tiempo terapéutico ¹
Sufentanilo Intravenoso	0.0368±0.0076	-	20.7	0.0813± 0.0281	0.16± 0.03	1.19±10.18	0.067
NanoTabs® Sublingual Sufentanilo (Formulación #46)	0.0178±0.0044	97.8	24.7	0.0068± 0.0021	0.73± 0.13	1.65±0.43	0.74
Sufentanilo sublingual NanoTab® (Formulación #47)	0.0273±0.0093	76.7	34.1	0.0109± 0.0035	0.77± 0.29	1.54± 0.57	0.75
Sufentanilo sublingual NanoTab®. (Formulación #48)	0.0705±0.0194	98.2	27.5	0.0275± 0.0077	0.68± 0.22	1.71±0.40	0.72
Dosificación repetida dosificación de #47 de NanoTab®	0.1403±0.0361	96.4	25.7	0.0464± 0.0124	1.04± 0.23	1.97±0.30	NA

Grupo	AUC (hr* ng/ml) (media±SD)	F (%)	Variabilidad de absorción (% CV)	C _{máx} (pg/mL)	T _{máx} (min)	Vida media de eliminación de plasma (h)	Relación de tiempo terapéutico ¹
Sufentanilo cada 10 min. x 4							

¹ Representa el tiempo relativo en que el fármaco alcanza niveles terapéuticos (por encima del 50 % de la C_{máx}) y se calcula mediante la fórmula: TTR = (Tiempo empleado por encima del 50 % de la C_{máx})/(vida media de eliminación terminal IV). El denominador se obtiene de la literatura y es de 148 minutos en humanos para Sufentanilo.

Ejemplo 2. Evaluación in vivo de NanoTabs® sublingual de Sufentanilo en un modelo de perro.

Los siguientes Ejemplos 2-5 están usando el modelo de perro Beagle y las formulaciones para NanoTabs® están usando un NanoTab® con una masa total de 5.5 mg. La farmacocinética in vivo (PK) de Sufentanilo después de la administración sublingual de 5 mcg de NanoTabs® (formulación #44 para perros, que es la misma que la formulación humana #47) descrita anteriormente se evaluó en un modelo de perro Beagle sano. En resumen, solo 5 mcg de NanoTabs® descritos anteriormente se administraron por ruta sublingual en perros sanos completamente despiertos por colocación directa en la cavidad sublingual. Se evaluaron un total de tres perros. Después de la administración, se observó visualmente la posición de NanoTabs® en la cavidad sublingual a intervalos de 5 a 15 minutos después de la administración. El PK de Sufentanilo sublingual se comparó con el de Sufentanilo administrado por ruta IV al mismo nivel de dosis.

Todos los perros se cateterizaron a través de la vena cefálica para recolectar sangre hasta 2 horas después de la dosificación. A través de la recolección de sangre después de la dosis de 2 horas, a todos los perros se les colocó un collar isabelino para evitar la extracción del catéter. Se retiró el catéter después de la recolección de sangre de 2 horas. La recolección de sangre después de la dosis a las 4, 8 y 24 horas se obtuvo de la vena cefálica u otra vena adecuada. Se recogieron aproximadamente 2 ml de sangre en tubos preenfriados que contenían EDTA de potasio en los siguientes puntos de tiempo: antes de la dosificación y aproximadamente 1, 3, 5, 10, 15, 30 min, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de dosis. Las muestras se analizaron con el método LC/MS/MS debidamente validado para la determinación de citrato de Sufentanilo en plasma de perro. Las concentraciones plasmáticas de Sufentanilo y los resultados farmacocinéticos se muestran en la Figura 3 y la Tabla 3.

Tabla 3. Análisis PK de NanoTabs® Sublingual de Sufentanilo en comparación con Sufentanilo intravenoso en perros Beagle.

Grupo	AUC (Media±SD)	F (%)	Variabilidad de absorción (% CV)	C _{máx} (pg/mL)	T _{máx} (min)	Vida media en plasma (min)	Relación de tiempo terapéutico ¹
Sufentanilo intravenoso	211.5±48.2	-	22.8	536.7±186.1	1.6±0.6	10.3±4.5	0.05±0.02
NanoTabs® sublingual de Sufentanilo (Formulación #44)	161.2±23.1	74.8±10.7	14.3	222.7±25.9	11.7±2.5	33.3±5.8	0.28±0.16

¹ Representa el tiempo relativo en que el fármaco alcanza niveles terapéuticos (por encima del 50 % de la C_{máx}) y se calcula mediante la fórmula: TTR = (Tiempo empleado por encima del 50 % de la C_{máx})/(vida media de eliminación terminal IV). El denominador se obtiene de la literatura y es de 139 minutos en perros Beagle para Sufentanilo.

Ejemplo 3: Ejemplos de formas de dosificación de Sufentanilo para controlar la liberación del fármaco y la farmacocinética in vivo.

Para fines de ilustración, se preparó una forma de dosificación de NanoTab® de mayor duración (formulación #58) con citrato de Sufentanilo con el fin de evaluar una velocidad más lenta de liberación del fármaco y la

farmacocinética in vivo de una forma de dosificación de acción más prolongada. Este NanoTab® de Sufentanilo de desintegración más lenta, como se describe en la Tabla 4, se preparó por compresión directa y se probó como se describió anteriormente. El rango de tiempos de erosión en perros fue de 35-120 minutos y la bioadhesión de la formulación de placebo se midió como se describió anteriormente y se determinó que era $0.18 \pm 0.08 \text{ N/cm}^2$.

- 5 El análisis de la muestra se realizó utilizando un método validado por LC/MS/MS para el análisis de Sufentanilo en plasma de perro. El análisis farmacocinético se realizó utilizando un modelo de absorción no compartimental. Las concentraciones plasmáticas de Sufentanilo se muestran representadas gráficamente en la Figura 4. Los resultados de un análisis PK limitado se muestran en la Tabla 5.

Tabla 4. Formulación de dosis de sufetanil NanoTab® de desintegración lenta

Formulación	58
Composición	
Citrato de fentanilo	0.5456
Manitol	40.3
Carbopol 971	20.00
PEG 8000	26.60
HPMC	10.00
Polyox 303	2.60
Estearato de magnesio	1.00
Total	100.00

10

Tabla 5. Análisis de PK para el NanoTab® de Sufentanilo sublingual en perros Beagle.

Grupo	Vida media en plasma (min)	Relación de tiempo terapéutico ¹
Sublingual NanoTab® #58	205±93.1	1.13±0.69

¹Representa el tiempo relativo en que el fármaco alcanza niveles terapéuticos (por encima del 50 % de la $C_{\text{máx}}$) y se calcula mediante la fórmula: $\text{TTR} = (\text{Tiempo empleado por encima del 50 \% de la } C_{\text{máx}}) / (\text{vida media de eliminación terminal IV})$. El denominador se obtiene de la literatura y es de 139 minutos en perros Beagle para Sufentanilo.

Ejemplo 4. Estudio in vivo de la solución sublingual de Sufentanilo y deglución de NanoTabs® de Sufentanilo en un modelo de perro.

- 15 A. Evaluación de la biodisponibilidad de Sufentanilo después de la administración sublingual de una forma de dosificación en solución

La biodisponibilidad de Sufentanilo después de la administración sublingual de una solución en comparación con la intravenosa se evaluó en un modelo animal de perro Beagle sano y consciente, como se indica en la Tabla 6. En ambos brazos del estudio, se utilizó la formulación comercialmente disponible de citrato de Sufentanilo (Sufenta® 50 µg/ml) y se dosificó a la misma dosis total de 5 µg de base de Sufentanilo. Las administraciones intravenosas (Grupo 1) se realizaron mediante administración única (n=3) de Sufenta® 50 µg/ml mediante inyección en bolo en la vena cefálica a través de una aguja estéril y una jeringa de tamaño apropiado. Para las administraciones sublinguales (Grupo 2), el artículo de prueba se preparó diluyendo adecuadamente Sufenta® 50 µg/ml con 0.9 % p/p a la misma dosis final de 5 µg de base de Sufentanilo y se administró dos veces por ruta sublingual (n=6 en total), con cada dosis separada por un mínimo de 2 días de lavado. Las dosis se aplicaron lentamente debajo de la lengua, adyacente al frenillo a través de una jeringa estéril. Se recogieron muestras de sangre de una yugular u otra vena adecuada antes de la dosificación y aproximadamente 1, 3, 5, 10, 15, 30 min, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis. Se recogieron aproximadamente 2 ml de sangre por punto de tiempo en tubos preenfriados que contenían K₂EDTA. Las muestras se centrifugaron a 3.000 x g durante aproximadamente 10 minutos en una centrífuga refrigerada. El plasma se recogió y se congeló durante de los 20 minutos posteriores a la centrifugación a

30

aproximadamente -70°C y se mantuvo a la misma temperatura hasta el análisis. El análisis de la muestra se realizó utilizando un método validado por LC/MS/MS para el análisis de Sufentanilo en plasma de perro.

El análisis farmacocinético se realizó usando un modelo no compartimental de absorción. Las concentraciones plasmáticas de Sufentanilo se grafican en la Figura 5. Los resultados del análisis PK se muestran en la Tabla 7.

5 B. Evaluación de la biodisponibilidad de Sufentanilo después de la ingestión oral de un NanoTab®

La biodisponibilidad de Sufentanilo después de la ingestión de 5 mcg de NanoTab® de Sufentanilo (formulación #44, que es la misma formulación que #47 utilizada en el estudio en humanos anterior) en comparación con la administración intravenosa de Sufentanilo se evaluó en un modelo animal de perro Beagle sano y consciente, como se describe en el ejemplo anterior. Se administró un solo NanoTab® de 5 mcg dos veces por ruta oral, con cada dosis separada por un mínimo de un lavado de 2 días para un total de n=6 (Tabla 6). Los NanoTabs® se colocaron manualmente lo más atrás posible en la garganta y se enjuagaron con agua para promover la respuesta de deglución en el animal. El análisis farmacocinético se realizó utilizando un modelo de absorción no compartimental. Las concentraciones plasmáticas de Sufentanilo se muestran gráficamente en la Figura 5. Los resultados del análisis PK se muestran en la Tabla 7.

15 Tabla 6. Organización de grupos de prueba

Grupo	Tratamiento	Nivel de dosis (µg) ^a	Ruta de administración	Número de animales ^b (Machos)	Total número de animales, n
1	Solución de Sufentanilo	5.0	IV	3	3
2	Solución de Sufentanilo	5.0	Sublingual	3 ^c	6
3	NanoTab® de Sufentanilo ingerido	5.0	Oral	3 ^c	6

a = Expresado como una base libre.

b = Se usarán los mismos animales para los Grupos 1 a 3 con un período mínimo de lavado de 2 días entre la dosificación.

c = Los animales de los grupos 2 y 3 fueron dosificados dos veces con un período mínimo de lavado de 2 días para un total de n=6

d = Se usó solución salina normal (0.9 % p/p) para diluir el artículo de prueba (Sufenta® 50 µg/ml) a la concentración deseada.

Tabla 7. Análisis PK de Sufentanilo administrado por ruta intravenosa en comparación con una solución de Sufentanilo instilada sublingualmente y un NanoTab® de Sufentanilo ingerido en perros Beagle.

Grupo	AUC (Media±SD)	F1 (%)	Variabilidad de absorción (% CV)	T _{máx} (min)	C _{máx} (pg/mL)	Vida media en plasma (min)	Relación de tiempo terapéutico ¹
Sufentanilo intravenoso	123.3±49.3	-	21.8	1.0±0.0	536.7±186.1	2.8±0.4	0.02±0.0
Solución de Sufentanilo sublingual	58.3±36.4	40.0±32.7	81.8	4.3±1.0	236.4±170.0	8.3±4.5	0.04±0.02
NanoTab® ingerido	15.9±22.4	12.2±15.3	134.2	14.6±9.9	33.8±33.2	22.5±16.8	0.13±0.09

¹ Representa el tiempo relativo en que el fármaco alcanza niveles terapéuticos (por encima del 50 % de la C_{máx}) y se calcula mediante la fórmula: TTR = (Tiempo empleado por encima del 50 % de la C_{máx})/(vida media de eliminación terminal IV). El denominador se obtiene de la literatura y es de 139 min en perros Beagle para Sufentanilo.

Ejemplo 5 comparativo. Evaluación in vivo de NanoTabs® de Fentanilo sublingual en un modelo de perro.

Con el fin de demostrar la superioridad de NanoTab® y sus atributos sobre otras preparaciones comerciales transmucosa orales de fentanilo, se prepararon formas de dosificación de fentanilo NanoTab® con citrato de fentanilo para evaluar la velocidad de liberación del fármaco y la farmacocinética in vivo de varias formas de dosificación. Se evaluaron tanto NanoTabs® de Fentanilo de desintegración media (formulación #60) como lenta (formulación #62), como se describe en la Tabla 8, con ambas formas de dosificación preparadas por compresión directa. El tiempo de erosión en perros de la formulación #60 varió de 5 a 20 minutos y la bioadhesión se midió a 0.056 ± 0.01 N/cm² para la formulación de placebo. El tiempo de erosión en perros para la formulación #62 varió de 35 a 65 minutos y la bioadhesión para la formulación de placebo se midió a 0.18 ± 0.08 N/cm².

Se usó la formulación comercialmente disponible de citrato de fentanilo (Sublimaze® 50 µg/ml) y se dosificó por ruta IV a 70 µg de base de fentanilo. Las administraciones intravenosas se realizaron mediante administración única (n=3) de Sublimaze® 50 µg/ml mediante inyección en bolo a la vena cefálica mediante una aguja estéril y una jeringa del tamaño apropiado. Para las administraciones sublinguales, los NanoTabs® se administraron por ruta sublingual (n=3) en cada grupo) colocando debajo de la lengua, adyacente al frenillo a través de pinzas. Estos parámetros se muestran en la Tabla 9. Las concentraciones plasmáticas de fentanilo se grafican en la Figura 6. El análisis PK se realizó usando un modelo de absorción no compartimental. Los resultados del análisis PK se muestran en la Tabla 10. El muestreo y almacenamiento de sangre refleja las condiciones descritas anteriormente; El análisis de la muestra se realizó utilizando un método validado por LC/MS/MS para el análisis de fentanilo en plasma de perro.

Tabla 8. Formas de dosificación de ejemplo de Fentanilo NanoTab®

Formulación	60	62
Composición		
Citrato de fentanilo	2.00	2.00
Manitol	55.00	38.80
Carbopol 974	7.00	20.00
PEG 8000	35.00	25.60
HPMC		10.00
Polyox 303		2.60
Estearato de magnesio	1.00	1.00
Total	100.00	100.00

Tabla 9. Parámetros de dosificación para NanoTabs® de Fentanilo en perros Beagle

Tratamientos	Nivel de dosis (µg) ^a	Ruta de Administración	Volumen de dosis (ml)	Concentración de dosis (µg/mL)	Número de animales (Macho)
Sublimaze®	70	IV	1.4	50 ^a	3
Fentanilo NanoTab® (#60)	74.7±3.8	Sublingual (Desintegración media)	NA	NA	2
Fentanilo NanoTab® (#62)	69.3±5.6	Sublingual (Desintegración lenta)	NA	NA	3
^a Expresado como una base libre.					

Tabla 10. Análisis PK de NanoTabs® de Fentanilo de desintegración media (formulación #60) y de desintegración lenta (formulación #62) en comparación con la administración intravenosa de Fentanilo.

Grupo	AUC (Media±SD)	F (%)	Variabilidad de absorción (% CV)	T _{máx} (min)	C _{máx} (pg/mL)	Vida media en plasma (min)	Relación de tiempo terapéutico ¹
Fentanilo Intravenoso	3155.8±431.9	-	13.7	1.0±0.0	7895.9±6096	10.5±9.6	0.04±0.04
NanoTab® #60 Sublingual	3213.6±336.8	95.4±10.0	10.5	22.5±10.6	1188.2±42.4	121.5±19.1	0.46±0.07
NanoTab® #62 Sublingual	3092.6±138.3	99.0±4.4	4.5	50±17.3	2226.9±811.5	154.4±52.6	0.46±0.12

Representa el tiempo relativo en que el fármaco alcanza niveles terapéuticos (por encima del 50 % de la C_{máx}) y se calcula mediante la fórmula: TTR = (Tiempo empleado por encima del 50 % de la C_{máx})/(vida media de eliminación terminal IV). El denominador se obtiene de la literatura y es de 244 min en perros Beagle para fentanilo.

Ejemplo 6 comparativo: Evaluación in vivo de NanoTabs® de Alfentanilo HC1 sublingual en un modelo de perro.

5 Para propósitos de ilustración de otro uso de fármacos para NanoTab®, se preparó una forma de dosificación adicional de NanoTab® con alfentanilo HC1 para demostrar la capacidad de las formas de dosificación descritas en esta solicitud para mejorar efectivamente la PK de alfentanilo en comparación con el de la ruta IV de administración. La composición de la formulación, un medio NanoTab® de desintegración, se describe en la Tabla 11. El tiempo de erosión en los perros de la formulación #63 fue de 20 minutos y la bioadhesión se midió a 0.056 ± 0.01 N/cm² para la formulación de placebo.

10 Los parámetros de dosificación para este estudio se muestran en la Tabla 12. Las concentraciones plasmáticas de alfentanilo se grafican en la Figura 7. El análisis de PK se realizó usando un modelo de absorción no compartimental. Los resultados del análisis PK se muestran en la Tabla 13. El muestreo y almacenamiento de sangre refleja las condiciones descritas anteriormente; El análisis de la muestra se realizó utilizando un método validado por LC/MS/MS para el análisis de alfentanilo en plasma de perro.

Tabla 11. Forma de dosificación de ejemplo de NanoTab® de Alfentanilo

Formulación #63	% composición
Alfentanilo HCl	5.00
Manitol	52.00
Carbopol 974	7.00
PEG 8000	35.00
Estearato de Mg	1.00
Total	100.00

Tabla 12. Parámetros de dosificación para la administración de NanoTab® de Alfentanilo sublingual y una solución intravenosa de alfentanilo en perros

Grupo	Tratamiento	Nivel de dosis (μg) ^a	Ruta de administración	Número de animales (Machos) ^b
1	Solución de alfentanilo	253	IV	3
2	NanoTab® de Alfentanilo	239.0 $\pm$ 16.2	Sublingual	2

a = Expresado como una base libre.

b = Se usaron los mismos animales para los Grupos 1 y 2 con un período mínimo de lavado de 2 días entre la dosificación.

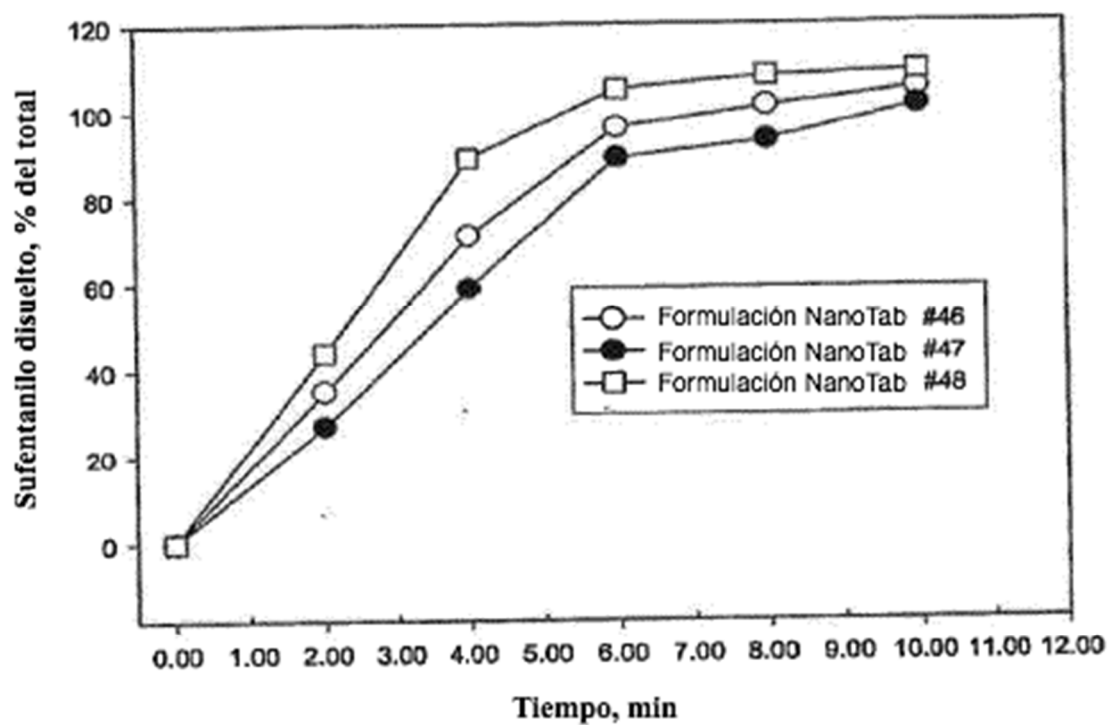
Tabla 13. Análisis PK de NanoTab® de Alfentanilo sublingual en comparación con Alfentanilo intravenoso en perros Beagle.

Grupo	AUC (Media $\pm$ SD)	F (%)	Variabilidad de absorción (% CV)	T _{máx} (min)	C _{máx} (ng/mL)	Vida media en plasma (min)	Relación de tiempo terapéutico ¹
Alfentanilo intravenoso	15.3 $\pm$ 1.6	-	10.5	1 $\pm$ 0	139.1 $\pm$ 76.4	4.4 $\pm$ 2.4	0.04 $\pm$ 0.02
Alfentanilo sublingual NanoTab®	14.4 $\pm$ 0.7	94.1 $\pm$ 4.6	4.9	15.0 $\pm$ 4.2	35.5 $\pm$ 2.6	40.8 $\pm$ 8.5	0.33 $\pm$ 0.07

¹ Representa el tiempo relativo en que el fármaco alcanza niveles terapéuticos (por encima del 50 % de la C_{máx}) y se calcula mediante la fórmula: TTR = (Tiempo empleado por encima del 50 % de la C_{máx})/(vida media de eliminación terminal IV). El denominador se obtiene de la literatura y es de 104 min. en perros Beagle

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación soluble para administración transmucosa oral de fármaco de pequeño volumen para administración transmucosa oral a un sujeto, que comprende: de 0.25 a 200 microgramos (mcg) de Sufentanilo y dicha forma de dosificación tiene un volumen de menos de 20 μ l o una masa de menos de 20 mg, en donde la forma de dosificación es una tableta.
2. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Sufentanilo se proporciona como citrato de Sufentanilo.
3. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma de dosificación comprende además un material bioadhesivo.
4. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha forma de dosificación tiene un volumen de menos de 10 μ l o una masa de menos de 10 mg.
5. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicha forma de dosificación se adhiere a la mucosa oral y en donde dicha administración transmucosa oral es administración sublingual o bucal.
6. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la forma de dosificación comprende además ácido esteárico.
7. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la forma de dosificación comprende además estearato de magnesio.
8. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la forma de dosificación comprende uno o más excipientes formadores de hidrogel.
9. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 8, en donde uno de los uno o más excipientes formadores de hidrogel es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
10. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde una administración transmucosa única de dicha forma de dosificación soluble a un sujeto da como resultado una biodisponibilidad de más del 65 %.
11. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde una única administración transmucosa de dicha forma de dosificación soluble a un sujeto da como resultado un $T_{m\acute{a}x}$ con un coeficiente de variación de menos del 40 %.
12. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la cantidad de dosificación de Sufentanilo es de 0.25 mcg a 20 mcg.
13. Un dispositivo de administración de fármacos que comprende una forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.
14. Un dispositivo de administración de fármacos de acuerdo con la reivindicación 13, para usar en el tratamiento del dolor.
15. Una forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento del dolor, opcionalmente en donde el dolor es dolor agudo, dolor irruptivo o dolor postoperatorio.
16. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la administración es una administración sublingual única.
17. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde una única administración transmucosa oral de la forma de dosificación al sujeto da como resultado que al menos el 55 % de la cantidad total de fármaco en la forma de dosificación absorbida por la ruta transmucosa oral.
18. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde una única administración transmucosa oral de la forma de dosificación al sujeto da como resultado un tiempo de erosión de 30 segundos a 30 minutos.

**FIGURA 1**

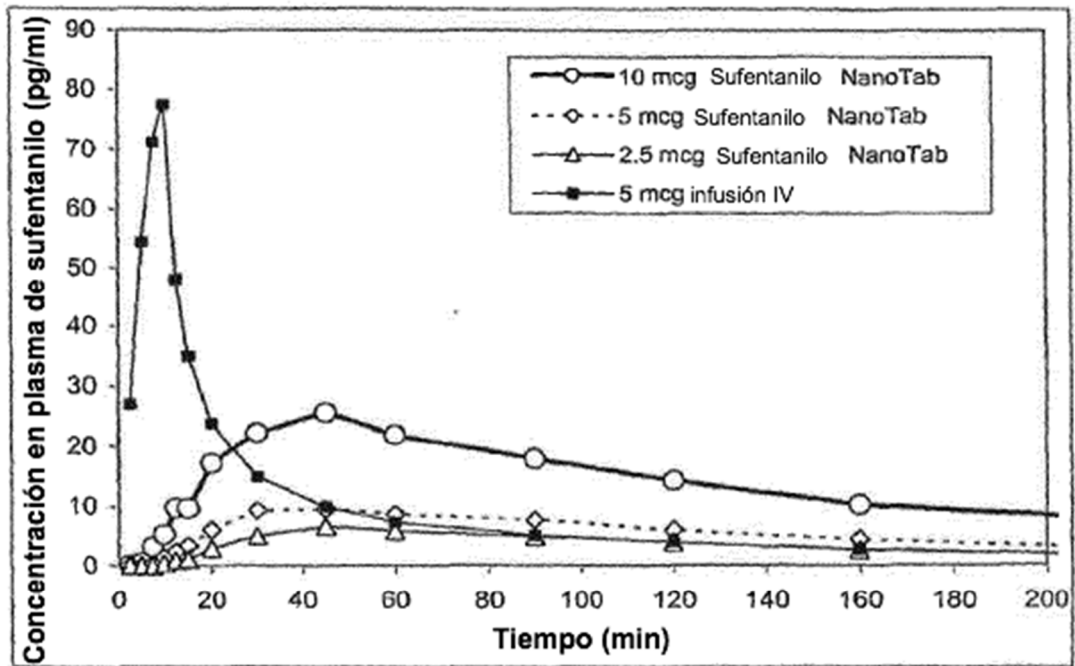
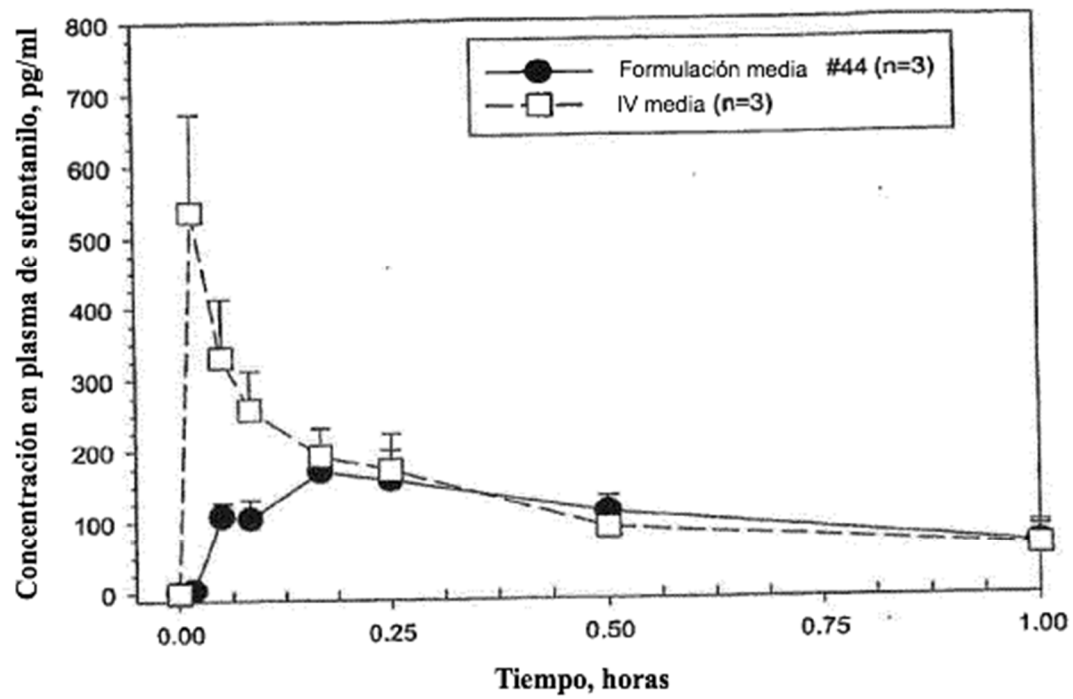


FIGURA 2

**FIGURA 3**

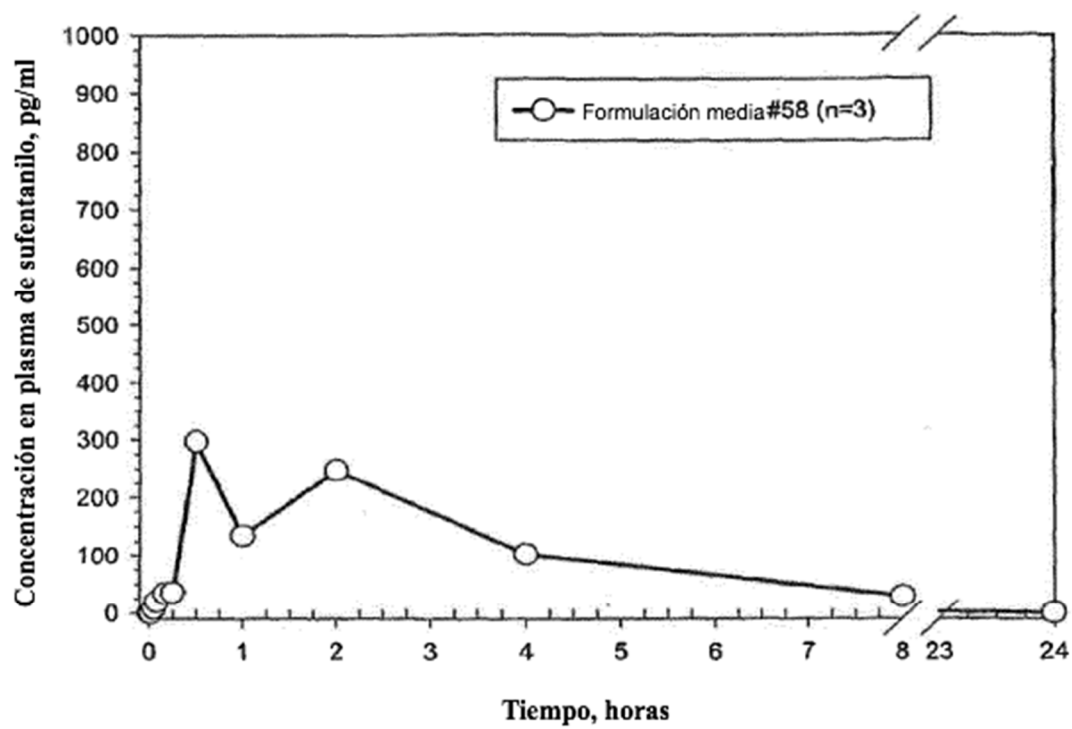
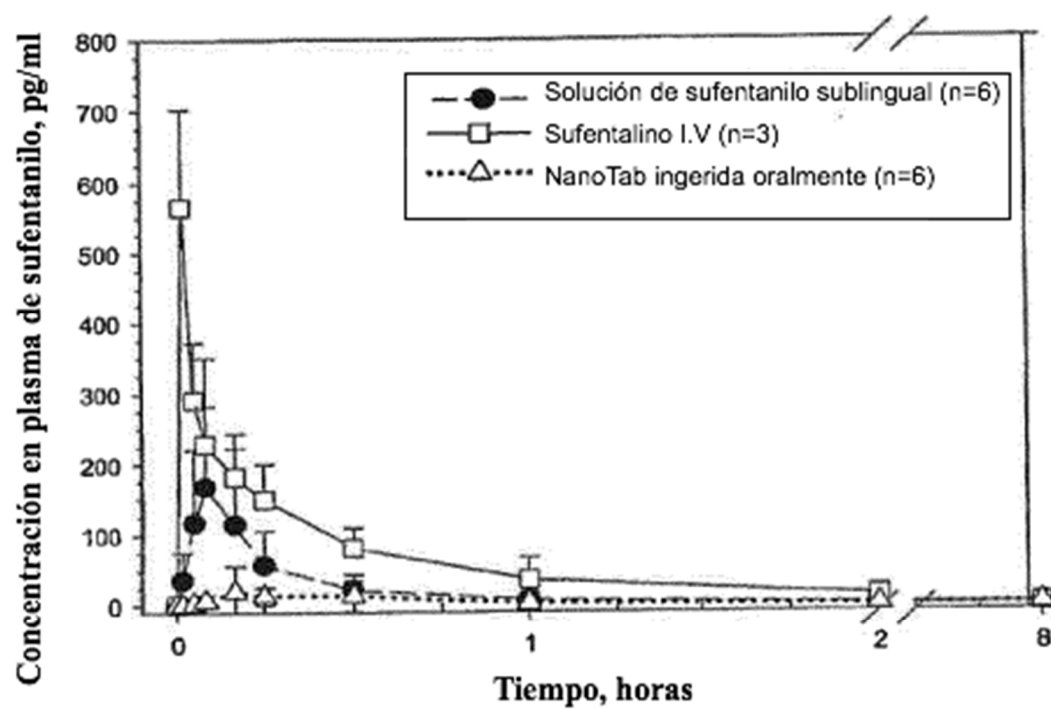


FIGURA 4

**FIGURA 5**

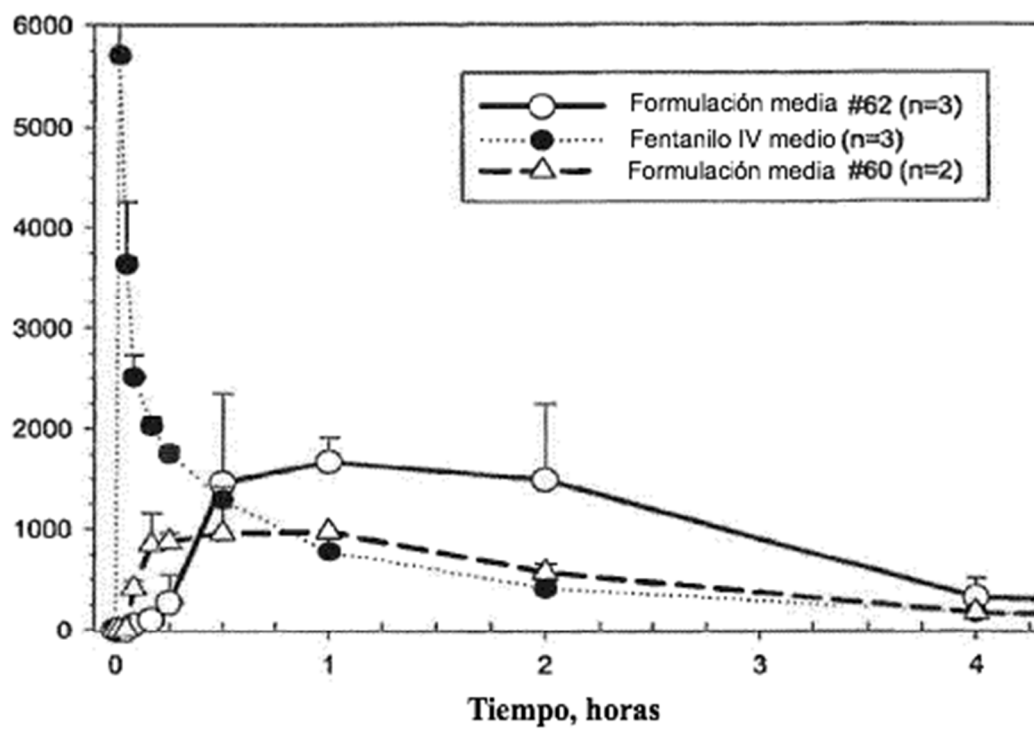
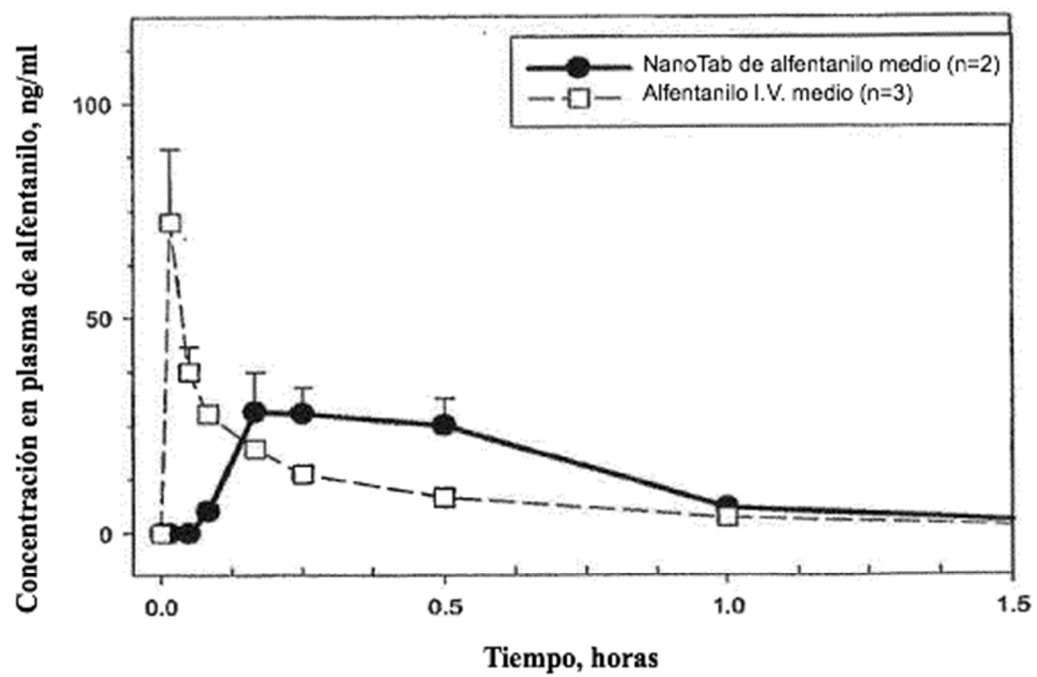


FIGURA 6

**FIGURA 7**