



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 302 742**

⑯ Int. Cl.:

**A61K 31/435** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

⑯ Número de solicitud europea: **01960190 .5**

⑯ Fecha de presentación : **31.07.2001**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1307194**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **07.05.2003**

⑭ Título: **Pulverizador nasal para suministrar una composición farmacéutica.**

⑯ Prioridad: **31.07.2000 DK 2000 01154**

⑯ Titular/es: **NYCOMED DANMARK A.p.s.**  
**Langebjerg 1**  
**4000 Roskilde, DK**

⑯ Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.08.2008**

⑯ Inventor/es: **Grarup, Jesper y**  
**Nielsen, Hanne, Wulff**

⑯ Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **10.10.2011**

⑯ Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **10.10.2011**

⑯ Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 302 742 T5

## DESCRIPCIÓN

Pulverizador nasal para suministrar una composición farmacéutica

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un pulverizador nasal para suministrar una composición farmacéutica que comprende una solución de citrato de fentanilo en un disolvente adecuado que comprende 95-100% de agua en un intervalo de concentraciones equivalente a 0,5-20 mg/ml de fentanilo. Además, la invención se refiere al uso de citrato de fentanilo para preparar un medicamento para el tratamiento, alivio o disminución del dolor en un mamífero, en el que dicho medicamento comprende una solución de citrato de fentanilo en un disolvente adecuado que comprende 95-100% de agua en un intervalo de concentraciones equivalente a 0,5-20 mg/ml de fentanilo, y es para ser administrado por vía intranasal mediante un pulverizador nasal, en una cantidad equivalente a 70 a 500 µg de fentanilo en una administración. El uso comprende la administración de una dosificación de tratamiento suficiente para tratar el dolor agudo con un tiempo de inicio de la acción comparable con la administración intravenosa. El uso comprende la administración intranasal de una composición relativamente concentrada de citrato de fentanilo. Además, la invención se refiere al uso de la dosificación de tratamiento de fentanilo para la administración nasal para el tratamiento del dolor agudo junto con el uso de un analgésico para un tratamiento continuo del dolor crónico.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El fentanilo es un analgésico narcótico potente con efectos farmacológicos similares a la morfina. El fentanilo es de 50 a 100 veces más potente que la morfina en una base en peso. El fentanilo es un agonista del receptor mu que actúa en receptores distribuidos en el cerebro, médula espinal y otros tejidos. Los opiáceos producen tanto analgesia como sedación. Parece que los agonistas de opiáceos evitan la liberación de beta-endorfina, posiblemente alterando el nivel de dolor y ansiedad percibidos por los pacientes, aunque todavía se puede reconocer la presencia de dolor (1).

El fentanilo parenteral está indicado para anestesia, tratamiento del dolor postoperatorio y como premedicación. El fentanilo transdérmico se usa para tratar el dolor crónico en pacientes que requieren opiáceos. La pastilla/pastilla para chupar de fentanilo (Oralet®) está indicada para inducir efecto ansiolítico y analgesia antes de la cirugía en pacientes pediátricos y adultos. El fentanilo transmucosa por vía oral (Actiq®) está indicado para el tratamiento del dolor de cáncer irruptivo en adultos con tumores malignos que ya están recibiendo y que toleran la terapia con opiáceos para su dolor de cáncer persistente subyacente. El fentanilo de Oralet® sólo está indicado para uso en un marco hospitalario como premedicación anestésica en el marco de la sala de operaciones o para inducir sedación consciente antes de un procedimiento diagnóstico o terapéutico en otros marcos de cuidados anestésicos controlados en el hospital.

En dosis normales, los efectos secundarios más comunes de la morfina y otros analgésicos opiáceos son las náuseas, vómitos, estreñimiento, aletargamiento y confusión. Generalmente se desarrolla tolerancia con el uso a largo plazo. La micción puede ser difícil y puede haber espasmos urétricos o biliares; también hay un efecto antidiurético. También se producen sequedad de boca, sudoración, sofocos faciales, vértigo, bradicardia, palpitaciones, hipotensión ortostática, hipotermia, inquietud, cambios de humor, alucinaciones y miosis. Estos efectos tienden a producirse de forma más común en pacientes ambulatorios que en los pacientes de reposo en cama y en aquellos sin dolor grave. En algunos pacientes se produce la elevación de la presión intracranal. Despues de dosis altas se ha descrito rigidez muscular. La actividad eufórica de la morfina y compuestos similares ha conducido a su abuso.

A diferencia de la morfina, se describe que el fentanilo no produce una liberación de histamina significativa. A la administración intravenosa le puede seguir la hipotensión transitoria. Con dosis altas se puede producir rigidez muscular y puede requerir la administración de relajantes musculares: se aconseja precaución en los pacientes con miastenia grave.

Se han administrado 0,150 mg de fentanilo en un volumen de líquido de 3 ml por vía intranasal usando un cuentagotas a pacientes que se han sometido a cirugía abdominal u ortopédica mayor (17).

Se ha administrado lentamente por goteo mediante una jeringuilla una solución de fentanilo, 1 ó 2 µg/kg a niños de 6 meses a 5 años de edad que se someten a miringotomía bilateral (18).

Ninguna de las referencias describe un pulverizador nasal ni de hecho ninguna forma de autoadministración.

Se ha mostrado (4-7) que el fentanilo administrado por vía intranasal en dosis de 0,027 mg cada 5 minutos, según sea necesario, es eficaz para aliviar el dolor postoperatorio y el dolor de cáncer. En este ensayo el fármaco se suministró en dosis diluidas pequeñas de pequeñas cantidades de agente con un intervalo predeterminado de 5 minutos.

Se ha llevado a cabo el suministro intranasal de concentraciones bajas y dosis bajas de fentanilo. Las concentraciones y dosis se han mantenido bajas debido al riesgo de depresión respiratoria asociada con dosis altas. Se consideró que la valoración adaptada a la demanda era el único procedimiento para evitar el riesgo de efectos

secundarios (4-7). Así pues, se administró un suministro repetido de una composición de aproximadamente 50 µg/ml de fentanilo.

Los datos en animales (conejos) mostraron que se producía una absorción rápida mediante el uso de la vía nasal. Por lo tanto, la vía nasal sería adecuada para usar en pacientes que requieren un alivio rápido de dolor grave. Las ventajas generales de la aplicación nasal dirigida al efecto sistémico son la facilidad de autoadministración, apoyo de un argumento de salud-económico y el concepto del cuidado de uno mismo. Además, se evitan el primer paso del metabolismo hepático y el metabolismo gastrointestinal.

Por vía intravenosa están indicadas dosis de 50 a 150 µg/kg para la anestesia en cirugía cardiaca, mientras que dosis de 50 a 100 µg IM son eficaces como una premedicación y junto con anestesia regional. La infusión intravenosa continua de fentanilo de 1,5 µg/kg/hora durante 24 horas ha sido eficaz para proporcionar analgesia postoperatoria sin depresión respiratoria importante en pacientes sometidos a histerectomía.

Las dosis transdérmicas están en el intervalo de 25 a 100 µg/h. Se recomiendan dosis iniciales que no superen 25 µg/h (1).

El citrato de fentanilo transmucosa oral se comercializa como fentanilo Oralet® y Actiq®. La pastilla/pastilla para chupar de fentanilo (fentanilo Oralet®) en dosis de 5 a 15 µg/kg (máximo 400 µg) está indicado para inducir efecto ansiolítico y analgesia antes de cirugía para pacientes pediátricos. La dosis adulta del fentanilo Oralet® es 5 µg/kg, con una dosis máxima de 400 µg. Las dosis de Actiq® para pacientes con tolerancia a opiáceos con dolor de cáncer irruptivo están en el intervalo de 200 a 1600 µg. La dosis inicial de adulto de Actiq® es 200 µg. A partir de esta dosis inicial, debe hacerse un seguimiento de cerca de los pacientes y no debe cambiarse la dosificación hasta que el paciente llegue a una dosis que proporcione una analgesia adecuada usando una sola dosis unitaria de Actiq® por episodio de dolor de cáncer irruptivo.

La administración de 3 ml de citrato de fentanilo 500 µg/ml (318 µg/ml de base de fentanilo) por nebulización fue eficaz para proporcionar analgesia postoperatoria en 10 pacientes sometidos a una variedad de procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, la duración de la analgesia varió considerablemente de 5 a 90 minutos. Esta vía de administración no es eficaz y es laboriosa y por lo tanto generalmente no se recomienda (1).

El fentanilo produce analgesia casi inmediatamente después de la administración intravenosa, mientras que en el suministro con pastilla/pastilla para chupar y en la administración transmucosa oral, el inicio se observa a los 15 minutos.

El fentanilo es metabolizado en el hígado y excretado en la orina principalmente en forma de metabolitos (menos de 7% de fármaco inalterado). La semivida del fentanilo es de 2 a 4 horas. El fentanilo tiene una distribución de semivida de 10 minutos en adultos y niños (1).

#### RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La administración intravenosa de fentanilo tiene numerosas desventajas prácticas si se comparada con la administración transmucosa y además da como resultado concentraciones máximas en plasma que están relacionadas con efectos secundarios peligrosos tales como depresión del sistema respiratorio. Sin embargo, la administración intravenosa tiene una ventaja principal frente a las actuales administraciones transmucosa, oral y pulmonar del fentanilo, en cuanto a que el tiempo de inicio de la acción de la administración intravenosa es mucho más rápido. Las composiciones transmucosa actuales requieren la administración al paciente con dolor de varias dosis unitarias en un procedimiento de "valoración" en el que el paciente se autoadministra tantas dosis unitarias como sean necesarias para obtener aliviar del dolor, requiriéndose a menudo 4-6 administraciones. La consecuencia de esta administración por "valoración" es un tiempo relativamente largo de inicio de la acción durante el cual el paciente sigue experimentando dolor, a menudo dolor agudo. La presente invención se refiere a un pulverizador nasal para suministrar una composición farmacéutica que comprende una solución de citrato de fentanilo en un disolvente adecuado que comprende 95-100% de agua en un intervalo de concentraciones equivalente a 0,5-20 mg/ml de fentanilo con un tiempo de inicio de la acción comparable al de la administración intravenosa, en especial después de una sola administración de dicha composición.

Como se ha expuesto antes, la presente composición se suministra en forma de dosis unitaria que tiene una concentración suficiente para lograr un inicio rápido de la acción y que evita el "suministro por valoración" del agente. Por lo tanto, la dosis unitaria también es un aspecto importante de la presente invención, ya que en una o dos operaciones de suministro debe proporcionar suficiente cantidad del agente.

Alternativamente, dado que la cantidad de agente es una característica importante del medicamento, el uso de citrato de fentanilo para preparar un medicamento para el tratamiento, alivio o disminución del dolor en un mamífero, en el que dicho medicamento comprende una solución de citrato de fentanilo en un disolvente adecuado que comprende 95-100% de agua en un intervalo de concentraciones equivalente a 0,5-20 mg/ml de fentanilo y es para ser administrado por vía intranasal por medio de un pulverizador nasal en una cantidad equivalente a 70 a 500 µg de fentanilo en una administración, es un aspecto importante de la invención.

El tratamiento del dolor usando la composición, dosis unitarias o los usos de la invención se pueden acompañar con otras tecnologías para formar parte de una estrategia multicomponente para el tratamiento del dolor. Esta estrategia puede usar, por ejemplo, tecnologías conocidas para el tratamiento del dolor crónico, y de la presente invención para el tratamiento del dolor durante episodios de dolor agudo. Por lo tanto, otro aspecto de la invención se refiere al uso de acuerdo con la invención, en el que se administra por vía intranasal una dosis unitaria en una cantidad equivalente a 70 µg a 500 µg de fentanilo, para el tratamiento del dolor agudo; y al uso de un analgésico para el tratamiento continuo del dolor.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Se pretende que el término "fentanilo" se refiera al fentanilo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. El término "equivalente a.... de fentanilo" se refiere a un volumen, concentración o cantidad especificados de la base libre de fentanilo, proporcionados por un volumen, concentración o cantidad de una sal de fentanilo. Por lo tanto, la cantidad especificada se refiere a la cantidad de base libre de fentanilo y no a la cantidad de la sal de fentanilo, independientemente del uso de la sal en la composición. En una realización más preferida, la composición y los usos de la presente invención comprenden el uso de citrato de fentanilo.

Se pretende que el término "formulado" se refiera a la selección de excipientes, soportes, vehículos, conservantes, agentes estabilizantes y demás, en la preparación del medicamento usando dicha composición. El término "formulado" se refiere además a la selección del dispositivo para suministrar la composición o la selección del dispositivo de depósito para administrar o almacenar la composición.

La expresión "dosis unitaria" se refiere a la composición administrada en una administración mediante una operación de suministro. En una realización en la que la composición se formula para la administración transmucosa por suministro nasal, una dosis unitaria es el volumen de la composición administrada o la cantidad de agente administrado mediante una operación de suministro. Una operación de suministro es una operación que suministra una dosis unitaria. En esta realización, una operación de suministro es la administración en la cavidad nasal de una dosis unitaria mediante un sistema de suministro, tal como un pulverizador nasal u otros medios conocidos para el experto en la materia. Hay dispositivos adecuados disponibles en el comercio, p. ej. en Pfeiffer y Valois. Las expresiones "dosificación" y "dosificación de tratamiento" se refieren a la cantidad total de agente o volumen de composición aplicado por la administración de dosis unitarias durante un tratamiento. Un tratamiento se refiere a la administración de la composición durante un solo episodio de dolor, durando dicho episodio hasta el alivio del dolor.

Se pretende que la expresión "tiempo para el inicio de la acción" se refiera al momento en el que el paciente empieza a experimentar alivio del dolor, normalmente como resultado de concentraciones de fentanilo en plasma suficientes. Las concentraciones en plasma suficientes para lograr la analgesia varían entre los pacientes, entre las clases y tipos de pacientes y la naturaleza del dolor experimentado. La "acción" en el "tiempo para el inicio de la acción" es el alivio del dolor.

La expresión "duración de la acción" se refiere al tiempo durante el cual el paciente experimenta el alivio del dolor.

La composición farmacéutica comprende una solución de una sal de fentanilo en un disolvente adecuado que comprende 95-100% de agua en un intervalo de concentraciones equivalente a 0,5 a 20 mg/ml de fentanilo, preferiblemente 0,6 a 15 mg/ml, 0,7 a 12 mg/ml, más preferiblemente 0,75 a 10 mg/ml de fentanilo, lo más preferiblemente 0,75 a 8 mg/ml. Las composiciones adecuadas tienen una concentración equivalente a aproximadamente al menos 0,5 mg/ml de fentanilo, tal como 0,7 mg/ml, tal como 0,75 mg/ml, tal como 1 mg/ml, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5 y 8 mg/ml.

Como se ha expuesto, la composición se suministra como una dosis unitaria en la que la administración comprende el suministro de una o más dosis unitarias de 10 a 500 µl, tal como 10 a 200 µl, preferiblemente aproximadamente 50 a 150 µl, por la mucosa nasal. Una unidad de suministro corresponde al volumen proporcionado por un pulverizador nasal, el dispositivo usado para suministrar la composición y la dosis unitaria.

En el caso en el que la aplicación nasal supere aproximadamente 200 µl, puede haber un riesgo de pérdida de la formulación a la laringe o pérdida por las fosas nasales. Por consiguiente, la formulación para la administración nasal preferiblemente no debe superar 200 µl. Por consiguiente, un volumen preferido de acuerdo con la invención incluye un volumen seleccionado de 10 µl, 25 µl, 50 µl, 75 µl, 100 µl, 150 µl, 200 µl, 250 µl, 300 µl y 350 µl y 400 µl, en el que el volumen se puede suministrar en ambas fosas nasales si se prefiere.

En una realización preferida, la sal de fentanilo se administra por vía intranasal en una cantidad equivalente a 70 µg de fentanilo, tal como 80, 90 ó 100 µg, tal como 125, 150, 200, 250 ó 300 µg, tal como 350, 400, 450, 500 µg de fentanilo en una administración.

En una definición alternativa, la invención se refiere al uso de citrato de fentanilo para preparar un medicamento para el tratamiento, alivio o disminución del dolor en un mamífero, en el que dicho medicamento comprende una solución de citrato de fentanilo en un disolvente adecuado que comprende 95-100% de agua en un intervalo de concentraciones equivalente a 0,5-20 mg/ml de fentanilo, y es para ser administrado por vía intranasal en una cantidad equivalente a 70 a 500 µg, lo más preferiblemente equivalente a 75 a 300 µg de fentanilo.

La dosificación de tratamiento es aquella que sea suficiente para tratar el dolor agudo en un tiempo de inicio de la acción corto. Con el fin de dar como resultado una concentración en plasma suficiente para tratar el dolor agudo, una dosificación de tratamiento normalmente estará en el intervalo de al menos 70  $\mu\text{g}$  y hasta 2000  $\mu\text{g}$ . Con el fin de tener administrado el fentanilo en el sistema circulatorio en un periodo de tiempo aceptable y sin suministrar el fentanilo por inyección, el fentanilo se administra en una membrana mucosa nasal del paciente en un vehículo farmacéutico para el suministro transmucosa nasal del fentanilo.

La dosificación suficiente que alivia el dolor puede variar entre pacientes así como en el paciente individual. Para el tratamiento del dolor agudo moderado relativo, la dosificación de tratamiento puede comprender al menos 70  $\mu\text{g}$  de fentanilo, preferiblemente al menos 100  $\mu\text{g}$  de fentanilo, más preferido al menos 150  $\mu\text{g}$  de fentanilo, tal como 200  $\mu\text{g}$  de fentanilo. Para el tratamiento del dolor agudo más grave, la dosificación de tratamiento comprende al menos 250  $\mu\text{g}$  de fentanilo, preferiblemente al menos 300  $\mu\text{g}$  de fentanilo, más preferiblemente al menos 400  $\mu\text{g}$  de fentanilo, tal como 500  $\mu\text{g}$  de fentanilo. En los casos en los que el paciente sufre un fuerte dolor agudo o el paciente ha desarrollado tolerancia al fentanilo, pueden ser necesarias dosificaciones mayores y administradas de acuerdo con la presente invención. Dichas dosificaciones altas incluyen una dosificación de tratamiento que comprende 600  $\mu\text{g}$  de fentanilo, preferiblemente al menos 800  $\mu\text{g}$  de fentanilo, más preferido al menos 1000  $\mu\text{g}$  de fentanilo, tal como al menos 1200  $\mu\text{g}$  de fentanilo. Pueden ser convenientes dosificaciones incluso mayores, tales como dosificaciones de tratamiento de 1300  $\mu\text{g}$  de fentanilo, preferiblemente al menos 1400  $\mu\text{g}$  de fentanilo, más preferido al menos 1500  $\mu\text{g}$  de fentanilo, tal como 1600  $\mu\text{g}$  de fentanilo. El tratamiento con dosificación alta puede estar indicado en pacientes que reciben tratamiento habitual con analgésicos opiáceos, y se cree que un número pequeño de pacientes puede necesitar una dosificación de tratamiento que comprenda de 1800 a 2000  $\mu\text{g}$  de fentanilo.

Como se ha expuesto, las composiciones de la invención para suministrar mediante el pulverizador nasal de la invención tienen una concentración más potente que las composiciones conocidas por el experto en la materia para suministrar por un pulverizador nasal. Por lo tanto, las dosificaciones de tratamiento eficaces para aliviar el dolor normalmente se logran por la administración que comprende el suministro de no más de dos dosis unitarias. En una realización preferida, la composición se formula de modo que una dosificación de tratamiento no comprenda más de dos dosis unitarias. La composición, aunque es más potente, reduce significativamente el riesgo de efectos adversos tales como depresión del sistema respiratorio, como se muestra en los ejemplos.

El uso de acuerdo con la invención es para el tratamiento, alivio o disminución del dolor agudo o irruptivo, tal como episodios de dolor agudo benigno tales como angina de pecho, dolor en cólico/biliar, traumatismo, dolor postoperatorio, dolor dental, dolor orofacial, síndrome de dolor simpático, dolor pancreático, dolor de infarto de miocardio, dolor de espalda, dolor de cáncer, dolor durante o después del cambio de apósito y anestesia preoperatoria.

Una importante ventaja de la invención es que el alivio del dolor siempre se obtiene en poco tiempo tras la administración del fentanilo. Por consiguiente, el alivio del dolor agudo debería obtenerse muy poco tiempo después de la administración del primer suministro de la dosis unitaria o la dosificación de tratamiento, de modo que la administración de la composición tiene un tiempo de inicio de la acción menor de 10 minutos, tal como menos de 9 minutos, preferiblemente menos de 8 minutos.

Una ventaja muy importante de la presente invención es, además del tiempo de inicio de la acción muy corto, que el alivio del dolor se mantiene durante al menos 30 minutos. Por lo tanto, la administración de la composición tiene una duración de la acción mantenida a lo largo de un periodo de al menos 30 minutos. Aunque en algunos casos es preferible que la duración de la acción se mantenga a lo largo de un periodo de al menos 1 hora o al menos 1,5 horas tras la administración de la dosificación de tratamiento, dado que el dolor agudo normalmente sólo dura periodos breves, a menudo se prefiere que la duración de la acción se mantenga durante al menos 30 minutos pero a lo largo de un periodo no mayor que 90 minutos, preferiblemente que se mantenga a lo largo de un periodo de al menos 30 minutos y a lo largo de un periodo no mayor que 60 minutos.

Otra ventaja de la presente invención es que el pulverizador nasal puede tener un inicio de la acción rápido proporcionando al mismo tiempo una duración de la acción suficientemente larga pero sin un periodo de efecto innecesariamente prolongado.

El pulverizador nasal tiene un pseudoefecto de "liberación sostenida" en comparación con la administración intravenosa que tiene un inicio de acción muy rápido pero una duración de la acción muy corta. La administración intravenosa da como resultado una mayor concentración máxima de fentanilo en plasma. El fentanilo administrado por vía intravenosa da como resultado una concentración máxima en plasma directamente proporcional a la cantidad de fentanilo administrada, es decir, una  $C_{\text{máx}}$  alta. Por el contrario, la administración por "valoración" de una composición por vía intranasal como describe Striebel (referencias 4-7) tiene un inicio de la acción más lento y una duración de la acción innecesariamente larga.

La composición, tras la administración, normalmente tiene una biodisponibilidad no menor que 75% de la administración intravenosa, preferiblemente no menor que 80% de la administración intravenosa, más preferiblemente no menor que 90% de la administración intravenosa. La biodisponibilidad se puede determinar por su AUC, como conoce el experto en la materia.

- En un aspecto adicional, el pulverizador nasal y el uso de la invención se caracteriza por el efecto del tratamiento en el dolor agudo medido como se describe en el presente documento. Una forma de registrar el dolor comprende la medición del inicio del alivio del dolor. Justo antes de la administración del tratamiento se mide el tiempo, p. ej., accionando un cronómetro. Cuando el sujeto está seguro de sentir un alivio significativo del dolor, se registra el tiempo, p. ej., parando el cronómetro. El pulverizador nasal de la invención, tras administración, tiene una puntuación de reducción del dolor en el intervalo de 2 a 7, tal como 2, 3, 4, 5, 6 y 7, preferiblemente tal como 3, 4, 5 y 6, medido por la DID (diferencia de intensidad del dolor) tras el suministro de no más de dos dosis unitarias, preferiblemente después del suministro de una dosis unitaria.
- Se considerará un éxito que al menos un 50% de sujetos obtengan el inicio en los 15 minutos después de la administración del tratamiento. Igualmente, la duración del efecto se puede medir como la diferencia entre el inicio del efecto y el punto de tiempo en el que el sujeto declara que el efecto ha cesado o el tiempo en el que el sujeto toma medicación de rescate, cualquiera que sea primero. La duración del alivio del dolor de al menos media hora experimentado por al menos 50% de los sujetos se considerará un éxito.
- Otra medición es la intensidad del dolor (ID) puntuado en una escala de clasificación numérica de 11 puntos (0 = sin dolor, 10 = dolor insoportable). La  $ID_0$  es la intensidad del dolor en el punto de tiempo  $T_0$ . La  $ID_i$  se mide en uno o más de los siguientes puntos de tiempo ( $T_i$ ): antes del tratamiento (valor inicial), en el momento del alivio significativo del dolor, cada 15 minutos después de la administración del tratamiento durante las 2 primeras horas, y cada 30 minutos durante las siguientes dos horas. Una reducción de 40% de la ID media en los 15 minutos después del tratamiento se considerará un éxito. Naturalmente, se pueden seleccionar otros puntos de tiempo y otros intervalos.
- $ID_0$  es la intensidad del dolor en el valor inicial (puntuado en una escala como se ha descrito antes) antes de la administración del tratamiento (en el tiempo  $T_0$ ). La diferencia de intensidad del dolor (DID) es la  $ID_0$  comparada con la intensidad del dolor en los puntos de tiempo después de la administración del tratamiento ( $ID_i$ ). Una DID media de 2 obtenida en los 15 minutos después de la administración se considerará un éxito.
- Otra medición es el área bajo la curva de la DID o la suma de la diferencia de intensidad del dolor (SDID), midiéndose la ID en los puntos de tiempo descritos antes. Una SDID en 4 horas media de 3 se considerará un éxito.
- Un procedimiento se refiere a una escala de intensidad del dolor como se describe en el presente documento, en el que el alivio del dolor se mide como una diferencia de intensidad del dolor (DID) de al menos 30%, tal como al menos 40% basado en una puntuación del dolor medida cerca del tiempo de la administración,  $ID_0$ , y una puntuación del dolor medida en el tiempo  $ID_i$  después de la administración. El tiempo después de la administración se puede seleccionar del tiempo de uno o más de los siguientes tiempos: 3 minutos, 5 minutos, 7 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos y 30 minutos tras la administración. Estos tiempos se usan cuando el propósito de la medición es evaluar el efecto inmediato de la administración. Si se desea una medición de la duración del tratamiento, el alivio del dolor se mide como una diferencia de intensidad del dolor (DID) basado en una puntuación medida inmediatamente antes de la administración,  $ID_0$ , y en el tiempo  $ID_i$  después de la administración, seleccionándose el tiempo después de la administración de los tiempos: 45 minutos, 60 minutos, 75 minutos, 90 minutos y 120 minutos tras la administración. Una alternativa es medir un efecto desde un tiempo dado después de la administración a un tiempo posterior, y en este sentido el intervalo de tiempo deseado se selecciona individualmente.
- La puntuación del alivio del dolor se puede medir de acuerdo con el procedimiento descrito en el presente documento o mediante una escala de 1-100% en la que 100% es un dolor descrito por el paciente como insoportable y 0% es nada de dolor. Se prefiere que la puntuación sea al menos del 30% desde el inicio hasta que se obtiene el efecto analgésico máximo.
- Otra medición es como se ha explicado antes la suma de la diferencia de intensidad del dolor (SDID) basado en una puntuación medida inmediatamente antes de la administración  $ID_0$  y en el tiempo después de la administración  $ID_i$ , seleccionándose el tiempo después de la administración de cualquier tiempo que se desee e incluidos los tiempos descritos en el presente documento. Preferiblemente, la suma de la diferencia de intensidad del dolor se mide a partir de al menos 2 valores medidos durante un periodo de al menos 30 minutos, preferiblemente al menos durante 45 minutos, más preferiblemente al menos durante 60 minutos, tal como durante 90 minutos. Además, la suma de la diferencia de intensidad del dolor se puede medir a partir de al menos 5 valores, tal como al menos 7 valores, preferiblemente a partir de al menos 10 valores, tal como a partir de 11, 12 ó 13 valores.
- Las concentraciones máximas en plasma alcanzadas por administración intravenosa de fentanilo se asocian con efectos secundarios tales como depresión del sistema respiratorio. Como se muestra en las figuras 6a-6d, las concentraciones máximas en plasma obtenidas son suficientes para proporcionar el efecto deseado (además de alcanzarse rápidamente y mantenerse un periodo suficientemente largo). Es interesante que la administración repetida de dosis unitarias no da como resultado aumentos de los niveles máximos en plasma. En la administración intravenosa, la administración repetida continúa elevando las concentraciones en plasma a niveles altos indeseados. Al contrario y de forma ventajosa, otra vez debido posiblemente a las características de liberación pseudosostenida del modo de administración, la administración transmucosa repetida de una dosis unitaria no continúa elevando la concentración en plasma. Por lo tanto, es interesante que la administración del medicamento de como resultado una relación de  $C_{máx,nasal}/C_{máx,iv}$  que disminuye con el aumento de las dosis unitarias cuando se comparan cantidades iguales de fentanilo suministrado por ambos modos de administración (nasal frente a intravenoso), dentro del

intervalo de dosificación de tratamiento de 70 a 500 µg.

La absorción de fentanilo de las membranas mucosas en general es muy rápida dando como resultado una buena disponibilidad del fármaco. Sin embargo, de acuerdo con la presente invención se prefiere la membrana mucosa nasal. Además de la conveniencia de esta vía de administración para el paciente, la zona olfativa de la nariz está muy cerca del cerebro.

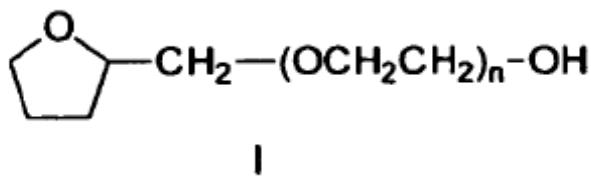
La composición preferiblemente comprende sal de fentanilo en forma de su sal de citrato de fentanilo.

El citrato de fentanilo es fácilmente soluble en agua, por consiguiente un vehículo adecuado para el suministro transmucosa nasal incluye un vehículo que comprende agua, tal como un vehículo que comprende tanto como 95-100% de agua.

10 La composición puede además comprender un disolvente seleccionado del grupo que comprende solución salina isotónica, polietilenglicol o combinaciones de los mismos.

15 Sin embargo, se puede preferir el uso de un vehículo que comprende un polímero adecuado, preferiblemente un vehículo farmacéutico que comprende n-etilenglicol (PEG) debido a la mejor capacidad de pulverización de un líquido que comprende un polímero. El PEG preferiblemente es uno con peso molecular relativamente bajo que incluye etilenglicol, representado por la fórmula  $H(OCH_2CH_2)_pOH$ , en la que  $p$  es un número entero en el intervalo de 1 a 14. Dichos PEG incluyen PEG 200, PEG 300 y PEG 400. Se prefieren en especial PEG 200 y 300.

Otros polímeros preferidos para el vehículo farmacéutico para el suministro transmucosa del fentanilo incluye una o más sustancias seleccionadas entre los n-glicofuroles representados por la fórmula I



20 en la que preferiblemente  $n$  es un número entero en el intervalo de 1 a 8, y más preferido 1 ó 2; o mezclas de los mismos. La cantidad de n-etilenglicol y/o n-glicofurolo contenido en el vehículo puede estar comprendida entre 0,5 a 100% en p/p. Los efectos beneficiosos del polímero incluyen la mayor estabilidad del fentanilo. Sin embargo, se prefiere que la cantidad de n-etilenglicol y/o n-glicofurolo contenida en el vehículo sea a lo sumo 30% en p/p, tal como a lo sumo 25% en p/p, preferiblemente a lo sumo 15% en p/p tal como a lo sumo 10% en p/p, tal como a lo sumo 5% en p/p. Se prefiere la concentración más baja del polímero en las formulaciones con una concentración alta de fentanilo.

25 El vehículo farmacéutico de acuerdo con la invención también incluye aquellos en los que la cantidad de n-etilenglicol y/o n-glicofurolo contenida en el vehículo es a lo sumo aproximadamente 100% en p/p, preferiblemente a lo sumo 80% en p/p, tal como a lo sumo 50% en p/p. Se prefiere la concentración más alta de polímero en formulaciones en las que se desea una concentración baja de fentanilo.

30 La mayor estabilidad del fentanilo en el vehículo obtenido por la presencia de etilenglicol y/o n-glicofurolo se asocia con un efecto menor de la radiación en el fentanilo en el vehículo. Se cree que la presencia de polímero aumenta la resistencia al estrés lumínico y posiblemente también al estrés térmico en 1-2,5% por semana o aproximadamente 2-10% en un mes.

35 Un tema adicional y muy importante de acuerdo con la invención es el efecto obtenido con respecto a la menor adsorción del fentanilo sobre las superficies de los dispositivos usados para el suministro y/o los utensilios usados para la producción. Cuando se compara un vehículo que comprende n-etilenglicol y/o n-glicofurolo que no comprende el compuesto polímero y/o comparado con el vehículo correspondiente en el que el n-etilenglicol y/o n-glicofurolo se sustituye por agua, el vehículo que comprende n-etilenglicol y/o n-glicofurolo proporciona un nivel mayor de principio activo. La diferencia de pérdida puede estar dentro del 1-20% dependiendo del dispositivo específico.

40 Definido alternativamente, el uso comprende la administración de una sal de fentanilo al sistema circulatorio de un individuo que necesite alivio del dolor agudo, en el que dicha administración comprende administrar una dosificación de tratamiento de no más de 2 dosis unitarias, comprendiendo cada una de 70 µg a 500 µg de fentanilo en un vehículo farmacéutico para el suministro transmucosa nasal de fentanilo, en una membrana mucosa nasal del individuo.

45 Como se ha sugerido antes, los aspectos importantes de la invención se refieren al uso de una sal de fentanilo para preparar un medicamento para el tratamiento, alivio o disminución del dolor en un mamífero, en el que la administración de dicho medicamento comprende suministrar una o más dosis unitarias, cada una equivalente a 70 a 500 µg de fentanilo, en el que dicha dosis unitaria se formula para la administración transmucosa nasal.

Una característica importante de la presente invención es que los niveles analgésicos se alcanzan no por una valoración de la composición si no por la administración de sólo una o a lo sumo dos dosis unitarias. Por lo tanto, en una realización preferida, la administración de no más de dos dosis unitarias proporciona una concentración máxima en plasma no menor que 5% y no mayor que 75% de la concentración máxima en plasma obtenida por la administración intravenosa de dicha o dichas dosis unitarias, con dosificaciones de tratamiento en el intervalo de 70 a 500 µg. En una realización más preferida, la administración de no más de dos dosis unitarias proporciona una concentración máxima en plasma no menor de 30% y no mayor de 75% de la concentración máxima en plasma obtenida por administración intravenosa de dicha o dichas dosis unitarias, dentro del intervalo de la dosificación de tratamiento de 70 a 500 µg.

Otro aspecto de la invención se refiere a la importancia de reducir la concentración máxima de fentanilo en plasma sin disminuir el efecto analgésico pretendido. Como se ha expuesto, una característica importante de la presente invención es proporcionar una dosificación analgésica completa suficiente para aliviar el dolor mediante una o a lo sumo dos operaciones de suministro, que comprende administrar a lo sumo dos dosis unitarias en lugar de la "valoración" de la administración gradual de dosificaciones más pequeñas repetidas. El presente procedimiento proporciona concentraciones en plasma más altas y analgesia más rápida. Sin embargo, en el caso de dolor extremo, se anticipa que una dosificación de tratamiento puede requerir más de dos operaciones de suministro de las dosis unitarias de la presente invención; comprendiendo las dosis unitarias de 70 a 500 µg de fentanilo. Estas administraciones repetidas no requieren que el paciente espere ningún periodo de tiempo prolongado o que se produzca algún efecto antes de la autoadministración repetida. La división de la dosificación de tratamiento principalmente es con el propósito de disminuir el valor de la concentración máxima sin disminuir la dosificación de tratamiento. Alternativamente, las dosis unitarias se pueden personalizar para satisfacer las necesidades del paciente para que así comprendan dosis mayores de fentanilo. En cualquiera de las realizaciones las concentraciones máximas en plasma altas se evitan intrínsecamente por las características de pseudoliberación lenta y sostenida del suministro transmucosa, como se muestra en las figuras 1 y 1A-4C.

Por consiguiente, en una realización adecuada, el suministro de la dosificación de tratamiento se puede dividir en la administración de no más de 4 dosis unitarias administradas en no más de 15 minutos, comprendiendo cada administración de 70 a 500 µg de fentanilo, preferiblemente no más de 3, normalmente no más de 2, tal como 2 ó 1. En la realización en la que la administración de la dosificación de tratamiento comprende la administración de más de 2 dosis unitarias, la última dosificación administrada se puede administrar en el momento en el que el efecto de la primera dosificación individual ha disminuido a un nivel tal que el efecto analgésico máximo que se puede obtener con la dosificación de tratamiento es sustancialmente menor. Para un efecto analgésico máximo con una dosificación de tratamiento dada de fentanilo, la dosificación de tratamiento dividida se administra a lo sumo a los 5 minutos, preferiblemente a los 3 minutos o 2 minutos. Independientemente del número de minutos durante los cuales se realiza la administración de la dosificación de tratamiento de la invención, se obtienen las características importantes de una disminución de la concentración máxima en plasma y un inicio rápido de la acción.

Con respecto a la administración nasal es muy conveniente dividir la dosificación de tratamiento en una o más dosificaciones para cada fosa nasal. Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a una dosificación de tratamiento que se divide a lo sumo en 3 a 4 cantidades de dosis unitarias individuales, preferiblemente en 2 ó 1 cantidades de dosis unitarias individuales.

Una forma de administración adecuada de la composición que comprende fentanilo es citrato de fentanilo disuelto, dispers o suspendido en una cantidad de volumen de la dosis unitaria de 50-400 µl, de modo que el citrato de fentanilo se puede administrar a la membrana mucosa de la nariz en un volumen de la cantidad de la dosis unitaria de 25-200 µl por fosa nasal. Se describen ejemplos de composiciones adecuadas en los ejemplos e incluyen un vehículo en el que la dosificación de tratamiento del fentanilo está comprendida en una solución de 10 mg/ml en un vehículo que comprende PEG al 5%.

Por el procedimiento de suministro transmucosa de acuerdo con la presente invención, la vía nasal, se puede obtener una biodisponibilidad de al menos 50%, tal como al menos 60% y preferiblemente aproximadamente 70%. Por lo tanto, una composición preferiblemente tiene una biodisponibilidad no menor que 75% la de la administración intravenosa, preferiblemente no menor que 80% de la administración intravenosa, más preferiblemente no menor que 90% de administración intravenosa.

Como se ha expuesto, el uso de la invención se refiere a la administración de fentanilo de modo que se alcancen concentraciones altas en plasma. Sin embargo, se evitan las concentraciones máximas en plasma en niveles de los alcanzados por la administración intravenosa. Por lo tanto, preferiblemente la administración de no más de las dos dosis unitarias tiene una concentración máxima en plasma no menor que 5% y no mayor que 75% de la concentración máxima en plasma obtenida por administración intravenosa de dicha o dichas dosis unitarias, dentro del intervalo de la dosificación de tratamiento de 70 a 500 µg, preferiblemente una concentración máxima en plasma no menor que 30% y no mayor que 75% de la concentración máxima en plasma obtenida por administración intravenosa de dicha o dichas dosis unitarias, dentro del intervalo de la dosificación de tratamiento de 70 a 500 µg.

El pulverizador nasal y el uso de acuerdo con la invención son importantes en pacientes que padecen dolor agudo tal como dolor postoperatorio, dolor después de accidentes y dolor irruptivo. El pulverizador nasal y el uso de

acuerdo con la invención son especialmente importantes para pacientes que padecen dolor irruptivo a pesar de un tratamiento analgésico continuado adecuado, en el que, entre otros, el paciente recibe además un analgésico administrado en un régimen sustancialmente regular. Dicho régimen regular puede ser de cualquier forma convencional y puede incluir fentanilo u otros analgésicos. En una realización, el analgésico en el régimen sustancialmente regular es un opiáceo o análogo de opiáceo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, incluido el fentanilo. El analgésico, tal como el fentanilo, del régimen sustancialmente regular se puede administrar por vía oral, por la vía transdérmica o por dispositivos de depósito, o por otros medios convencionales conocidos en la materia.

En un aspecto muy interesante de la invención, el régimen sustancialmente regular incluye fentanilo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, administrado en un parche transdérmico.

Un aspecto importante de la invención es proporcionar al paciente una herramienta para optimizar el tratamiento del dolor agudo independientemente de un tratamiento analgésico subyacente. Mediante la administración de la dosificación de tratamiento completa se puede proporcionar al paciente individual una concentración relativa de fentanilo en plasma correspondiente a la intensidad del dolor del paciente individual. Cuando el paciente reconoce el dolor irruptivo o planea actividades que desarrollan dolor en cierto grado, se puede administrar la dosificación de tratamiento pertinente con antelación o al menos antes de que el dolor sea grave y según cada caso. Otros pacientes pueden conocer la dosificación de tratamiento que es suficiente y dividir la dosificación como se ha explicado antes, si es importante para evitar efectos secundarios debidos a una concentración máxima en plasma demasiado alta del tratamiento administrado como una dosificación individual.

Por consiguiente, en un aspecto la presente invención se refiere a un uso para tratar el dolor agudo en el que el paciente mide la intensidad del dolor de forma regular usando una puntuación y tras una puntuación de dolor que supera un valor predeterminado, administra una dosificación de tratamiento de fentanilo pertinente para el paciente individual y la intensidad del dolor. En otras palabras, la dosificación de tratamiento se puede correlacionar individualmente con la intensidad relativa del dolor medida por el propio paciente.

El uso de acuerdo con la invención incluye formulaciones en las que la dosificación de tratamiento de fentanilo se suministra a la membrana mucosa nasal en forma de una solución.

El citrato de fentanilo se administra usando un pulverizador nasal.

El fentanilo preferido es el citrato de fentanilo en un vehículo seleccionado de agua, n-etilenglicol (PEG) y n-glicofuranol y mezclas de los mismos. El etilenglicol preferido se representa por la fórmula  $H(OCH_2CH_2)_pOH$  en la que  $p$  es un número entero en el intervalo de 1 a 14 e incluye PEG seleccionados de PEG 200, PEG 300 y PEG 400. Son los más preferidos el PEG 300 y 200. Los n-glicofuroles se representan por la fórmula I mostrada en el presente documento, en la que  $n$  es un número entero en el intervalo de 1 a 8, preferiblemente en la que  $n$  es principalmente 1 y 2.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención incluye una composición en la que la cantidad de n-etilenglicol y/o n-glicofurol contenida en el vehículo es entre 0,1 y 100% en p/p.

Los vehículos y excipientes adecuados para el suministro transmucosa incluyen sales de ácidos biliares tales como glicocolato, taurocolato y desoxicolato; ciclodextrinas; quitosán; polisacáridos; lectinas tales como aglutinina de *lycopersicon esculentum*; aglutinina de germen de trigo y aglutinina de *urtica dioica*; invasinas bacterianas; derivados del ácido fusídico; taurodihidrofusidato sódico (STDHF); fosfolípidos, lisofosfatidilcolina (LPC); didecanoil-L-fosfatidilcolina (DDPC); aceites vegetales tales como aceite de coco, aceite de cacahuete y aceite de almendra; alcohol bencílico; bacitracina; hialuronato sódico; ácido hialurónico; poli(ácido acrílico) y derivados del mismo; metilcelulosa; celulosa microcristalina (MCC); carboximetilcelulosa; etil(hidroxietil)celulosa (EHEC); hidroxipropilmelcelulosa (HPMC); plastoide L50; poloxámeros; propilenglicoles y ácido graso.

El tratamiento del dolor usando el pulverizador nasal o el uso de la invención se pueden acompañar con otras tecnologías para formar parte de una estrategia multicomponente para tratar el dolor. Esta estrategia puede usar, por ejemplo, tecnologías conocidas para el tratamiento del dolor crónico y de la presente invención para el tratamiento del dolor durante episodios de dolor agudo.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una dosificación de tratamiento de una sal farmacéuticamente aceptable del fentanilo que comprende de 70 µg a 500 µg de fentanilo en un vehículo farmacéutico para el suministro transmucosa, para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor agudo en un paciente que lo necesite, administrando dicha dosificación de tratamiento en la membrana mucosa del paciente.

Para el propósito del tratamiento del dolor, se puede administrar al individuo otro analgésico. El analgésico puede ser cualquiera conocido para el experto en la materia, tales como los seleccionados del grupo que comprende compuestos de oro tales como aurotiomalato sódico, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como naproxeno, diclofenaco, flurbiprofeno, ketoprofeno y ketorolac; analgésicos opiáceos tales como codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, morfina, diamorfina, hidromorfona, metadona, petidina, oxicodona, levorfanol, fentanilo y alfentanilo, derivados de para-aminofenol tales como paracetamol; y salicilatos tales como aspirina. En

una realización preferida, el analgésico es el fentanilo o sales del mismo.

En los ejemplos se puede ver que la composición de fentanilo de la invención, formulada para administración nasal, tiene propiedades analgésicas muy similares a las formulaciones para administración intravenosa en términos de relación con la intensidad del dolor, diferencia de intensidad del dolor y suma de la diferencia de intensidad del dolor.

5 Los resultados indican que la analgesia total obtenida con las dos formulaciones no difiere. Estas observaciones y los beneficios de la vía de administración nasal hacen del fentanilo nasal una nueva forma prometedora de tratamiento del dolor, sea usado solo o como terapia complementaria del dolor.

Con respecto al tiempo de inicio de la acción para obtener la analgesia del dolor agudo, es importante un inicio rápido del efecto. A partir de los ejemplos y la figura 5, puede verse que la mediana del tiempo de inicio en el 10 presente ensayo era 1 min después de la administración intravenosa y 7 min después de la administración nasal. En situaciones de la vida real se tarda un tiempo antes de que la enfermera o médico pueda preparar o dar una inyección intravenosa, mientras que la administración nasal la pueden manejar los propios pacientes inmediatamente después de reconocer la necesidad de analgesia. Por lo tanto, el alivio más rápido bien se puede obtener después de la autoadministración nasal de fentanilo.

15 Respecto a la duración de la acción, se encontró que la duración del efecto analgésico era 49 min después de administración intravenosa y 56 min después de administración nasal de la composición de la invención. Se ha encontrado que la duración de la analgesia después de una sola dosis intravenosa (de hasta 100 µg) era 30-60 min (16). Después de administración i.m. la duración puede ser 1-2 horas (16). Una publicación reciente elucidaba el dolor irruptivo (DI) en pacientes de centros de cuidados paliativos en los que 72% de los episodios de DI duraban 20 menos de 30 min (16).

Aunque el uso de las concentraciones del fentanilo en plasma puede ser clínicamente útil, los niveles en plasma no reflejan la sensibilidad del paciente al fentanilo y por lo tanto no deben usarse como el único determinante de la 25 eficacia o toxicidad. La  $C_{\text{máx-nasal}}$  en la población de investigación aumentó de 0,7 ng/ml para 75 µg a 1,7 ng/ml para 200 µg de fentanilo. En los pacientes que nunca habían recibido opiáceos, se ha sabido que la analgesia se ha experimentado en el intervalo de concentraciones de fentanilo en plasma de 0,2 a 1,2 ng/ml (16), confirmando que este estudio alcanzaba las concentraciones analgésicas terapéuticas de fentanilo en plasma. La  $C_{\text{máx-nasal}}$  menor puede dar como resultado un perfil de efectos secundarios más favorable para el fentanilo administrado por vía nasal en relación con los efectos secundarios relacionados con la concentración en plasma.

30 En especial, el  $T_{\text{max}}$  medio (el tiempo que se tarda en alcanzar las concentraciones máximas en plasma) en la población de investigación usando la composición de la presente invención, era 12,8 min para la administración nasal y 6,0 min para la intravenosa. Sin embargo, como puede verse en los ejemplos ilustrativos de la tabla 1, incluso con 75 µg, se alcanzaron niveles analgésicos de 0,2 a 1,2 ng/ml (si se basa en (16)) en 3 minutos. Sin embargo, como se ha expuesto, la mediana del tiempo de inicio era 7 min después de la administración nasal.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS TABLAS Y FIGURAS

35 la tabla 1 compara las concentraciones en plasma de pacientes ilustrativos que reciben tratamiento con 75 µg de fentanilo mediante administración nasal con los que reciben 75 µg de fentanilo mediante administración intravenosa. Los puntos de datos se representan gráficamente en las figuras 1A, 1B y 1C.

40 la tabla 2 compara las concentraciones en plasma de pacientes ilustrativos que reciben tratamiento con 100 µg de fentanilo mediante administración nasal con los que reciben 100 µg de fentanilo mediante administración intravenosa. Los puntos de datos se representan gráficamente en las figuras 2A, 2B, 2C y 2D.

45 la tabla 3 compara las concentraciones en plasma de pacientes ilustrativos que reciben tratamiento con 150 µg de fentanilo mediante administración nasal con los que reciben 150 µg de fentanilo mediante administración intravenosa. Los puntos de datos se representan gráficamente en las figuras 3A, 3B y 3C.

50 la tabla 4 compara las concentraciones en plasma de pacientes ilustrativos que reciben tratamiento con 200 µg de fentanilo mediante administración nasal con los que reciben 200 µg de fentanilo mediante administración intravenosa. Los puntos de datos se representan gráficamente en las figuras 4A, 4B y 4C.

la tabla 5 compara las puntuaciones de la intensidad del dolor (ID) y las puntuaciones de la diferencia de intensidad del dolor (DID) de la administración intranasal con la administración intravenosa de 75 µg de fentanilo de pacientes individuales. Los valores de DID se representan gráficamente en la figura 6a.

55 la tabla 6 compara las puntuaciones de la intensidad del dolor (ID) y las puntuaciones de la diferencia de intensidad del dolor (DID) de la administración intranasal con la administración intravenosa de 100

- μg de fentanilo de pacientes individuales. Los valores de DID se representan gráficamente en la figura 6b.
- la tabla 7 compara las puntuaciones de la intensidad del dolor (ID) y las puntuaciones de la diferencia de intensidad del dolor (DID) de la administración intranasal con la administración intravenosa de 150 μg de fentanilo de pacientes individuales. Los valores de DID se representan gráficamente en la figura 6c.
- la tabla 8 compara las puntuaciones de la intensidad del dolor (ID) y las puntuaciones de la diferencia de intensidad del dolor (DID) de la administración intranasal con la administración intravenosa de 200 μg de fentanilo de pacientes individuales. Los valores de DID se representan gráficamente en la figura 6d.
- la fig. 1 ilustra las diferencias en los perfiles del plasma frente al tiempo de los tres procedimientos y composiciones comparados. La administración intravenosa da como resultado un máximo agudo que proporciona un inicio rápido de la acción. Sin embargo, los niveles en plasma disminuyen también rápidamente. Las concentraciones máximas altas de la administración intravenosa se asocian con los efectos secundarios adversos del tratamiento. Al contrario, el tratamiento por "valoración" descrito en (4-6), proporciona concentraciones máximas después de un periodo de tiempo que algunos pacientes que sufren dolor consideran demasiado largo. El tiempo de inicio de la acción es mucho más largo que en la administración intravenosa o el procedimiento de la invención. La composición y el procedimiento de la presente invención proporcionan un inicio de la acción y concentraciones máximas en plasma relativamente rápidos, y además tienen una duración del efecto prolongado como se muestra por la curva con pendiente que desciende lentamente al contrario que la curva de administración intravenosa que desciende de forma relativamente pronunciada.
- las fig. 1A, 1B y 1C comparan las concentraciones en plasma de sujetos ilustrativos que reciben tratamiento con 75 μg de fentanilo mediante administración nasal con los que reciben 75 μg de fentanilo mediante administración intravenosa. Las concentraciones altas en plasma se alcanzan relativamente rápido por administración nasal con una duración de la acción más larga. Las concentraciones máximas en plasma son menores que por administración intravenosa.
- las fig. 2A, 2B y 2C comparan las concentraciones en plasma de pacientes ilustrativos que reciben tratamiento con 100 μg de fentanilo mediante administración nasal con los que reciben 100 μg de fentanilo mediante administración intravenosa. Las concentraciones altas en plasma se alcanzan relativamente rápido por administración nasal con una duración de la acción más larga. Las concentraciones máximas en plasma son menores que por administración intravenosa.
- las fig. 3A, 3B y 3C comparan las concentraciones en plasma de pacientes ilustrativos que reciben tratamiento con 150 μg de fentanilo mediante administración nasal con los que reciben 150 μg de fentanilo mediante administración intravenosa. Las concentraciones altas en plasma se alcanzan relativamente rápido por administración nasal con una duración de la acción más larga. Las concentraciones máximas en plasma son menores que por administración intravenosa.
- las fig. 4A, 4B y 4C comparan las concentraciones en plasma de pacientes ilustrativos que reciben tratamiento con 200 μg de fentanilo mediante administración nasal con los que reciben 200 μg de fentanilo mediante administración intravenosa. Las concentraciones altas en plasma se alcanzan relativamente rápido por administración nasal con una duración de la acción más larga. Las concentraciones máximas en plasma son menores que por administración intravenosa.
- la fig. 5 ilustra de forma gráfica la mediana del tiempo de inicio de la acción para las diferentes dosis de fentanilo administradas por vía intranasal e intravenosa.
- las fig. 6a, 6b, 6c y 6d representan los perfiles de la DID de pacientes individuales de 75, 100, 150 y 200 μg de fentanilo, respectivamente, administrado por vía intranasal en comparación con la misma dosis administrada por vía intravenosa.
- la fig. 7 ilustra el perfil analgésico del tratamiento p.n. oral del dolor irruptivo, que representa el nivel de dolor típico durante el día para un paciente. También muestra la cobertura del alivio del dolor por la morfina de liberación controlada de acción prolongada, dos veces al día y la morfina p.n. de acción rápida. Como se ilustra en la figura 7, es obvio que la acción de la morfina p.n. es demasiado lenta para cubrir el dolor irruptivo que ocurre rápidamente.
- la fig. 8 ilustra el alivio del dolor obtenido por la administración de una formulación nasal de fentanilo junto con morfina de liberación controlada. La morfina cubre el dolor inicial (crónico), mientras que el inicio rápido de la acción del fentanilo intranasal proporciona un mejor alivio del dolor durante los episodios de dolor irruptivo.

**EJEMPLOS**Ejemplo 1. Formulaciones nasales de fentanilo: composiciones

## Ejemplo de referencia 1.0

I	fentanilo	0,75 mg a 15 mg
II	cloruro sódico	0 a 9 mg
III	edetato sódico	0 a 4 mg
	dihidrato de hidrógeno-fosfato disódico	0 a 15 mg
	dihidrato de dihidrógeno-fosfato sódico	0 a 15 mg
IV	agua purificada o estéril hasta	1 ml

El fentanilo se incluye en la formulación en forma de una sal, adecuadamente ajustada en peso para lograr la concentración correcta de fentanilo. Se pueden usar otros agentes de ajuste de la tonicidad en lugar de o combinados con el cloruro sódico, tales como dextrosa, glicerol, sorbitol, manitol, nitrato potásico y sulfato sódico decahídrato o mezclas de los mismos. El pH se puede ajustar a un nivel adecuado usando ácidos y bases tales como ácido clorhídrico e hidróxido sódico. Se pueden usar otras sales de tamponamiento distintos de los fosfatos solas o combinadas: ácido cítrico, sales de citrato y sales de potasio. Se puede lograr suficiente conservación microbiológica por adición de cloruro de benzalconio, edetato sódico, edetato disódico, alcohol bencílico, parabenos o una combinación de los mismos.

## Preparación:

Los ingredientes sólidos se disuelven uno a uno o todos al mismo tiempo en agua. La formulación después se introduce en dispositivos de pulverización nasal adecuados de múltiple dosis o de una dosis, que se pueden equipar con sistemas de grabación electrónica o mecánica y/o de bloqueo.

## Ejemplo 1.1

*Composición de solución nasal de fentanilo 0,75 mg/ml (75 µg/dosis)*

I	citrato de fentanilo	1,18 mg
II	cloruro sódico	7,47 mg
III	dihidrato de hidrógeno-fosfato disódico	2 mg
	dihidrato de dihidrógeno-fosfato sódico	2 mg
IV	agua estéril	hasta 1 ml

## Ejemplo 1.2

*Composición de solución nasal de fentanilo 2 mg/ml (200 µg/dosis)*

I	citrato de fentanilo	3,14 mg
II	cloruro sódico	7,37 mg
III	dihidrato de hidrógeno-fosfato disódico	2 mg
	dihidrato de dihidrógeno-fosfato sódico	2 mg
IV	agua estéril	hasta 1 ml

## Ejemplo 1.3

*Composición de solución nasal de fentanilo 4 mg/ml (400 µg/dosis)*

I	citrato de fentanilo	6,28 mg
II	cloruro sódico	7,21 mg
III	dihidrato de hidrógeno-fosfato disódico	2 mg
	dihidrato de dihidrógeno-fosfato sódico	2 mg
IV	agua estéril	hasta 1 ml

## Ejemplo de referencia 1.4

*Composición de solución nasal de fentanilo 8 mg/ml (800 µg/dosis)*

I	citrato de fentanilo	12,56 mg
II	cloruro sódico	6,89 mg
III	dihidrato de hidrógeno-fosfato disódico	2 mg
	dihidrato de dihidrógeno-fosfato sódico	2 mg
IV	agua estéril	hasta 1 ml

## Ejemplo de referencia 1.5

5 *Composición de solución nasal de fentanilo 10 mg/ml (1000 µg/dosis)*

I	citrato de fentanilo	15,70 mg
II	dihidrato de hidrógeno-fosfato disódico	2 mg
	dihidrato de dihidrógeno-fosfato sódico	2 mg
III	agua estéril	hasta 1 ml

EJEMPLO 2. Formulaciones nasales de fentanilo y composiciones

## Ejemplo de referencia 2.0

*Composición*

I	Fentanilo	0,75 mg a 15 mg
II	cloruro sódico	0 a 9 mg
III	edetato sódico	0 a 4 mg
	dihidrato de hidrógeno-fosfato disódico	0 a 4 mg
	dihidrato de dihidrógeno-fosfato sódico	0 a 4 mg
IV	polietilenglicol	1 a 300 mg
V	agua purificada o estéril	hasta 1 ml

10 El fentanilo se incluye en la formulación en forma de una sal, adecuadamente ajustada en peso para lograr la concentración correcta de fentanilo. Se pueden usar otros agentes de ajuste de la tonicidad en lugar de o combinados con el cloruro sódico, tales como dextrosa, glicerol, sorbitol, manitol, nitrato potásico y sulfato sódico decahidrato o mezclas de los mismos. El pH se puede ajustar a un nivel adecuado usando ácidos y bases tales como ácido clorhídrico e hidróxido sódico. Se pueden usar otras sales de tamponamiento distintas de los fosfatos, solas o combinadas: ácido cítrico, sales de citrato y sales de potasio.

15 Para inhibir o reducir la adsorción de fentanilo en los materiales poliméricos usados en el dispositivo de pulverización nasal, se pueden añadir otros excipientes distintos del polietilenglicol (PEG). Ejemplos de dichos agentes son alcoholes, glicofurol, poloxámeros, derivados de aceite de ricino polioxietileno, polisorbatos, propilenglicol, ciclodextrinas, fosfolípidos y sales biliares.

20 Se puede lograr suficiente conservación microbiológica por adición de cloruro de benzalconio, edetato sódico, edetato disódico, alcohol bencílico o parabenos.

## Preparación:

Los ingredientes sólidos se disuelven uno a uno en una mezcla de IV y V. La formulación después se carga en dispositivos de pulverización nasal adecuados de múltiples dosis o de una dosis, que se pueden equipar con sistemas de grabación electrónica y/o de bloqueo.

## 25 Ejemplo 2.1

*Composición de solución nasal de fentanilo 0,75 mg/ml (75 µg/dosis) con PEG al 0,1%*

I	citrato de fentanilo	1,18 mg
II	cloruro sódico	7,34 mg

III	dihidrato de hidrógeno-fosfato disódico	2 mg
	dihidrato de dihidrógeno-fosfato sódico	2 mg
IV	polietilenglicol	1 mg
V	agua purificada o estéril	hasta 1 ml

## Ejemplo 2.2

*Composición de solución nasal de fentanilo 0,75 mg/ml (75 µg/dosis) con PEG al 5%*

I	citrato de fentanilo	1,18 mg
II	cloruro sódico	2,5 mg
III	dihidrato de hidrógeno-fosfato disódico	2 mg
	dihidrato de dihidrógeno-fosfato sódico	2 mg
IV	polietilenglicol	50 mg
V	agua purificada o estéril	hasta 1 ml

## Ejemplo 2.3

*Composición de solución nasal de fentanilo 0,75 mg/ml (75 µg/dosis) con PEG al 10%*

I	citrato de fentanilo	1,18 mg
II	dihidrato de hidrógeno-fosfato disódico	2 mg
	dihidrato de dihidrógeno-fosfato sódico	2 mg
III	polietilenglicol	100 mg
IV	agua purificada o estéril	hasta 1 ml

## 5 Ejemplo 2.4

*Composición de solución nasal de fentanilo 0,75 mg/ml (75 µg/dosis) con PEG al 30%*

I	citrato de fentanilo	1,18 mg
II	dihidrato de hidrógeno-fosfato disódico	2 mg
	dihidrato de dihidrógeno-fosfato sódico	2 mg
III	polietilenglicol	300 mg
IV	agua purificada o estéril	hasta 1 ml

## Ejemplo de referencia 2.5

*Composición de solución nasal de fentanilo 10 mg/ml (1000 µg/dosis) con PEG al 5%*

I	citrato de fentanilo	15,70 mg
II	cloruro sódico	0,23 mg
III	dihidrato de hidrógeno-fosfato disódico	2 mg
	dihidrato de dihidrógeno-fosfato sódico	2 mg
IV	polietilenglicol	50 mg
V	agua purificada o estéril	hasta 1 ml

**EJEMPLO 3**10 *Absorción nasal de fentanilo en conejos*Formulaciones

Para administración intravenosa	250 µg de citrato de fentanilo/ml de solución salina al 0,9%
II para administración nasal	4 mg de citrato de fentanilo/ml de solución salina al 0,9%
I para administración nasal	4 mg de citrato de fentanilo/ml de PEG300 al 5%

III para administración nasal 4 mg de citrato de fentanilo/ml de PEG300 al 30%

*Diseño del estudio*

Las formulaciones mencionadas anteriormente se administraron a conejos blancos Nueva Zelanda (n=7) en un diseño con grupos cruzados. Se administró a los animales por vía intravenosa un volumen de 400  $\mu$ l (igual a 100  $\mu$ g de citrato de fentanilo) inyectado en una vena marginal de la oreja. La administración intranasal se llevó a cabo usando una pipeta que suministraba un volumen de 25  $\mu$ l (igual a 100  $\mu$ g de citrato de fentanilo) en una cavidad nasal. Se extrajeron muestras de sangre de 500  $\mu$ l a intervalos de tiempo predeterminados de hasta 60 minutos. Las muestras posteriormente se centrifugaron y se aisló y congeló el plasma. Después se determinó el contenido de fentanilo en las muestras de plasma usando un radioinmunoensayo.

*Cálculos*

10 Se determinó para todas las formulaciones el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo de 0 a 60 minutos (AUC). Para cada formulación nasal, la biodisponibilidad se calculó usando la ecuación 1:

Ecuación 1.

$$\text{Biodisponibilidad} = \frac{AUC_{\text{nasal}}}{AUC_{\text{intravenosa}}} \cdot 100\%$$

15 El tiempo para llegar a las concentraciones máximas en plasma ( $t_{\text{máx}}$ ) se determinó por inspección visual de las curvas de concentración en plasma-tiempo.

*Resultados*

Se midieron los perfiles de concentración media en plasma-tiempo para las formulaciones intravenosas y las formulaciones nasales y los resultados farmacocinéticos generales obtenidos se dan en la siguiente tabla.

20 Los perfiles de concentración media en plasma-tiempo de 100  $\mu$ g de citrato de fentanilo administrado por vía intravenosa e intranasal eran formulaciones en solución salina al 0,9%, PEG300 al 5% y PEG300 al 30% (n=7).

En la siguiente tabla, se muestran la biodisponibilidad (F) y el tiempo para las concentraciones máximas en plasma ( $t_{\text{máx}}$ ) para la administración intranasal de tres formulaciones diferentes de fentanilo (n=7).

Intervalo	Formulación I	Formulación II	Formulación III
F (%)	45-80	53-80	43-80
$t_{\text{máx}}$ (minutos)	2-5	2-5	2-5

**EJEMPLO 4**

25 *Protocolo para el ensayo clínico de acuerdo con la presente invención:*

*Un estudio piloto con grupos cruzados para evaluar la tolerancia, perfil farmacocinético, así como el inicio, duración y extensión del alivio del dolor de dos formulaciones diferentes de fentanilo en pacientes con dolor postoperatorio después de cirugía oral.*

**Fase del ensayo:** Fase II (Investigación terapéutica)

30 *Objetivos:*

Los objetivos de este estudio son establecer la tolerancia, el perfil farmacocinético, el inicio y duración y la extensión del alivio del dolor de la aplicación intranasal de fentanilo comparado con la administración intravenosa en cuatro dosis diferentes.

*Diseño del ensayo:*

35 Este estudio se diseña como un estudio con grupos cruzados de 2 modos, con doble simulación, doblemente ciego y controlado. Los pacientes se dividen aleatoriamente en 4 niveles de dosis diferentes (obtenidas por 2 formulaciones diferentes) de una forma equilibrada.

*Población del ensayo:*

40 Pacientes de ambos sexos, edades de 18 a 40 años, peso normal, con indicación para extirpar quirúrgicamente ambos terceros molares mandibulares.

*Evaluaciones:*Intensidad del dolor inicial

5 El dolor inicial debe ser al menos "5" en la escala de puntuación numérica de 11 puntos (NRS, por sus siglas en inglés *numeric rating scale*) para incluir al paciente.

Evaluaciones farmacocinéticas

Se extraerán muestras de sangre a los (0, 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 25, 40, 60, 90, 120, 180) minutos después de administrar la medicación del estudio.

10 Las evaluaciones farmacocinéticas se harán basándose en los resultados del análisis de las concentraciones de fentanilo en las muestras de sangre.

Intensidad de dolor

La intensidad del dolor se clasificará en la escala de puntuación numérica (NRS) de 11 puntos. Se calculará la diferencia de intensidad del dolor y la suma de la diferencia de intensidad del dolor.

Inicio y duración del efecto analgésico

15 Se medirán el inicio, duración y tiempo para la medicación de rescate para obtener pruebas de la adecuación del fentanilo como tratamiento para el dolor irruptivo.

Impresión general

Se obtendrá la impresión general después de cada periodo.

Tolerancia de los fármacos de ensayo

20 Se medirán la tolerancia nasal, efectos en el SNC, influencia en el estado mental y saturación periférica de oxígeno.

Fármaco de la investigación

75  $\mu$ g de fentanilo por dosis (soplo) y 100  $\mu$ g de fentanilo por dosis (soplo) de aplicación intranasal.

Se administrarán 4 niveles de dosis de fentanilo: 75  $\mu$ g, 100  $\mu$ g, 150  $\mu$ g (75  $\mu$ g x 2, intervalo de 5 minutos entre dosis), 200  $\mu$ g (100  $\mu$ g x 2, intervalo de 5 minutos entre dosis).

25 Comparación:

75  $\mu$ g de fentanilo intravenoso y 100  $\mu$ g de fentanilo intravenoso

Se administrarán 4 niveles de dosis de fentanilo por vía intravenosa: 75  $\mu$ g, 100  $\mu$ g, 150  $\mu$ g (75  $\mu$ g x 2, intervalo de 5 minutos entre dosis), 200  $\mu$ g (100  $\mu$ g x 2, intervalo de 5 minutos entre dosis).

## Placebo:

30 Para lograr el enmascaramiento se usará una aplicación nasal de solución salina tamponada isotónica y agua estéril i.v.

## PROCEDIMIENTOS DE VISITA DEL ENSAYO

	Día de selección /inclusión	Día de primera operación	Primera visita de control	Segundo día de operación	Segundo día de control
Consentimiento informado	X				
Criterios de inclusión/exclusión	X	X	X	X	X
Examen físico	X				
Enfermedad anterior y concomitante	X	X	X	X	X
Muestra de orina para cribar el abuso de fármacos		X		X	
Muestra de orina para cribar embarazos		X		X	
Muestras de sangre para el análisis farmacocinético		X		X	
Datos de dolor		X		X	
Saturación de oxígeno		X		X	
Tolerancia		X		X	
Sucesos adversos		X		X	

Lista de abreviaturas y definiciones de términos usados en el protocolo

- 5 SA: Suceso adverso  
 FRD: Formulario de recogida de datos  
 SAG: Sucesos adversos graves  
 BPC: Buena práctica clínica  
 IT: Intención de tratamiento
- 10 PP: Por protocolo  
 NRS: Escala de puntuación numérica  
 IMAFT: fentanilo  
 IC: Intervalo de confianza  
 ID: Intensidad del dolor
- 15 DID: Diferencia de intensidad del dolor  
 SDID: Suma de la diferencia de intensidad del dolor  
 AUC: Área bajo la curva  
 C<sub>máx</sub>: Concentración máxima en plasma  
 T<sub>máx</sub>: Tiempo al que se obtiene la concentración máxima en plasma
- 20 k<sub>e</sub>: Constante de velocidad de eliminación  
 TMP: Tiempo medio de permanencia  
 DVM: Duración del valor medio
- T<sub>≥75%Cmax</sub>: Duración de la concentración en plasma superior a 75% de la C<sub>máx</sub>
- 25 Actualmente el fentanilo se administra en forma de formulaciones i.v., i.m., transdérmicas o bucales. Este estudio se diseña para investigar los aspectos farmacocinéticos, de tolerancia y alivio del dolor de la aplicación intranasal de fentanilo. La administración intranasal de fentanilo no será invasiva y debe proporcionar una forma rápida de alivio del dolor.
- La expresión dolor irruptivo se refiere en general a la exacerbación transitoria del dolor que ocurre en el trasfondo de un dolor estable de otro tipo en un paciente que recibe tratamiento analgésico crónico tal como un tratamiento con

opiáceos. La norma de oro para tratar episodios de dolor irruptivo durante muchas décadas ha sido las dosis p.n. complementarias de morfina oral de actuación corta. La naturaleza del dolor del cáncer que es dinámica necesita el ajuste del nivel de dosis de los opiáceos de actuación prolongada, crónicos, de acuerdo con el nivel de la morfina p.n. y la intensidad y duración de los episodios de dolor.

- 5 El perfil analgésico de los comprimidos de morfina planos para uso p.n. comprende un inicio de la analgesia en  $\frac{1}{2}$  - 1 h, un efecto máximo después de  $1\frac{1}{2}$  - 2 horas y una duración del efecto de 4-6 horas. La optimización del tratamiento del dolor irruptivo debe centrarse en un inicio de la acción muy rápido, un alivio del dolor potente y flexible y una duración suficientemente corta para cubrir sólo el episodio irruptivo y de esta forma minimizar los efectos secundarios.
- 10 El perfil analgésico del tratamiento p.n. oral del dolor irruptivo se ilustra por el siguiente dibujo de la figura 7, en la que se ilustra el nivel de dolor típico durante el día para un paciente junto con una ilustración del tratamiento de control del dolor dividido en la cobertura de la morfina de liberación controlada, de acción prolongada, dos veces al día, y la morfina p.n. de acción rápida. Como se ilustra en la figura 7, es obvio que la acción de la morfina p.n. es demasiado lenta para cubrir el dolor irruptivo que ocurre de forma rápida.
- 15 Recientemente, el fentanilo transdérmico en una formulación de parche (Durogesic<sup>®</sup>) tiene popularidad creciente debido a la facilidad de uso y una tendencia hacia una mejor tolerancia. El uso del fentanilo como tratamiento del dolor de actuación prolongada básico, en pacientes de cáncer demanda el uso del mismo genérico en una formulación diseñada para cubrir episodios de dolor irruptivo.
- 20 Mediante una formulación nasal del fentanilo como se ilustra en la figura 8, se obtienen muchas de las propiedades para lograr un tratamiento satisfactorio del dolor irruptivo: un inicio muy rápido de la acción, alrededor de 5 minutos, y flexibilidad debido a la posibilidad de dosis divididas que aseguran una dosificación suficiente de analgesia que refleja las necesidades tanto de la intensidad como de la duración.
- 25 El desarrollo del fentanilo nasal se dirige, para empezar, al tratamiento de los pacientes con cáncer. Este estudio piloto para confirmar el concepto se puede extender a pacientes de cáncer, a pesar de que este estudio se dirige a pacientes que necesitan tratamiento analgésico debido a dolor después de cirugía oral. El modelo de cirugía del tercer molar tiene la ventaja de que es un modelo de dolor homogéneo debido a la uniformidad de los pacientes, procedimientos, traumatismo operatorio y por lo tanto predecible y de nivel de dolor estable sin "ruido" que confunda de los muchos factores que normalmente influyen en el dolor y bienestar de los pacientes de cáncer.
- 30 El programa de dosis usado en este estudio se basa en primer lugar en las recomendaciones de fentanilo i.v./i.m. para el dolor postoperatorio: 50 a 100 µg, repetido para lograr el nivel de analgesia deseado, y en segundo lugar en la farmacocinética publicada para el fentanilo nasal con una biodisponibilidad de la aplicación nasal de 71% comparado con el fentanilo i.v. (9). También se basa en la experiencia del tratamiento del dolor agudo del personal anestesista del servicio de ambulancias "Laegeambulancen" en el que durante más de 5 años el fentanilo ha sido el fármaco de elección para el tratamiento del dolor en dosis que empezaban con 100 µg i.v. repetidas en intervalos de 5 a 10 minutos hasta el efecto deseado. En este marco, se dan dosis de hasta 400 µg a pacientes que padecen dolor muy agudo. Se ha comprobado retrospectivamente la tolerancia de este régimen en registros de hospital para documentar el uso seguro (10).
- 35 Se evaluaron la tolerancia, inicio de la acción y duración de la acción mediante un procedimiento de búsqueda de la dosis empezando con una dosis baja de 75 µg y una dosis media de 100 µg. La investigación de niveles de dosis mayores se logra repitiendo la dosis con un intervalo de 5 minutos, obteniendo así el inicio rápido deseado, y además una duración suficiente de la acción (diseñado para tratar los episodios de dolor irruptivo de  $\frac{1}{2}$  - 1 hora), pero evitando una concentración máxima en plasma demasiado alta.
- 40 Se aplica un diseño con grupos cruzados para obtener datos de biodisponibilidad. Las dosificaciones de tratamiento eran 75 µg para dosis individual, 75 µg para dosis doble, 100 µg para dosis individual y 100 µg para dosis doble.
- 45 Puesto que el fentanilo es un fármaco analgésico narcótico, se han escogido pacientes, no voluntarios sanos, como sujetos del ensayo.

#### Objetivos

50 Los objetivos de este estudio son establecer la tolerancia, el perfil farmacocinético, el inicio, duración y extensión del alivio del dolor de la aplicación intranasal del fentanilo comparado con la administración i.v. con cuatro dosis diferentes.

#### Diseño del ensayo

Este estudio se diseña como un estudio con grupos cruzados de 2 modos, con doble simulación, doblemente ciego y controlado. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en 4 niveles de dosis diferentes y 2 formulaciones de una forma equilibrada.

*Procedimientos postoperatorios*

Se pidió a los pacientes que no salieran del departamento. Si el paciente no experimentaba una intensidad del dolor de al menos "5" en la NRS de 11 puntos en 4 horas, el paciente no recibía la medicación del estudio. En un estudio con grupos cruzados en el que los pacientes reciben la misma dosis pero en formulaciones diferentes en cada uno de los dos períodos, los pacientes sirven como su propio control, suministrando en este caso un buen cálculo de los datos de biodisponibilidad y farmacocinéticos y puntuaciones de dolor comparables. El estudio es doblemente ciego con el fin de obtener puntuaciones del dolor objetivas.

*Procedimientos y evaluaciones / mediciones*

Los pacientes que experimentaban una intensidad del dolor de al menos "5" en la NRS de 11 puntos en 4 horas, recibían medicación del estudio (y si era necesario medicación de rescate). Se pidió a estos pacientes que se quedaran otras 4 horas por razones de seguridad con el fin de observar el inicio y la duración del alivio del dolor y llenar el cuestionario del FRD respecto al efecto de la medicación del estudio. Los registros de la intensidad del dolor, tolerancia del fármaco del estudio y la saturación de oxígeno se llevaron a cabo en los siguientes puntos de tiempo:

- 15 - antes de ingerir el fármaco del estudio (tiempo=0)  
 - cada 15 minutos después de ingerir el fármaco del estudio durante las primeras 2 horas  
 - cada 30 minutos durante las últimas 2 horas de permanencia en el departamento.

Se obtuvieron muestras de sangre simultáneamente para los estudios farmacocinéticos a los (0, 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 25, 40, 60, 90, 120, 180) minutos después de la administración de la medicación del estudio.

20 Información general de la toma de muestras y registros postoperatorios:

Tiempo después de administración minutos	Muestra de sangre	Intensidad del dolor	Tolerancia	Saturación de oxígeno
0	X	X	X	X
1	X			
3	X			
5	X			
7	X			
9	X			
12	X			
15	X	X	X	X
25	X			
30		X	X	X
40	X			
45		X	X	X
60	X	X	X	X
75		X	X	X
90	X	X	X	X
105		X	X	X
120	X	X	X	X
150		X	X	X
180	X	X	X	X
210		X	X	X
240		X	X	X

Se proporcionaron al paciente 2 cronómetros. Ambos relojes se iniciaron en conexión con la administración de la medicación del estudio. Un reloj se paró cuando los pacientes estaban seguros del efecto del fármaco del estudio, y el segundo cuando los pacientes experimentaban recurrencia del dolor. La recurrencia del dolor se define como "el alivio del dolor ya no es significativo". Si los pacientes tomaban medicación de rescate antes de parar el segundo reloj, el tiempo hasta la medicación de rescate se usó como el "tiempo hasta el final del efecto". Los tiempos de "inicio de la acción" y "final del efecto" se recogieron en el FRD. El tiempo para la administración de la medicación del estudio se recoge en el FRD. Si el medicamento del estudio no produce suficiente alivio del dolor se deja que el paciente tome el medicamento de rescate ((Ibumetin®, Nycomed Danmark) 600 mg, 10 pcs). Se pidió al paciente que esperara al menos 1 hora antes de tomar el medicamento extra, si era posible. Se permitía al paciente llevarse a casa el medicamento de rescate, y se le pidió que trajera el medicamento de rescate restante y/o el envase vacío cuando volviera a la visita de control. Al final del periodo de observación, el paciente puntuó la impresión general del tratamiento.

El cuestionario cubre el periodo de tiempo desde la ingestión de la medicación del ensayo y las siguientes 4 horas. Durante la permanencia en el departamento, se registraron los sucesos adversos, si había alguno.

Primera visita de control

5 Una semana después de la operación el paciente vuelve para una visita de control. Se registran en el FRD la ingestión de la medicación de rescate y concomitante, así como los sucesos adversos, descritos espontáneamente y descritos después del cuestionario directo, si los había.

Segundo día de operación

Al menos una semana después de la visita de control se lleva a cabo una segunda operación. Se repite el procedimiento del 1<sup>er</sup> día de operación.

10 *Procedimientos postoperatorios*

Se repite el procedimiento del 1<sup>er</sup> día de operación excepto que los pacientes se trataron con el fármaco de ensayo si necesitaban alivio del dolor, incluso si su intensidad de dolor no llegaba a "5" en la escala de NRS de 11 puntos.

Segunda visita de control

15 Una semana después de la segunda operación el paciente vuelve a una visita de control. Los procedimientos son idénticos a la primera visita de control.

Administración y dosificación

20 El medicamento del estudio debe tomarse cuando el paciente experimente dolor de moderado a grave después de la cirugía oral (intensidad del dolor de "5" o más en la NRS de 11 puntos). El paciente recibía ambas formulaciones para lograr el diseño doblemente ciego del estudio. Por lo tanto, cada paciente tiene dos aplicaciones nasales, una en cada fosa nasal, con un intervalo de 5 minutos. Simultáneamente, los pacientes tienen dos inyecciones i.v. de 2,0 ml con un intervalo de 5 minutos. Al menos la primera dosis del medicamento de ensayo, dependiendo de la aleatorización, será fentanilo intranasal o fentanilo intravenoso. El placebo intranasal e intravenoso se usan como segunda dosis para los dos grupos de menor dosificación.

*Intensidad del dolor inicial*

25 El dolor inicial debe ser al menos "5" en la escala de puntuación numérica (NRS) de 11 puntos para incluir al paciente.

Pregunta: "Por favor marque la intensidad del dolor en la escala de 11 puntos en la que 0 corresponde a "sin dolor" y 10 corresponde a "dolor insoportable".

El investigador o enfermera introduce los tiempos y datos de ingestión del medicamento en el FRD.

30 *Evaluaciones farmacocinéticas*

Se extrajeron muestras de sangre de 4 ml máximo en los puntos de tiempo especificados antes (un total de 14 muestras, correspondientes a 56 ml máximo). Las muestras se centrifugaron en condiciones de enfriamiento a 5°C, se separó el plasma y se almacenó a -20°C. Las muestras de plasma se enviaron en un lote al laboratorio, envasadas de forma adecuada.

35 Los detalles de los procedimientos de laboratorio se describen en el protocolo de Análisis de Laboratorio. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos.

*Inicio del efecto analgésico*

Tiempo de inicio del efecto (primer cronómetro).

*Duración del efecto analgésico*

40 La disminución del efecto analgésico (segundo cronómetro) se hizo constar en el FRD y la duración del efecto se define como la longitud del intervalo desde el inicio del efecto a la disminución del efecto. Sin embargo, si el paciente requiere medicación de rescate antes de la disminución, la duración se midió como el tiempo desde el inicio al tiempo de la medicación de rescate.

*Intensidad del dolor (NRS)*

45 La intensidad del dolor se puntúa en la escala NRS de 11 puntos. Los registros se realizaron cada 15 minutos después de ingerir el fármaco del estudio durante las primeras 2 horas y después cada 30 minutos durante las 2 últimas horas en el departamento.

$ID_i$  es el valor de la intensidad del dolor en el tiempo  $T_i$  (los valores que faltaban se han ajustado como se describe en "corrección de las puntuaciones").

*Diferencia de la intensidad del dolor (NRS)*

$ID_0$  es el valor inicial de la intensidad del dolor (en el tiempo  $T_0$ ).

5  $DID_i$  es la diferencia de intensidad del dolor en el tiempo  $T_i$ .

$$DID_i = ID_0 - ID_i$$

Suma de la diferencia de intensidad del dolor, SDID, 4 horas

DIDA<sub>i</sub> es la suma acumulada (tiempo ponderado) de la DID hasta el tiempo  $T_i$ .

$$DIDA_1 = DID_1 * (T_1 - T_0)$$

10  $DIDA_2 = DIDA_1 + DID_2 * (T_2 - T_1)$

$$DIDA_i = DIDA_{i-1} + DID_i * (T_i - T_{i-1})$$

SDID = DIDA<sub>i</sub> para  $i = N$

*Impresión general (escala de 5 puntos, 4 horas)*

15 Cuatro horas después de ingerir la medicación de estudio, o en el momento de la medicación de rescate, se preguntó al paciente su impresión general del fármaco del estudio. Esto se hizo en una escala VRS de 5 puntos como se describe a continuación.

Pregunta: "¿Que le parece el medicamento del estudio?

Posibles respuestas:

Malo (0); Aceptable (1); Bueno (2); Muy bueno (3); y Excelente (4), se hicieron constar en el FRD.

20 *Tolerancia a los fármacos del ensayo*

Véase a continuación.

*Sucesos adversos*

Véase a continuación.

Corrección de las puntuaciones

25 *Duración de la analgesia:*

Para la duración, se considera censurado el punto de observación para pacientes que continúan teniendo un efecto significativo al final del periodo de observación.

*Intensidad del dolor y alivio del dolor:*

30 Los pacientes que abandonan debido a la falta de efecto o los que toman medicación de rescate entre 1 y 4 horas después de la medicación del estudio, guardarán la puntuación de la intensidad del dolor inmediatamente antes de abandonar y/o tomar la medicación de rescate, o el valor inicial, dependiendo de cual es el peor. La puntuación de alivio del dolor se registró como 0.

Este procedimiento puede subestimar el efecto de los fármacos, pero imita el curso clínico. Si no se da tratamiento, los dolores del paciente siguen igual o aumentan, y el paciente no experimenta ningún alivio.

35 *Tiempo para la medicación de rescate:*

Se consideró que los pacientes que no requerían medicación de rescate en las 4 horas después de la administración del fármaco del estudio, tenían observaciones censuradas. Los datos que faltaban en la impresión general se clasificaron como ausentes y por lo tanto no se incluyeron en los cálculos.

40 La enfermedad concomitante se refiere a cualquier enfermedad que está presente al comienzo del ensayo y continúa sin cambios. La medicación concomitante se refiere a cualquier medicación distinta del producto del ensayo que se toma durante el ensayo, incluyendo los períodos de selección y preinclusión. Durante la operación se usaron anestésicos locales (Citanest-Octapressin<sup>®</sup>, Astra). El medicamento del estudio era fentanilo nasal para el que se usaron dos concentraciones de dosis de fentanilo diferentes para la aplicación nasal en 4 grupos de tratamiento diferentes.

750 µg/ml (como citrato de fentanilo)

En un dispositivo de pulverización nasal de una sola dosis, producido por Pfeiffer, que suministra una sola dosis validada de 100 µl, correspondiente a una dosis de 75 µg de fentanilo por dosis. Nycomed Pharma llevó a cabo la fabricación de la solución de fentanilo y la carga de los dispositivos.

5 1 mg/ml (como citrato de fentanilo)

En un dispositivo de pulverización nasal de una sola dosis, producido por Pfeiffer, que suministra una sola dosis validada de 100 µl, correspondiente a una dosis de 100 µg de fentanilo por dosis. Nycomed Pharma llevó a cabo la fabricación de la solución de fentanilo y la carga de los dispositivos.

*Tratamiento comparativo, fentanilo i.v.*

10 Se usó una concentración de dosis de fentanilo para la formulación comparativa doblemente ciega para usar en la aplicación i.v.:

15 Solución de fentanilo para inyección 50 µg/ml (como citrato de fentanilo), Haldid®, ampollas de 2 ml, fabricadas por Janssen-Cilag. Esta solución se diluyó con agua estéril, Nycomed Pharma, con el fin de llegar a un volumen de inyección de 2 ml en todas las inyecciones individuales, lo que significa que al grupo de 100 µg se le administrara una dosis con Haldid® puro y el grupo de 75 µg recibirá 1,5 ml de Haldid® diluido con 0,5 ml de agua estéril hasta 2,0 ml de volumen de inyección.

*Tratamiento placebo.*

20 Para lograr el enmascaramiento se aplicó una técnica de doble simulación. Como simuladores se usaron dispositivos de aplicación nasal producidos por Pfeiffer, llenos de solución salina isotónica tamponada. Nycomed Pharma llenó los dispositivos. Igualmente, se usó agua estéril, Nycomed Pharma, para el ensayo enmascarado simulado como la segunda dosis del tratamiento i.v. en los dos grupos de tratamiento.

*Medicamento para el análisis*

25 Con el fin de comprobar la vida útil en almacenamiento en las condiciones del ensayo, se almacenaron 10 dispositivos de suministro nasal de cada una de las concentraciones de dosificación y 10 ampollas de fármaco de ensayo junto con el medicamento del ensayo en el sitio de la investigación, y fueron analizadas por Nycomed, después de terminar el estudio. La temperatura de almacenamiento debe ser inferior a 25°C.

*Aleatorización y enmascaramiento*

30 Se proporcionará a cada sujeto un código cerrado con el número de aleatorización que contiene información sobre el tratamiento del sujeto particular.

35 Los pacientes se aleatorizaron de forma equilibrada, asegurando una distribución igual entre los tratamientos (intranasal e intravenoso) así como entre los grupos de dosificación (75 µg, 100 µg, 150 µg y 200 µg).

El estudio era doblemente ciego, es decir ciego para el paciente, el personal y además para el personal de laboratorio que lleva a cabo el análisis del fentanilo, la gestión de datos y la estadística hasta completarse el análisis. Puesto que los pacientes y el personal son ciegos respecto al tratamiento, el programa debe ser idéntico para todos los pacientes. Esto se logra mediante una técnica de enmascaramiento con doble simulación para la formulación nasal y para el control i.v. así como por el deseo de usar una formulación i.v. aprobada y comercializada. La técnica de enmascaramiento por doble simulación se puede resumir:

Grupo de dosis	Periodo nasal*		Periodo i.v.	
	1. dosis	2. dosis	1. dosis	2. dosis
75 µg	fentanilo nasal Placebo i.v.	Placebo nasal Placebo i.v.	fentanilo i.v. Placebo nasal	Placebo i.v. Placebo nasal
100 µg	fentanilo nasal Placebo i.v.	Placebo nasal Placebo i.v.	fentanilo i.v. Placebo nasal	Placebo i.v. Placebo nasal
150 µg	fentanilo nasal Placebo i.v.	fentanilo nasal Placebo i.v.	fentanilo i.v. Placebo nasal	fentanilo i.v. Placebo nasal
200 µg	fentanilo nasal Placebo i.v.	fentanilo nasal Placebo i.v.	fentanilo i.v. Placebo nasal	fentanilo i.v. Placebo nasal

40 \*La expresión periodo nasal y periodo i.v. se usa a modo de ilustración y no refleja el orden de tratamiento de los pacientes, que depende sólo de la aleatorización.

Todas las administraciones i.v. se prepararon de la misma forma: 1,5 ml se cogen siempre de “1. Ampolla” y 0,5 ml

se cogen siempre de "2. Ampolla". Las diferentes dosis se consiguen como sigue:

Grupo de dosis	Tiempo de dosis "0"		Tiempo de dosis "5 minutos"	
	1. Ampolla	2. Ampolla	1. Ampolla	2. Ampolla
75 µg	Haldid®	Agua estéril	Agua estéril	Agua estéril
100 µg	Haldid®	Haldid®	Agua estéril	Agua estéril
150 µg	Haldid®	Agua estéril	Haldid®	Agua estéril
200 µg	Haldid®	Haldid®	Haldid®	Haldid®

Todos los sucesos adversos se clasificaron como graves o no graves basándose en definiciones estrictamente objetivas.

- 5 *Tolerancia*  
Se registraron por separado la tolerancia nasal, los signos y los síntomas relacionados con los efectos del fentanilo en el SNC y la influencia del fentanilo en el estado mental. Igualmente, se registró la saturación de oxígeno periférica, como un indicador de depresión respiratoria. Se deben anotar todos dichos signos y síntomas que se consideran sucesos adversos.
- 10 *Tolerancia de los fármacos de ensayo*  
Este ensayo se centra en la tolerancia de la forma de aplicación nasal y por lo tanto se han incluido cuestiones específicas relacionadas con la aplicación nasal. Todos los registros obtenidos en esta sección, si se clasifican como sucesos adversos, deben registrarse además como tales. Los registros tendrán lugar antes de ingerir el fármaco del estudio y después cada 15 minutos durante 2 horas, después cada 30 minutos durante las últimas 2 horas de permanencia en el departamento.
- 15 *Tolerancia nasal*  
Por favor, puntúese el siguiente efecto en una escala NRS de 11 puntos, en la que 0 corresponde a que no hay efecto y 10 al mayor efecto imaginable.
- Dolor, picor o picazón en la nariz:
- 20 *Dolor o picazón en la garganta:*  
Sequedad o taponamiento de la nariz:
- Goteo de la nariz:
- Alteración del gusto
- Efectos en el SNC*  
Por favor, puntúense los siguientes efectos en una escala NRS de 11 puntos:
- 25 Sedación: 0 corresponde a absolutamente normal, activamente enérgico y dinámico, y 10 significa completamente relajado, calmado, apacible y tranquilo
- Náuseas: 0 corresponde a perfectamente normal, sin náuseas, y 10 significa completamente mareado, que va a vomitar
- 30 *Estado mental*  
Por favor, exprese la influencia del fármaco en el estado mental con una respuesta de si/no:
- ¿Se siente colocado?
- ¿Las cosas a su alrededor son más placenteras de lo habitual?
- ¿Su voz no es tan alta como lo es habitualmente?
- 35 ¿Se siente más somnoliento que enérgico?
- Saturación de oxígeno*  
La saturación de oxígeno periférico se midió por vía transcutánea (oximetría de pulso con detección UV) y se registró cada 15 minutos durante las 2 primeras horas después de la dosis y después cada 30 minutos.

**Consideraciones estadísticas**

El estadístico del ensayo era el responsable del análisis estadístico. Un cálculo del tamaño de la muestra en relación con el objetivo farmacocinético del ensayo muestra que el número de pacientes sugerido da una posibilidad realista de detectar la diferencia esperada del AUC. El diseño del ensayo incluye 2 vías de administración y 4 dosis diferentes. Las siguientes consideraciones de potencia se basan en la suposición de la linealidad de la dosis-AUC, que permite la asociación de los 4 grupos de dosis. Esto conduce a la comparación de las dos vías de administración por un ensayo t para datos pareados.

En un ensayo previo con administración i.v. de fentanilo (referencia), se encontró una variabilidad intrapaciente del 29% en el parámetro de  $C_{\text{máx}}$ . En general se espera que la variabilidad de  $C_{\text{máx}}$  y AUC sean de la misma magnitud. En el mismo estudio hay una diferencia de 30% en el AUC entre la administración nasal y la i.v.

**Criterio principal de valoración**

Se eligió el AUC como el criterio principal de valoración, ya que el tamaño de la muestra y el cálculo de la potencia justifican un resultado que pueda detectar una diferencia en el AUC entre las formulaciones en el nivel de lo que se puede esperar.

**Criterios secundarios de valoración:**

**Inicio del efecto analgésico:**

Se analizó la función de distribución del tiempo de inicio del efecto como variable de tiempo de inicio usando el procedimiento estimador de producto límite de Kaplan-Meier con el propósito de conseguir una representación gráfica del tiempo de inicio. Se calculó el tiempo medio para la medicación de rescate y el IC al 90%.

**Duración del efecto analgésico:**

Se calcularon la mediana de la duración del efecto analgésico e IC al 90%.

**Tiempo hasta la medicación de rescate:**

Se analizó la función de distribución del tiempo para la medicación de rescate para pacientes que describían inicio del efecto, como una variable del tiempo de inicio usando el procedimiento estimador de producto límite de Kaplan-Meier con el propósito de dar una representación gráfica del tiempo de inicio. Se calcularon el tiempo medio para la medicación de rescate y el IC al 90%.

Se tabuló la cantidad de medicación de rescate usada.

**Impresión general (escala de 5 puntos):**

Se ilustró gráficamente la proporción de pacientes en las 5 categorías.

**Tolerancia de los compuestos de ensayo:**

Tolerancia nasal (suma de 5 puntuaciones diferentes de la escala de 11 puntos):

Los resultados se tabularon y se calcularon la suma media y el IC al 90%

Efectos en el SNC (suma de 2 puntuaciones diferentes de la escala de 11 puntos):

Los resultados se tabularon y se calcularon la suma media y el IC al 90%

**Influencia en el estado mental (respuesta si/no a: sensación de estar colocado, sensación placentera, sensación de voz baja, sensación soñadora):**

Los resultados se tabularon y se calcularon la suma media de respuestas positivas y el IC al 90%

**Saturación de oxígeno periférica medida por vía transcutánea:**

Representación gráfica de la saturación media sola, combinada con concentración de fentanilo en plasma, y junto con la representación de las puntuaciones de alivio e intensidad de dolor.

**Sucesos adversos**

Debido a la naturaleza de investigación del ensayo, todos los análisis comparativos se llevaron a cabo en la población por protocolo.

*Procedimientos de análisis**Criterio principal de valoración*

Se compararon los perfiles farmacocinéticos de las dos formas de aplicación por variables derivadas del fentanilo.

Se calcularon las siguientes variables:

- 5       $AUC_{0-4}$ , área bajo la curva de 0 a 4 horas
- $C_{\text{máx}}$ , concentración máxima en plasma
- $T_{\text{máx}}$ , tiempo para la concentración máxima en plasma
- TMP, tiempo medio de permanencia
- DVM, duración del valor medio
- 10      $T_{\geq 75\%C_{\text{máx}}}$ , duración de la concentración en plasma superior a 75% de  $C_{\text{máx}}$
- $k_e$ , constante de velocidad de eliminación
- El AUC y el TMP se calcularon usando la regla trapezoidal y el método de AUMC (11, 12). Se ensayarán la linealidad con la dosis de los parámetros AUC y  $C_{\text{máx}}$ . Cuando podía suponerse la linealidad, se compararon las vías de administración por un ensayo t. Si no, la comparación tiene en cuenta la dosis.
- 15     La siguiente fórmula se usó para la extrapolación, cuando era posible para calcular  $k_e$  (n indica el tiempo para el último punto de datos con concentraciones medibles):

$$\frac{C_p}{k_e}(AUC), \quad y \quad \frac{n \times C_p}{k_e} + \frac{C_p}{k_e^2}(AUMC)$$

- 20     Si no se puede calcular  $k_e$  con precisión razonable en el paciente individual, se usa una valoración común, cuando los resultados sugieren que es adecuado. Alternativamente, los pacientes se excluyeron del análisis del parámetro particular. La constante de velocidad de eliminación ( $k_e$ ) se determinó como la pendiente terminal de la curva semilogarítmica de concentración en plasma-tiempo por regresión lineal.

La concentración máxima en plasma ( $C_{\text{máx}}$ ) era el máximo de las concentraciones medidas y el tiempo para la concentración máxima ( $T_{\text{máx}}$ ) es el correspondiente tiempo de la muestra.

25     La duración del valor medio (DVM) (13) era el intervalo de tiempo con concentraciones en plasma superiores a 50% de  $C_{\text{máx}}$  y de forma correspondiente  $T_{\geq 75\%C_{\text{máx}}}$  era el intervalo de tiempo con concentraciones en plasma superiores a 75% de  $C_{\text{máx}}$ .

    Se comparó  $T_{\text{máx}}$  entre las vías de administración por procedimientos no paramétricos.

    El análisis de investigación se lleva a cabo en los perfiles farmacocinéticos y en otros parámetros farmacocinéticos.

    Medicamento para el análisis:

- 30     Se envasará simultáneamente con el medicamento de ensayo, cada preparación de fentanilo se envasó en cajas separadas y se etiquetó en consecuencia.

**EJEMPLO 5***5.1 Solubilidad del citrato de fentanilo en mezclas de PEG-agua a 25°C*

35     Se encontró que la solubilidad del CF (citrato de fentanilo) disminuía con concentraciones crecientes de PEG. Sin embargo, el pH variaba de aproximadamente 4 en PEG al 2,5% a aproximadamente 8 en PEG al 100%. La solubilidad en solución salina al 0,9% era aproximadamente 16 mg/ml.

    Puesto que no se podía mantener el pH a un nivel constante, se decidió usar un tampón de fosfato-citrato (pH 6) para experimentos posteriores.

*Ejemplo 5.2**40     Solubilidad del citrato de fentanilo en mezclas de PEG-tampón, pH 6 a 25°C y 8°C*

    Manteniéndose el pH entre 5,9 y 6,5 (y por lo tanto el citrato de fentanilo casi completamente ionizado), la solubilidad del CF disminuyó de aproximadamente 27 mg/ml en tampón puro a aproximadamente 10 mg/ml con PEG al 30% a

25°C. A 8°C la solubilidad en PEG al 2,5% era aproximadamente 10 mg/ml y en PEG al 100% aproximadamente 3 mg/ml.

*Ejemplo 5.3*

*Solubilidad del citrato de fentanilo en mezclas de PEG-tampón, pH 6 a 25°C. Procedimiento modificado*

5 El procedimiento de solubilidad a incluía un periodo de 5 minutos entre las sucesivas adiciones de disolvente para permitir la disolución. Debido a la mayor viscosidad en vehículos que contienen PEG, la velocidad de disolución es menor. Esto se llevó a cabo para investigar si la propia velocidad de disolución podía producir la disminución de solubilidad del CF observada en vehículos de PEG. La solubilidad del CF disminuyó de 49 mg/ml con PEG300 al 2,5% a aproximadamente 25 mg/ml con PEG300 al 30%. Las cifras correspondientes para el procedimiento de 5

10 minutos eran 19 mg/ml y 8 mg/ml, respectivamente.

Se esperaba que la solubilidad en general fuera mayor con este procedimiento modificado. Lo que es más importante, el curso de la curva era casi idéntica a la curva de solubilidad original, indicando así que el efecto de reducción de PEG en la solubilidad lo más probable es que lo cause el propio disolvente y no el procedimiento analítico.

15 *Cálculo de dosis*

Suponiendo un volumen de suministro de 100  $\mu$ l, una dosis de 1 mg de base de fentanilo, equivalente a aproximadamente 1,6 mg de citrato de fentanilo, requiere una concentración de la formulación de aproximadamente 16 mg/ml. A temperatura ambiente, la correspondiente concentración de PEG es aproximadamente 5% en p/p.

*Conclusión*

20 A partir de los datos generados se puede concluir que PEG200 y PEG300 disminuyen la solubilidad del CF en agua y en tampón a pH 6. Sin controlar el pH, los PEG aumentan el pH. La solubilidad del CF es menor en PEG300 que en PEG200 y la reducción de la temperatura claramente disminuye la solubilidad del CF. En conclusión, se pueden lograr formulaciones nasales de CF que suministran 1 mg de fentanilo en volúmenes de 100  $\mu$ l usando concentraciones de PEG de hasta 2,5% en p/p.

25 **EJEMPLO 6**

*Efecto de los períodos*

30 Se compararon los datos de los dos días de cirugía para todas las variables PK. Se encontraron diferencias significativas para  $AUC_{0-3}$ ,  $C_{máx}$ , DVM (población PP) y  $TMP_{0-3}$  (población PP). La SDID también difería para el primero y el segundo día de cirugía. El  $AUC_{0-3}$  y  $C_{máx}$  eran ambos inferiores en el primer periodo comparado con el segundo. Para  $AUC_{0-3}$ : 5% menor para el nasal, 14% menor para el i.v.; para  $C_{máx}$ : 5% para el nasal, 42% menor para el i.v. En la población PP este efecto del periodo era más pronunciado, probablemente debido a menos pacientes. Para variables con un efecto del periodo significativo, esto se tuvo en cuenta cuando se llevaron a cabo los análisis estadísticos, es decir, cuando se compararon las formulaciones y las dosis.

*Criterio principal de valoración*

35  $AUC_{0-3}$

El  $AUC_{0-3-nasal}$  aumentó de 34,9 ng x min/ml para 75  $\mu$ g a 81,9 ng x min/ml para 200  $\mu$ g de fentanilo. Para la administración i.v. las cifras correspondientes eran 28,0 y 88,3 ng x min/ml. Se encontraron relaciones lineales de dosis- $AUC_{0-3}$  para ambas vías de administración y ambas poblaciones.

40 Cuando se compararon las vías de administración, es decir, las cuatro dosis agrupadas, la  $AUC_{0-3-nasal}$  era mayor que la  $AUC_{0-3-i.v.}$  con biodisponibilidades de 107% y 110% para las poblaciones de investigación y PP, respectivamente. Las diferencias entre  $AUC_{0-3-nasal}$  y  $AUC_{0-3-i.v.}$  no eran significativas ( $p=0,14$  y  $p=0,085$ )

*Criterios secundarios de valoración*

$AUC_{0-\infty}$

45 El  $AUC_{0-\infty-nasal}$  aumentó de 67,7 ng x min/ml para 75  $\mu$ g a 138,6 ng x min/ml para 200  $\mu$ g de fentanilo. Para la administración i.v. las cifras correspondientes eran 47,0 y 137,3 ng x min/ml (población de investigación). Se encontraron relaciones lineales de dosis- $AUC_{0-\infty}$  para ambas vías de administración y ambas poblaciones.

50 Cuando se compararon las vías de administración, es decir, los resultados para las cuatro dosis agrupadas, la  $AUC_{0-\infty-nasal}$  era mayor que la  $AUC_{0-\infty-i.v.}$  con biodisponibilidades de 116% y 119% para las poblaciones de investigación y PP, respectivamente. La diferencia entre  $AUC_{0-\infty-nasal}$  y  $AUC_{0-\infty-i.v.}$  era significativa para la población PP pero no para la población de investigación ( $p=0,045$  y  $p=0,071$ )

$C_{\text{máx}}$ 

La  $C_{\text{máx-nasal}}$  en la población de investigación aumentó de 0,7 ng/ml para 75  $\mu\text{g}$  a 1,7 ng/ml para 200  $\mu\text{g}$  de fentanilo. Los resultados correspondientes para la formulación i.v. eran 0,9 y 2,6 ng/ml. Se encontraron relaciones lineales de dosis-concentración para la administración i.v. en ambas poblaciones y para la administración nasal en la población de investigación.

5

Cuando se compararon las vías de administración, es decir, los resultados para las cuatro dosis agrupadas, la concentración máxima del fentanilo nasal frente al i.v. era 71% para la población de investigación ( $p=0,016$ ). Para la población PP esta cifra era 67% ( $p=0,013$ ).

 $T_{\text{máx}}$ 

10

Cuando se compararon las vías de administración, es decir los resultados para las cuatro dosis agrupadas, el  $T_{\text{máx}}$  medio era 12,8 min para la administración nasal y 6,0 min para la i.v. Los valores correspondientes para la población PP eran 13,0 y 5,8 min ( $p<<0,0001$  para ambas poblaciones).

 $\text{TMP}_{0-3}$ 

15

El  $\text{TMP}_{0-3}$  variaba entre 61,8 y 69,7 min. No había relación de dosis- $\text{TMP}_{0-3}$  para ninguna de las poblaciones. El  $\text{TMP}_{0-3\text{-nasal}}$  tenía a ser mayor que el  $\text{TMP}_{0-3\text{-i.v.}}$  para la población PP ( $p=0,054$ ) pero este no era el caso para la población de investigación ( $p=0,17$ ).

 $\text{TMP}_{0-\infty}$ 

El  $\text{TMP}_{0-\infty}$  variaba entre 125,6 y 257,4 min. No había relación con la dosis ni diferencia entre las dos formulaciones.

DVM

20

La DVM<sub>nasal</sub> variaba entre 19,0 y 46,4 min mientras que los resultados para la administración i.v. eran entre 10,6 y 30,3 min. No se vieron relaciones con la dosis ( $p=0,34$  para investigación,  $p=0,17$  para PP). La DVM era 15,2 min para el grupo PP i.v., es decir 13 min más corta que en el grupo nasal ( $p=0,0002$ ). Para la población de investigación esta diferencia era 8 min ( $p=0,12$ ).

 $T_{>75\%C_{\text{máx}}}$ 

25

El  $T_{>75\%C_{\text{máx}}}$  variaba entre 8,2 y 16,6 min después de administración nasal y entre 3,4 y 7,7 min después de administración i.v. No había relación con la dosis ( $p=0,20$ ). El  $T_{>75\%C_{\text{máx}}}$  era 6 min más corto después de administración i.v. que después de la nasal ( $p=0,0005$ ). Para la población PP la relación con la dosis era significativa y era lineal para la formulación nasal ( $p=0,045$ ) mientras que no había relación con la dosis para la formulación i.v. ( $p=0,81$ ). El  $T_{>75\%C_{\text{máx}}}$  era 7 min más corto después de la administración i.v. que después de la nasal ( $p=0,001$ ) en la población PP.

30

 $K_{\text{e}}$ 

$K_{\text{e}}$  variaba entre 0,0052 y 0,0073 después de administración nasal y entre 0,0047 y 0,0076 después de administración i.v. No se observaron diferencias entre las vías de administración o las dosis para cualquiera de las poblaciones.

35

Intensidad del dolor - ID

Para los 8 grupos de tratamiento el punto nadir de dolor apareció a los 15 ó 30 min. Para las dosis más pequeñas, en general se registró una vez el valor más bajo; para las dosis mayores hasta tres veces.

Suma de la diferencia de intensidad del dolor - SDID

40

No se encontraron diferencias significativas entre las vías de administración para ninguna de las poblaciones o entre las dosis. Las desviaciones típicas altas de SDID<sub>0-4</sub> se explican por el procedimiento de cálculo después de ingerir la medicación de rescate. Cuando esto tenía lugar, es decir aproximadamente 1 hora después de la ingestión de fentanilo, la puntuación de intensidad de dolor más alta (valor inicial o el último valor antes de la medicación de rescate) se mantuvo hasta 4 horas. Con el fin de reducir las desviaciones típicas, se calculó la SDID para 60 min. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas después de reducir el periodo de observación a 60 min.

45

Tiempo de inicio del efecto analgésico

La mediana del tiempo de inicio del efecto era 1 min para la administración i.v. y 7 min para la nasal con las cuatro dosis agrupadas ( $p=0,0001$ ). No se encontró relación de dosis-respuesta ( $p=0,75$  y 0,55). Para la población de investigación la mediana del tiempo de inicio era 2 min para la administración i.v. y 7 min para la administración nasal ( $p=0,0001$ ).

Los resultados se ilustran en la figura 5.

Duración del efecto analgésico

La mediana de la duración del efecto era 49 min para la administración i.v. y 56 min para la nasal con las cuatro dosis agrupadas ( $p=0,61$ ). Se observó una tendencia hacia una relación de dosis-respuesta significativa para la administración nasal ( $p=0,098$ ). Para la población de investigación, la relación de dosis-respuesta era significativa con una mediana de la duración de 47 min para 75  $\mu$ g y 89 min para 200  $\mu$ g ( $p=0,04$ ).

Las puntuaciones medias para la intensidad del dolor al inicio y la disminución del efecto analgésico en los puntos de tiempo eran 1,7 y 2,3 para el inicio, 4,1 y 4,7 para la disminución del efecto después de administración i.v. y nasal, respectivamente.

10 Medicación de rescate

A continuación se resume la cantidad de medicación analgésica de rescate, es decir 600 mg de ibuprofeno y cualquier otro analgésico.

Durante las primeras 4 horas después de cirugía, se tomó ibuprofeno en todos los casos menos uno. La dosis media era 1,1 comprimidos de ibuprofeno. Los pacientes recibieron un total de 10 comprimidos de ibuprofeno para el tratamiento analgésico complementario durante la semana después de la extracción dental. La ingestión media fue de 8,2 comprimidos. También se tomaron otros analgésicos. El paracetamol fue el analgésico tomado con más frecuencia.

El número de comprimidos de ibuprofeno tomados por dosis y vía durante la semana después de cirugía fue de 1,8 comprimidos menos después de administración nasal (ingestión media) que después de la i.v. (dosis agrupadas) ( $p<0,005$ ).

*Tiempo para la medicación de rescate*

La mediana del tiempo para la medicación de rescate era 63 min para la administración i.v. y 68 min para la nasal ( $p=0,87$ ). Para la vía nasal, la dosis-respuesta casi era significativa en ambas poblaciones ( $p=0,081$  y 0,051, respectivamente).

25 Impresión general

Las puntuaciones para la impresión general aumentaron con la dosis, es decir, la satisfacción con el tratamiento del ensayo era más pronunciada con las dosis más altas. Las puntuaciones tendían a ser más altas para la administración i.v. que para la nasal.

Conclusiones para la eficacia

30 Variables farmacocinéticas

La presentación de las variables farmacocinéticas se basa en la población de investigación. Se encontraron relaciones lineales de dosis-AUC para ambas vías de administración. Cuando se compararon las administraciones nasal e i.v., las diferencias de  $AUC_{0-3}$  y  $AUC_{0-\infty}$  no fueron significativas. Por lo tanto, se interpretó que la biodisponibilidad de la formulación nasal era 100%.

35 Se encontró una relación lineal entre la dosis y  $C_{m\text{ax}}$  para ambas vías de administración. Con las cuatro dosis agrupadas, la concentración máxima de fentanilo nasal frente a i.v. era 71%, mientras que el  $T_{\text{máx}}$  era 12,8 min para la administración nasal y 6,0 min para la i.v.

Variables farmacodinámicas

40 La presentación de las variables farmacodinámicas se basa en la población PP. Como se refleja en la SDID, no se encontraron diferencias significativas en la analgesia entre las vías de administración para ninguna de las poblaciones o entre las dosis.

45 La mediana del tiempo de inicio de efecto importante era 1 min para la administración i.v. y 7 min para la nasal con las cuatro dosis agrupadas. No se encontraron relaciones de dosis-respuesta. Para la población de investigación la mediana del tiempo de inicio era 2 min para la administración i.v. y 7 min para la administración nasal. Como se ve la formulación i.v. dio como resultado un inicio más rápido de la reducción del dolor. Esta diferencia no se reflejaba en los perfiles de intensidad del dolor puesto que el dolor se registraba sólo a los 15 y 30 min después de la administración.

50 La mediana de la duración del efecto era 49 min para la administración i.v. y 56 min para la administración nasal. Para la población de investigación, la relación dosis-respuesta era significativa con una mediana de la duración de 47 min para 75  $\mu$ g y 89 min para 200  $\mu$ g.

Esta mediana del tiempo para la medicación de rescate que era de 63 min para la administración i.v. y 68 min para la nasal apoya la impresión de que el efecto analgésico es comparable para las dos vías de administración.

Las puntuaciones para la impresión general aumentaron con la dosis, es decir, la satisfacción con el tratamiento del ensayo era más pronunciada con las dosis más altas. Las puntuaciones tendían a ser más altas para la administración i.v. que para la nasal.

#### 5 **EJEMPLO 7**

##### *Sucesos adversos*

En este ensayo no se registraron sucesos adversos graves.

El porcentaje de pacientes que describió sucesos adversos parece que está distribuido de forma bastante homogénea para las tres dosis más bajas, mientras que el número de sucesos era alto en el grupo de la dosis de 200 µg. El vértigo fue el suceso descrito con más frecuencia, muchos de los cuales estaban relacionados con la administración intravenosa. Se registró depresión respiratoria 6 veces, 5 de las cuales estaban relacionadas con la administración intravenosa. Los sucesos adversos se codificaron de acuerdo con el Adverse Reaction Dictionary de la OMS, versión de 1999.

10 15 Los sucesos adversos en la administración intravenosa tales como el dolor o inflamación en el sitio de inyección, obviamente no se observan en la administración nasal. En la administración intravenosa de 150 µg, se observó depresión respiratoria 3 veces, mientras que con dicha dosis, no se observó depresión respiratoria en la administración intranasal.

##### Tolerancia. Nasal

20 25 La tolerancia nasal, es decir, dolor, picor o picazón de la nariz, dolor o picazón de la garganta, sequedad o taponamiento de la nariz, goteo de la nariz y alteración del sabor eran idénticos en la administración nasal e intravenosa.

##### Tolerancia. Efectos en el SNC. Sedación y náuseas

Los resultados para las dos variables de tolerancia del SNC, la sedación y náuseas, indicaban que se vio sedación después de todas salvo dos extracciones molares. Se registró empeoramiento de las náuseas en 3 pacientes que recibían fentanilo nasal y 6 pacientes que recibían fentanilo i.v. Las puntuaciones para las náuseas eran mayores en los grupos de dosis de 150 y 200 µg. Las conclusiones eran similares para los puntos de corte de tiempo de 60 y 240 min.

##### Tolerancia. Estado mental

30 35 Para las preguntas: ¿Se siente "colocado"? ¿Su voz es más baja de lo habitual? ¿Lo que le rodea es más placentero de lo habitual?, aproximadamente una cuarta parte de los pacientes contestaron Si. Parece no hubo diferencias entre las formulaciones. Hubo una tendencia a la relación dosis-respuesta para la sensación de estar colocado. Sólo algunos pacientes contestaron a la pregunta ¿se siente más como en un sueño que despierto?

No hubo muertes o sucesos adversos graves/significativos.

#### 35 **EJEMPLO 8**

##### *Saturación de oxígeno*

La saturación de oxígeno fue la única variable de laboratorio ensayada. Parece que no hubo diferencias entre las vías de administración salvo una tendencia hacia la menor saturación de oxígeno que duraba más con las dosis crecientes de fentanilo.

40 45 Los valores iniciales estaban en el intervalo de 94 a 100%. Sólo un paciente tenía 94% como valor inicial y este valor era el más bajo registrado para este paciente. Excluyendo este paciente, los valores iniciales estaban en el intervalo de 96 a 100%. El valor más bajo para pacientes individuales observado durante el periodo de 240 min varió entre 92 y 98%. Estos valores bajos sólo se vieron una vez en los respectivos pacientes que recibieron dosis de 150/200 µg i.v., 200 µg i.v. y 100/150/200 µg nasal, respectivamente. Los últimos valores de saturación de oxígeno a los 240 min variaban entre 96 y 100%.

##### *Saturación de oxígeno*

50 Parece que no hubo diferencias entre las vías de administración, salvo una tendencia hacia la saturación de oxígeno más baja que duraba más con dosis crecientes de fentanilo. Esto se corresponde bastante con lo que se esperaba. Se puede concluir que para este grupo de pacientes sanos, la saturación de oxígeno seguía siendo satisfactoria durante el periodo de tratamiento.

## Discusión

### *Modelo del ensayo, diseño y observancia de las BPC*

El modelo de dolor, eliminación de un tercer molar mandibular afectado, es un modelo estandarizado para investigar la potencia analgésica de opiáceos y otros analgésicos. El modelo está bien documentado. Tiene el beneficio de que es adecuado para usar en ambos lados de la mandíbula inferior permitiendo un diseño de grupos cruzados y minimizando de esta forma la varianza de las respuestas farmacocinética y farmacodinámica. El diseño usado de una sola dosis refleja la naturaleza de investigación terapéutica de este ensayo. Se usó la administración aleatorizada y doblemente ciega del tratamiento de ensayo para evitar el error sistemático. Por razones éticas no se incluyó un grupo de placebo. Se eligió el fentanilo i.v. para comparar puesto que se iba a comparar la biodisponibilidad de las formulaciones de fentanilo.

El uso de una clínica universitaria especializada en llevar a cabo este modelo tiene la ventaja adicional de que se usó para atender, informar y tratar a los pacientes de una forma uniforme. El personal tiene una gran experiencia en la recogida de datos y en los requisitos de las BPC de la ICH por un número sustancial de ensayos con este modelo.

### *Discusión de los datos obtenidos*

Debe hacerse el seguimiento del uso de fentanilo para la valoración clínica. El uso de las concentraciones en plasma de fentanilo puede ser clínicamente útil; sin embargo, los niveles en plasma no reflejan la sensibilidad del paciente al fentanilo y por lo tanto no debe usarse como el único determinante de la eficacia o toxicidad.

### *Niveles de concentración de fentanilo*

En los pacientes que no habían tomado antes opiáceos se ha obtenido una analgesia en el intervalo de 0,2 a 1,2 ng/ml (16), confirmando que este estudio alcanza las concentraciones analgésicas terapéuticas de fentanilo en plasma.

La  $C_{máx-nasal}$  en la población de investigación aumentó de 0,7 ng/ml para 75 µg a 1,7 ng/ml para 200 µg de fentanilo. Los resultados correspondientes para la formulación i.v. eran 0,9 y 2,6 ng/ml. Se encontraron relaciones lineales de dosis-concentración para la administración i.v. en ambas poblaciones y para la administración nasal en la población de investigación. La  $C_{máx-nasal}$  más pequeña puede indicar un perfil de efectos secundarios más favorable para el fentanilo administrado por vía nasal con respecto a los efectos secundarios relacionados con la concentración en plasma.

El  $T_{máx}$  medio en la población de investigación era 12,8 min para la administración nasal y 6,0 min para la i.v. Los valores correspondientes para la población PP eran 13,0 y 5,8 min. En la bibliografía se describe que el tiempo para las concentraciones máximas después de un tiempo de consumo estandarizado de 15 min para dosis de 200, 400, 800 y 1600 microgramos de fentanilo transmucosa oral producían concentraciones máximas después de 20 a 40 minutos (16). Además, cuando se dieron 3 dosis de citrato de fentanilo transmucosa oral de 800 microgramos separadas 6 horas a 12 voluntarios sanos, la mediana de los tiempos para la concentración máxima era 24, 22 y 23,5 minutos para las respectivas dosis. Por lo tanto el  $T_{máx-nasal}$  se considera satisfactorio con respecto a los tratamientos de fentanilo alternativos comparables. El fentanilo administrado por vía nasal en este ensayo alcanzó el nivel de fármaco terapéutico reconocido y demostró un tiempo más corto para la concentración máxima que Actiq.

### *Biodisponibilidad*

Cuando se comparan las vías de administración, las diferencias entre  $AUC_{0-3-nasal}$  y  $AUC_{0-3-i.v.}$  y respectivamente  $AUC_{0-\infty-nasal}$  y  $AUC_{0-\infty-i.v.}$  no son significativas. Por lo tanto, se interpreta que la biodisponibilidad de la formulación nasal es 100%. Se ha dado cierta importancia al efecto del periodo. No se ha podido elucidar la diferencia aparente entre períodos respecto a la administración de fentanilo o de otro.

En las publicaciones se ha demostrado que la biodisponibilidad de otras formulaciones nasales en diferentes sistemas de suministro era alrededor de 70%. Un dispositivo distinto que suministra gotas de tamaño diferente de una forma quizás menos precisa, puede explicar la biodisponibilidad muy baja con respecto a la obtenida en este estudio. Además, otros estudios administran dosis varias veces introduciendo la posibilidad de pérdida en cada dosis. Otro aspecto es la capacidad del fentanilo para adherirse a algunas superficies. No está claro si se tiene en cuenta este hecho en las publicaciones estudiadas.

Se ha descrito que las formulaciones transmucosa orales tienen una biodisponibilidad de 50% (16).

### *Inicio del efecto*

Cuando se obtiene la analgesia es importante un efecto de inicio rápido. La mediana del tiempo de inicio en el presente ensayo era 1 min después de administración i.v. y 7 min después de administración nasal. En las situaciones de la vida real se tarda un tiempo antes de que una enfermera o médico pueda preparar y administrar una inyección i.v., mientras que la administración nasal la pueden manejar los propios pacientes inmediatamente después de que se reconozca la necesidad de analgesia. Por lo tanto, bien se puede obtener el alivio del dolor más

rápido después de la autoadministración nasal de fentanilo.

En el presente ensayo, el fentanilo se dio a pacientes "sanos". Sin embargo, se cree que las variables PK y analgésicas serán similares en otros pacientes, p. ej. de cáncer. El inicio del efecto después de la administración nasal era al menos tan bueno como los resultados encontrados después de administración i.m. (7-8 min (16)) y transmucosa p.o. (dentro de los 15 min, (16)).

#### 5 *Duración del efecto*

Se encontró que la duración del efecto analgésico era 49 min después de la administración i.v. y 56 min después de la nasal. La duración de la analgesia después de una sola dosis i.v. (hasta 100 µg) se ha encontrado que era 30-60 min (16). Después de administración i.m. la duración puede ser 1-2 horas (16).

10 Una publicación reciente elucidaba el dolor irruptivo (DI) en pacientes de centros de cuidados paliativos en los que el 72% de los episodios de DI duraban menos de 30 min (16). En estos pacientes los comprimidos de morfina con una duración de varias horas pueden producir efectos secundarios, p. ej., náuseas e incapacidad mental, durante un periodo de tiempo mucho más largo de lo que se necesitaba para el alivio del dolor obtenido con el comprimido. En estos pacientes el fentanilo por administración nasal puede dar el alivio del dolor requerido sin producir efectos secundarios prolongados. Recientemente se ha demostrado (15) el efecto del fentanilo nasal en el DI en los pacientes de cáncer.

20 La variedad de enfermedades y afecciones que producen dolor agudo no permite una sencilla hipótesis de duración óptima de la analgesia. Sin embargo, existen muchas afecciones clínicas en las que puede ser valioso el alivio del dolor eficaz autoadministrado obtenido rápidamente, como con el fentanilo nasal. El fentanilo nasal se puede dar solo o como complemento de la terapia del dolor. Son ejemplos el dolor en relación con la movilización postoperatoria, procedimientos de corta duración como cambio de apósito, angina de pecho, piedras en la vesícula y traumatismo. Para los episodios que requieren un alivio del dolor durante un periodo más largo que el suministrado por una sola dosis de fentanilo, se puede repetir la administración nasal.

25 Se han presentado las propiedades analgésicas de las dos formulaciones como la intensidad del dolor, diferencia de intensidad del dolor y suma de la diferencia de intensidad del dolor. Los resultados indicaban que la analgesia total obtenida con las dos formulaciones no difería.

30 Las puntuaciones para la impresión general aumentaban con la dosis, es decir, la satisfacción con el tratamiento del ensayo era más pronunciada con las dosis más altas. Las puntuaciones tendían a ser más altas para la administración i.v. que para la nasal. Las puntuaciones más altas para la i.v. pueden reflejar el hecho de que ambos medicamentos se reciben cuando se reciben las dosis.

#### 35 *Seguridad*

35 Las conclusiones sobre seguridad basadas en la exposición a una sola dosis sólo tienen un valor limitado porque no se dan concentraciones en plasma estacionarias ni la posible acumulación de fármaco. Por lo tanto, aquí no se investigó el perfil entero de sucesos adversos del fentanilo. En futuros ensayos se prestará una atención especial al riesgo de depresión respiratoria puesto que puede darse la hipovenitilación a lo largo del intervalo terapéutico del fentanilo. Sin embargo, el riesgo aumenta con los niveles en plasma superiores a 2 ng/ml en los pacientes no tolerantes a los opiáceos, en especial en pacientes con una afección pulmonar subyacente o que reciben otros fármacos que producen depresión respiratoria (16). Se ha desarrollado depresión respiratoria importante con concentraciones de fentanilo en plasma de 1-3 ng/ml, mientras que los efectos respiratorios eran insignificantes por debajo de 0,7 ng/ml. No hay una relación predecible entre las concentraciones de fentanilo en plasma y  $P_{CO_2}$  (16). En los pacientes que no habían tomado anteriormente opiáceos, se produjo un aumento de los efectos en el SNC con niveles de fentanilo en plasma por encima de 3 ng/ml (16).

40 Sin embargo, el perfil de sucesos adversos del fentanilo estaba de acuerdo con los sucesos adversos esperados para este compuesto.

#### 45 *Beneficios de la administración nasal*

45 La administración nasal del fentanilo ofrece una variedad de beneficios. Es ideal para pacientes con náuseas o vómitos, estreñimiento o absorción gastrointestinal deteriorada. La facilidad de administración facilitará la observancia en pacientes menos motivados como niños y pacientes discapacitados/mentalmente desorientados.

50 El fentanilo nasal pueden tomarlo los propios pacientes, lo que da la comodidad de la independencia del personal médico. El aspecto psicológico de ser independiente y de saber que se puede obtener analgesia rápidamente, pueden incluso reducir la necesidad de medicación. La administración nasal no es invasiva y por lo tanto puede minimizar el riesgo de infecciones. El fentanilo nasal también puede ser una alternativa barata en la analgesia controlada por el paciente.

### Indicaciones

Parece que las indicaciones principales para el fentanilo nasal son el DI en paciente de cáncer, terapia hospitalaria en dolor postoperatorio, episodios de dolor agudo benigno tales como angina de pecho, piedras en la vesícula, traumatismo y cambio de apósito. Los pacientes pediátricos también se pueden beneficiar de la facilidad de administración del fentanilo nasal. Para una amplia variedad de organizaciones que tratan con situaciones de emergencia/dolor agudo, p. ej. equipos militares, de flota, de líneas aéreas, de rescate y la gestión de deportes, puede ser interesante la eficacia, la rapidez de inicio y la facilidad de uso del fentanilo.

Los resultados farmacocinéticos se comparan bien con las características farmacocinéticas conocidas para el fentanilo. La biodisponibilidad del fentanilo nasal no difiere de la del fentanilo i.v.

Un inicio del efecto analgésico en unos minutos como se ve en este ensayo es un beneficio importante en el tratamiento del dolor. La duración limitada de la acción del fentanilo nasal de aproximadamente 1 hora también puede ser un beneficio en muchos marcos clínicos.

Las propiedades analgésicas de las dos formulaciones se presentaron como la intensidad del dolor, diferencia de intensidad del dolor y suma de diferencia de intensidad del dolor. Estos resultados indicaban que la analgesia total obtenida con las dos formulaciones no difería. Estas observaciones y los beneficios de la vía de administración nasal hacen del fentanilo una nueva forma más prometedora de tratamiento del dolor usado solo o como complemento de la terapia del dolor.

### Referencias

1. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects
2. MICROMEDEX Healthcare Series NEW Integrated Index™, Drugdex Drug Evaluation: Fentanyl, última actualización 06/98, versión de internet
3. Shannon CN, Baranowski AP. Use of opioids in non-cancer pain. *Br. J. Hosp. Med.*, 1997; 58:459-463
4. Schwagmeier R, Oelmann T, Dannappel T, Striebel HW. Patient acceptance of patient-controlled intranasal analgesia (PCINA). *Anaesthesia* 1996; 45: 231-234
5. Striebel HW, Koenigs D, Kramer J., Postoperative pain management by intranasal demand-adapted fentanyl titration. *Anesthesiology* 1992; 77: 281-285
6. Striebel HW, Kramer J, Luhmann I, Rohierse-Hohler I, Rieger A., Pharmakokinetische Studie zur intranasalen Gabe von Fentanilo. *Der Schmertz* 1993; 7:122-125
7. O'Neil G, Paech M, Wood F. Preliminary clinical use of a patient-controlled intranasal analgesia (PCINA) device. *Anaesth. Intensive Care* 1997; 25: 408-412
8. Personal communication from HØgskilde S. Safety and efficacy experience from fentanyl usage at 'Lægeambulancen'. April 2000
9. Taburet AM, Steimer JL, Doucet D, Singlas E. Le temps de présence moyen dans l'organisme. Un nouveau paramètre pharmacocinétique? *Therapie* 1986; 41: 1-10
10. Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. Statistical moments in pharmacokinetics. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1978; 6: 547-58
11. Meier J, Nuesch E, Schmidt R., Pharmacokinetic criteria for the evaluation of retard formulations. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1974; 7: 429-32
12. Striebel HW, y col. Intranasal fentanyl titration for postoperative pain management in an unselected population. *Anesthesia* 1993; 48: 753-7.
13. Striebel HW, y col. Patient-controlled intranasal analgesia: a method for noninvasive postoperative pain management. *Anesth. Analg.* 1996; 83: 548-51. 6228/a5/80-g.
14. Zeppetella G., An assessment of the safety, efficacy, and acceptability of intranasal fentanyl citrate in the management of cancer related breakthrough pain: a pilot study. *J. Pain Symptom Manage* 2000; 20(4):253-258
15. Zeppetella G., Nebulized and intranasal fentanyl in the management of cancer related breakthrough pain. *Palliat. Med.* 2000; 14(1):57-58

16. MicroMedex Healthcare Services 2001; Volume 108

17. Özbek, Hayri, y col: "Comparison of the Effects of Intranasal and Intravenous Fentanyl Administration on Postoperative Pain Relief" *Turk. Anest. Rean. Cem. Mecmuast* 25:467-470, 1997

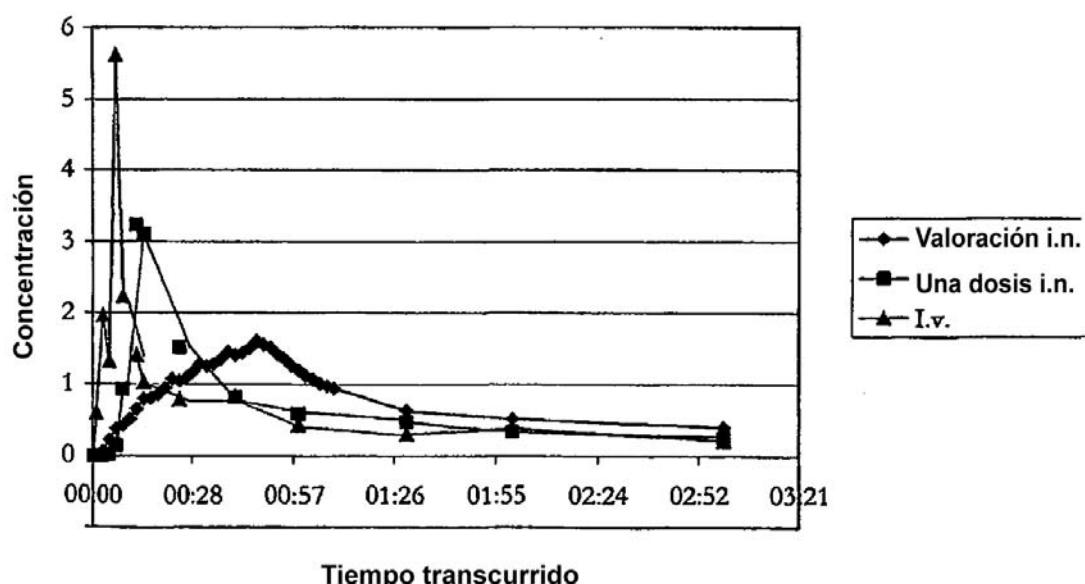
5 18. Finkel, Julia C, y col: "The effect of Intranasal Fentanyl on the Emergence Characteristics after sevoflurane Anesthesia in Children Undergoing Surgery for Bilateral Myringotomy Tube Placement", *Anesth Analg.*, 92, 1164-1168, 2001

## REIVINDICACIONES

1. Un pulverizador nasal para suministrar una composición farmacéutica que comprende una solución de citrato de fentanilo en un disolvente adecuado que comprende 95-100% de agua en un intervalo de concentraciones equivalente a 0,5-20 mg/ml de fentanilo.
- 5 2. El pulverizador nasal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el intervalo de concentraciones es equivalente a 0,6-15 mg/ml de fentanilo.
3. El pulverizador nasal de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el intervalo de concentraciones es equivalente a 0,75-10 mg/ml de fentanilo.
- 10 4. El pulverizador nasal de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la concentración es equivalente a 0,75 mg/ml, 1 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 4 mg/ml, 8 mg/ml o 10 mg/ml de fentanilo.
5. El pulverizador nasal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el disolvente es solución salina isotónica.
- 15 6. El pulverizador nasal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el disolvente además comprende polietilenglicol.
7. Uso de citrato de fentanilo para preparar un medicamento para el tratamiento, alivio o disminución del dolor en un mamífero, en el que dicho medicamento comprende una solución de citrato de fentanilo en un disolvente adecuado que comprende 95-100% de agua en un intervalo de concentraciones equivalente a 0,5-20 mg/ml de fentanilo, y que se va a administrar por vía intranasal mediante un pulverizador nasal, en una cantidad equivalente a 70 a 500 µg de fentanilo en una administración.
- 20 8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que se administra una cantidad equivalente a 75 a 300 µg de fentanilo.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que se administra una cantidad equivalente a 70 µg, 80 µg, 90 µg, 100 µg, 125 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg o 500 µg de fentanilo.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que se administra una cantidad equivalente a 75 µg de fentanilo.
- 25 11. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que se administra una cantidad equivalente a 100 µg de fentanilo.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que se administra una cantidad equivalente a 150 µg de fentanilo.
- 30 13. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que se administra una cantidad equivalente a 200 µg de fentanilo.
14. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que se administra una cantidad equivalente a 400 µg de fentanilo.
15. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, en el que la concentración es equivalente a 0,75 mg/ml, 1 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 4 mg/ml, 8 mg/ml o 10 mg/ml de fentanilo.
- 35 16. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, para el tratamiento, alivio o disminución del dolor agudo.
17. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, para el tratamiento, alivio o disminución del dolor irruptivo.
- 40 18. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 17, en el que el individuo además recibe un analgésico.
19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el analgésico es el fentanilo o sales del mismo.
20. Uso de citrato de fentanilo para preparar un medicamento para el tratamiento, alivio o disminución del dolor en un mamífero, en el que dicho medicamento comprende una solución de citrato de fentanilo en un disolvente adecuado que comprende 95-100% de agua en un intervalo de concentración equivalente a 0,5-20 mg/ml de fentanilo, y se proporciona para la administración intranasal mediante un pulverizador nasal, de una cantidad equivalente a 70 a 500 µg de fentanilo en una administración.

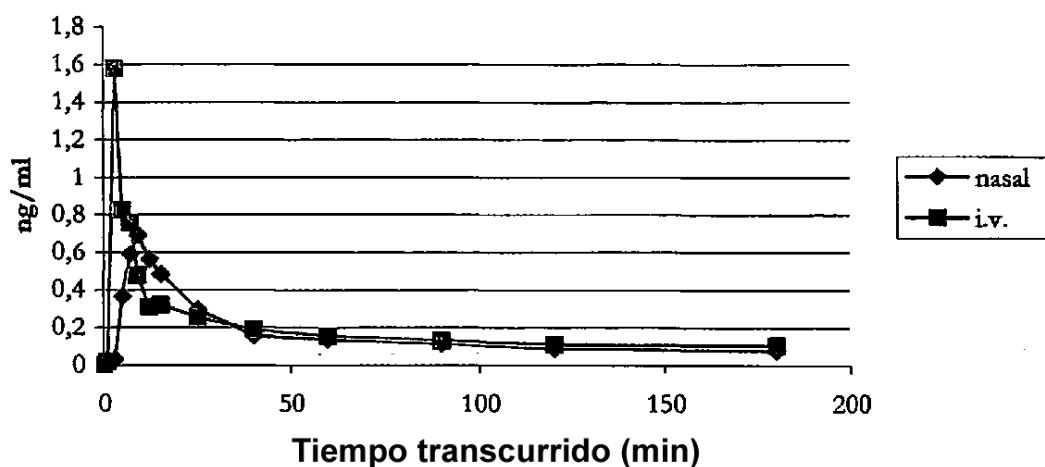
## Figura 1

Perfil del plasma i.v., una dosis i.n. y valoración i.n.



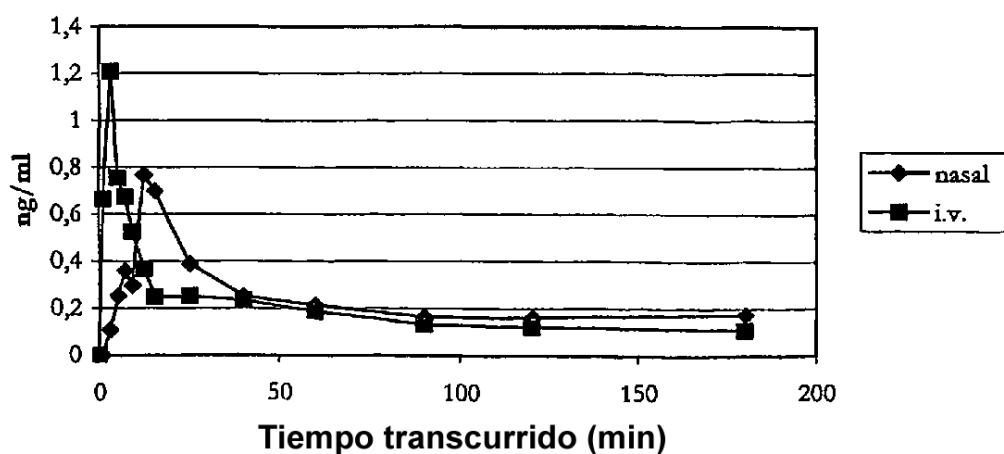
## Figura 1A

Sujeto nº 1. Perfil de fentanilo 75 µg



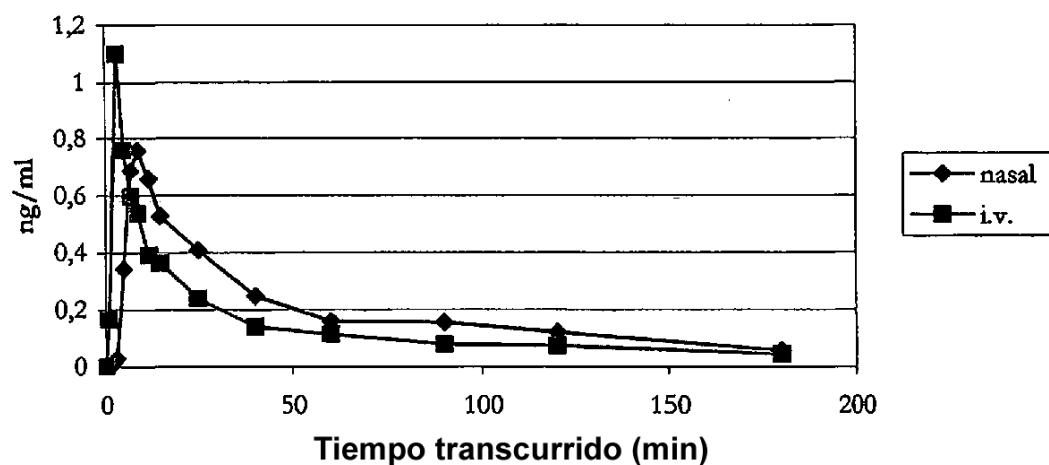
## Figura 1B

Sujeto nº 2. Perfil de fentanilo 75 µg



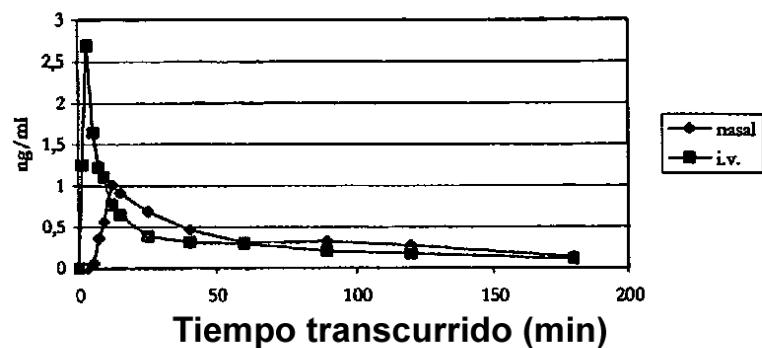
## Figura 1C

Sujeto nº 3. Perfil de fentanilo 75 µg



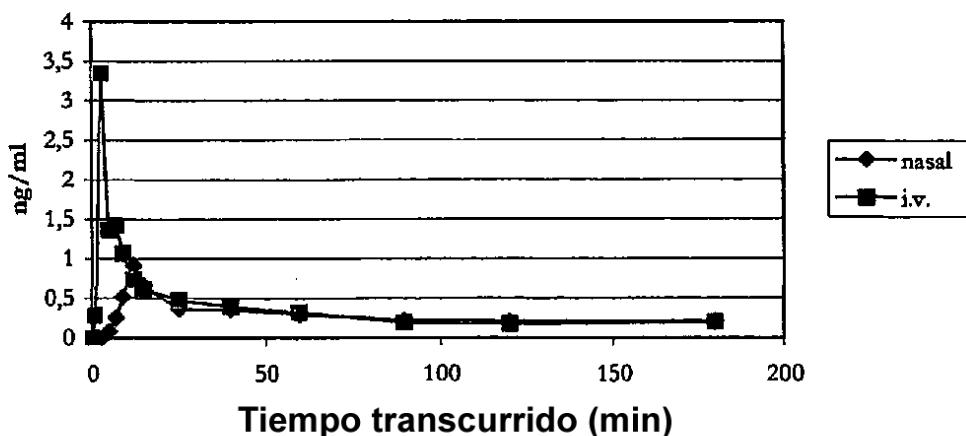
## Figura 2A

Sujeto nº 4. Perfil de fentanilo 100 µg



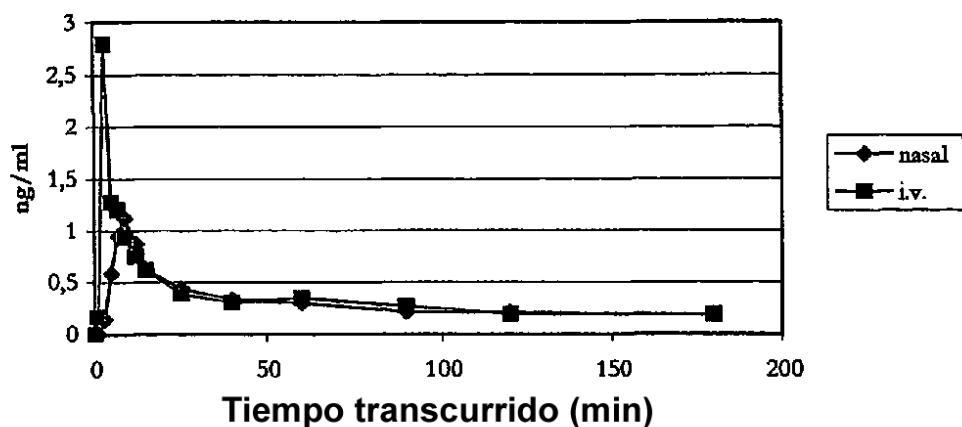
## Figura 2B

Sujeto nº 5. Perfil de fentanilo 100 µg



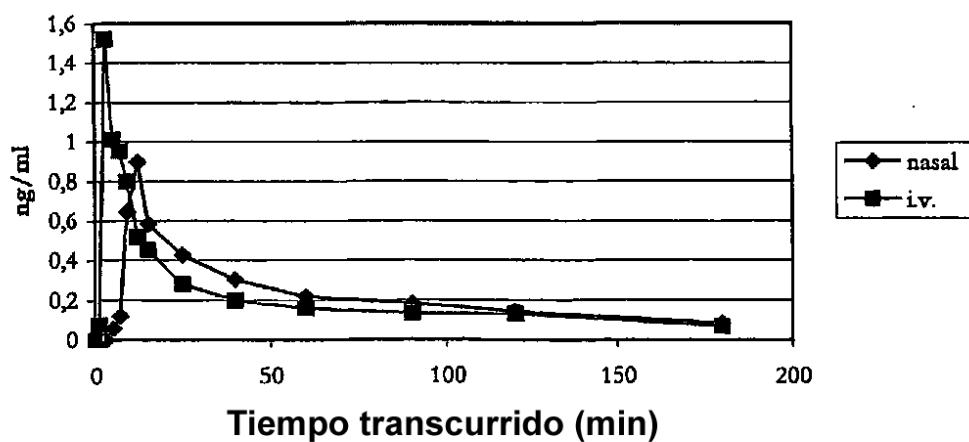
## Figura 2C

Sujeto nº 6. Perfil de fentanilo 100  $\mu$ g



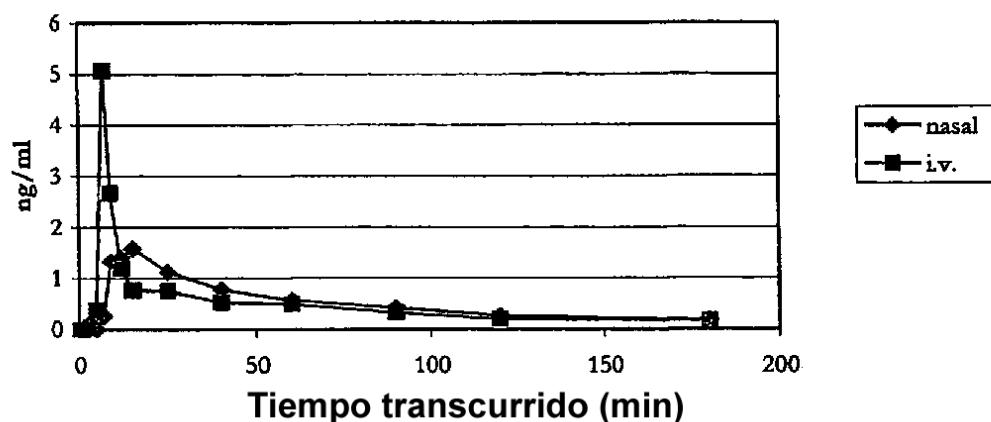
## Figura 2D

Sujeto nº 7. Perfil de fentanilo 100  $\mu$ g



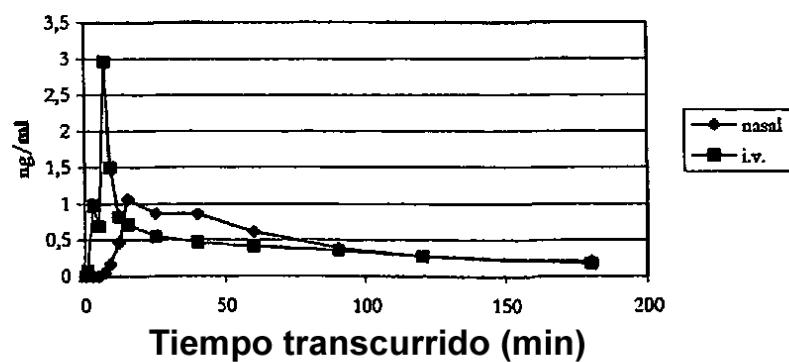
## Figura 3A

Sujeto nº 8. Perfil de fentanilo 150  $\mu$ g



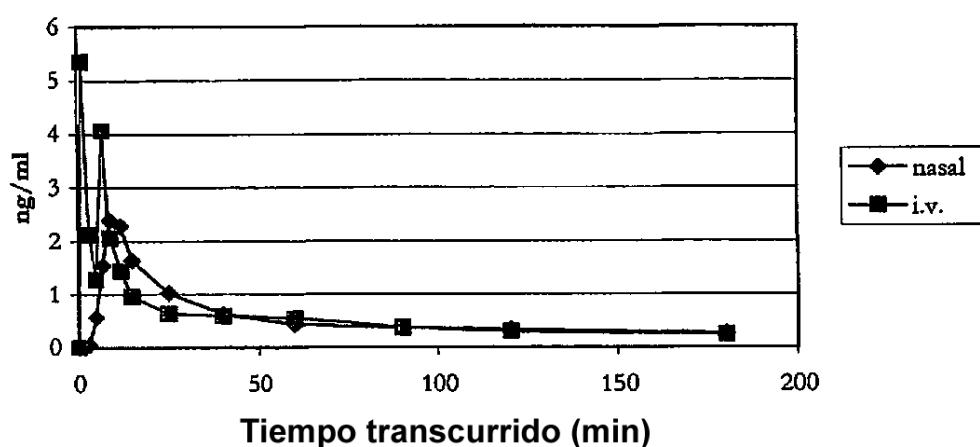
## Figura 3B

Sujeto nº 9. Perfil de fentanilo 150  $\mu$ g



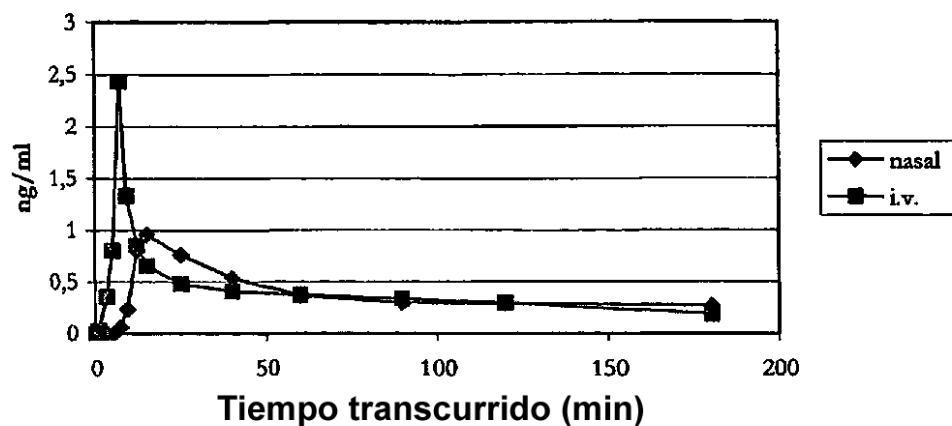
## Figura 3C

Sujeto nº 10. Perfil de fentanilo 150  $\mu$ g



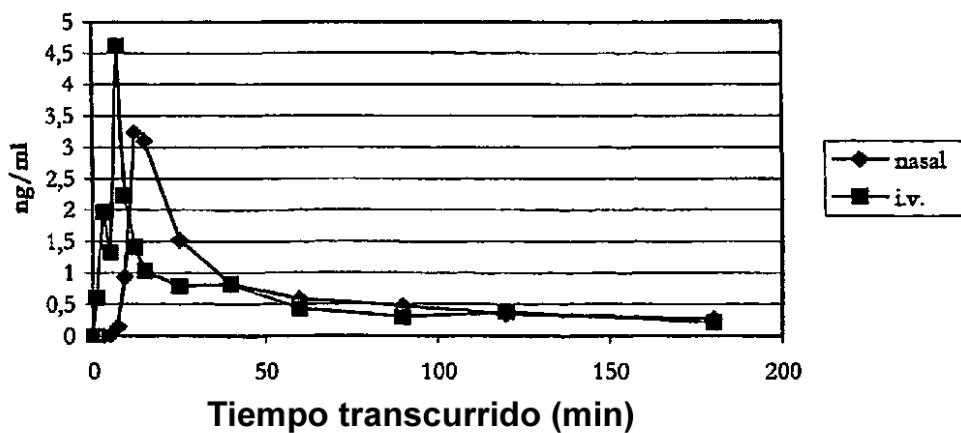
## Figura 4A

Sujeto n° 11. Perfil de fentanilo 200 µg



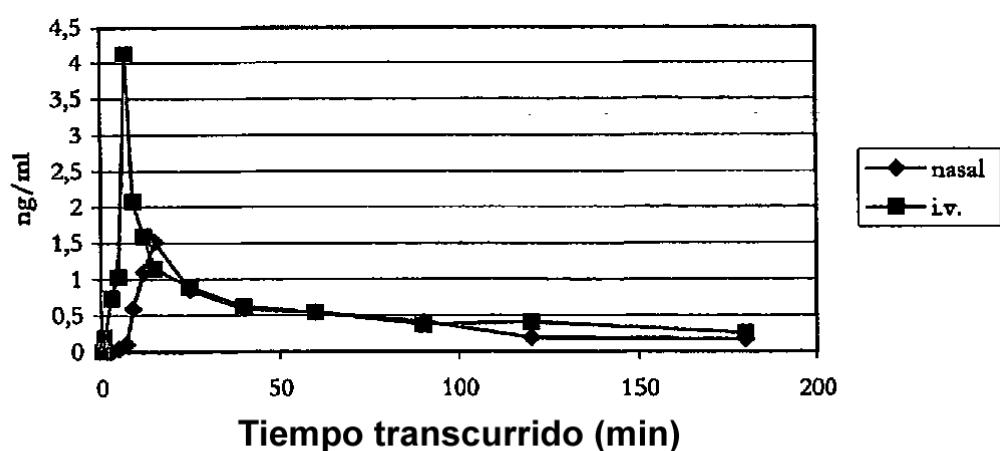
## Figura 4B

Sujeto n° 12. Perfil de fentanilo 200 µg



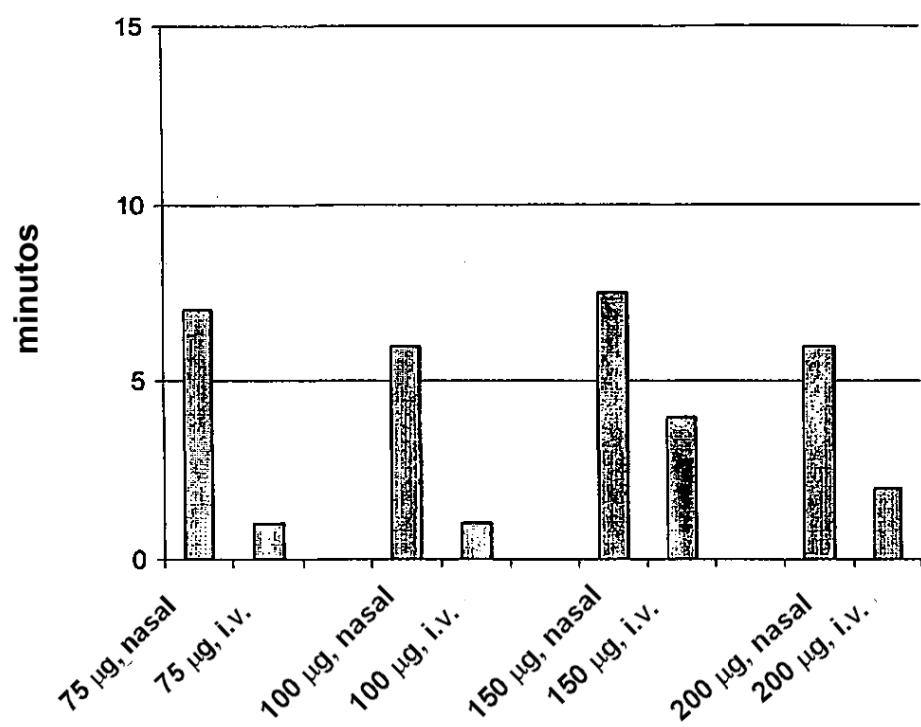
## Figura 4C

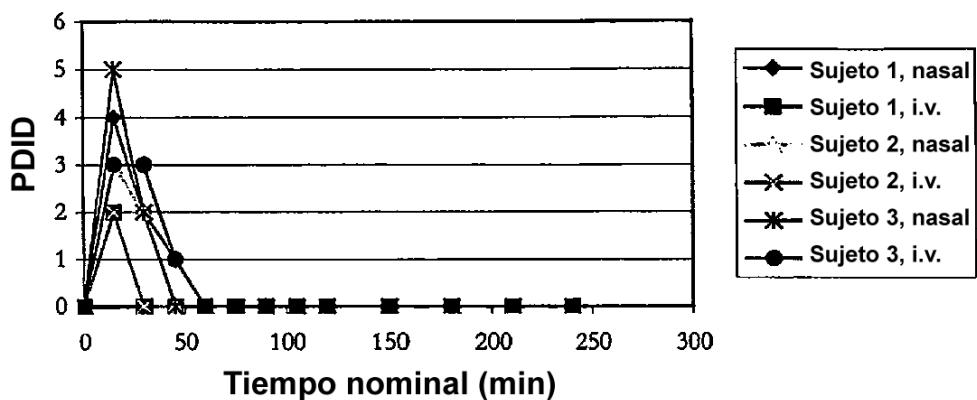
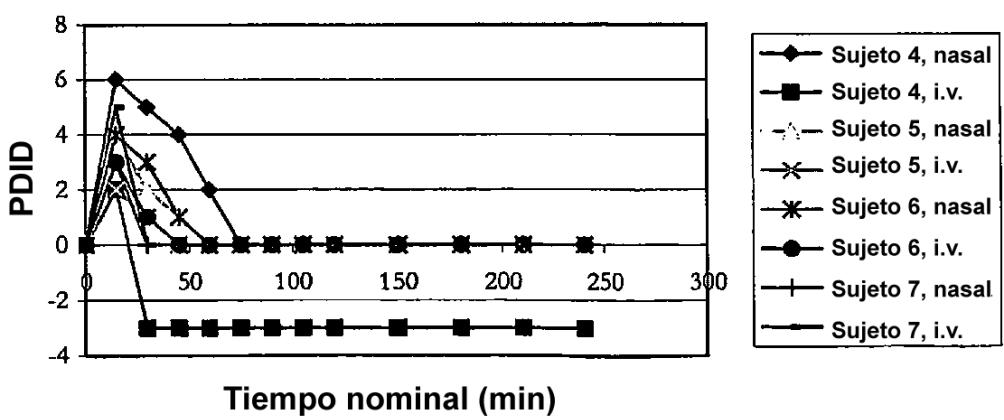
**Sujeto nº 13. Perfil de fentanilo 200 µg**

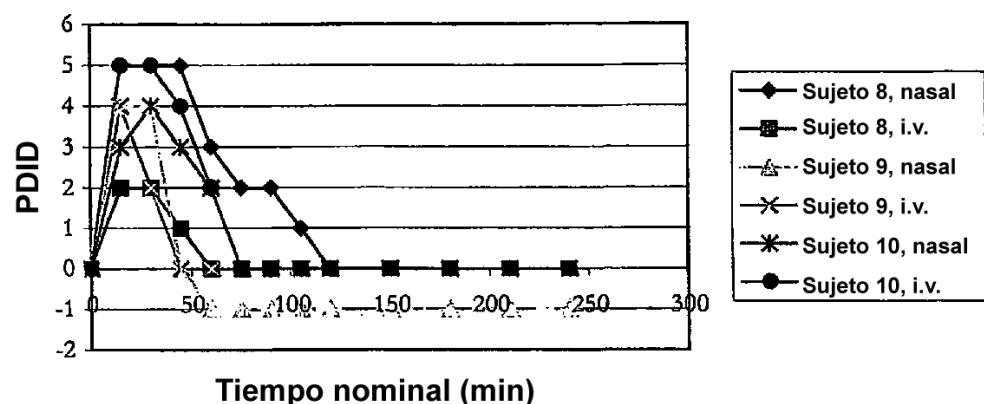
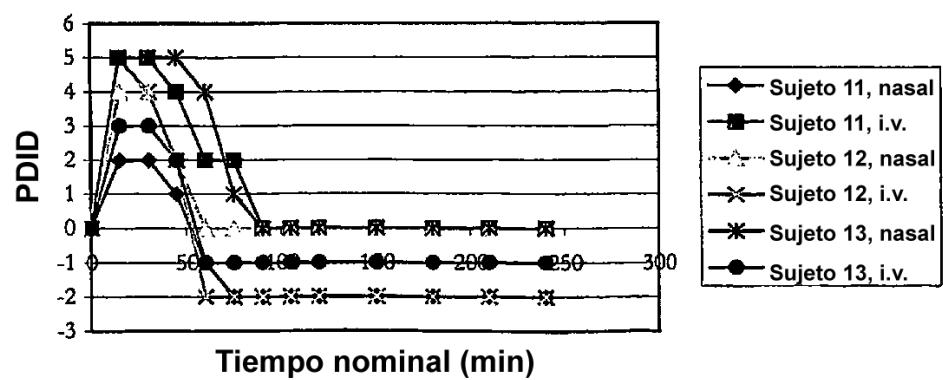


## Figura 5

**Inicio del efecto (mediana, intervalo)**



**Figura 6A****Perfil de DID, 75 µg de fentanilo****Figura 6B****Perfil de DID, 100 µg de fentanilo**

**Figura 6C****Perfil de DID, 150 µg de fentanilo****Figura 6D****Perfil de DID, 200 µg de fentanilo**

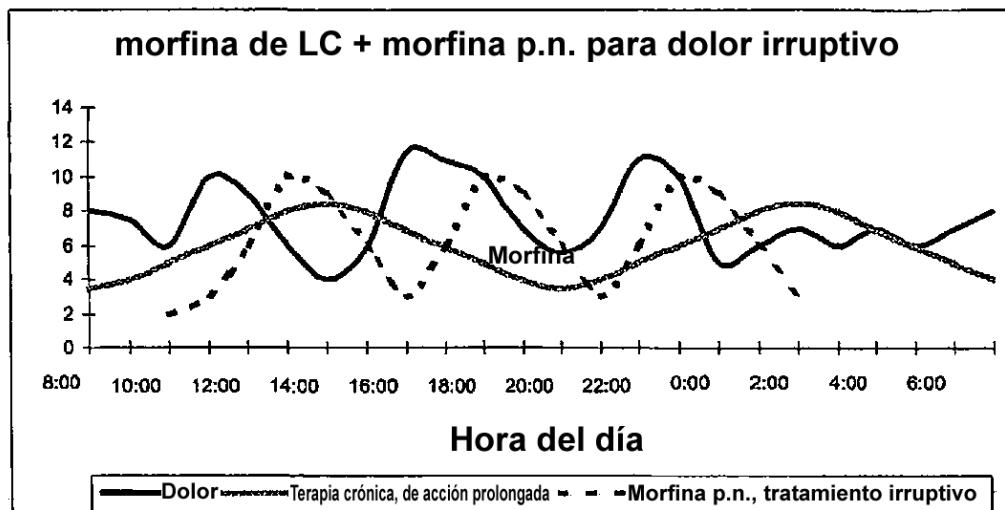
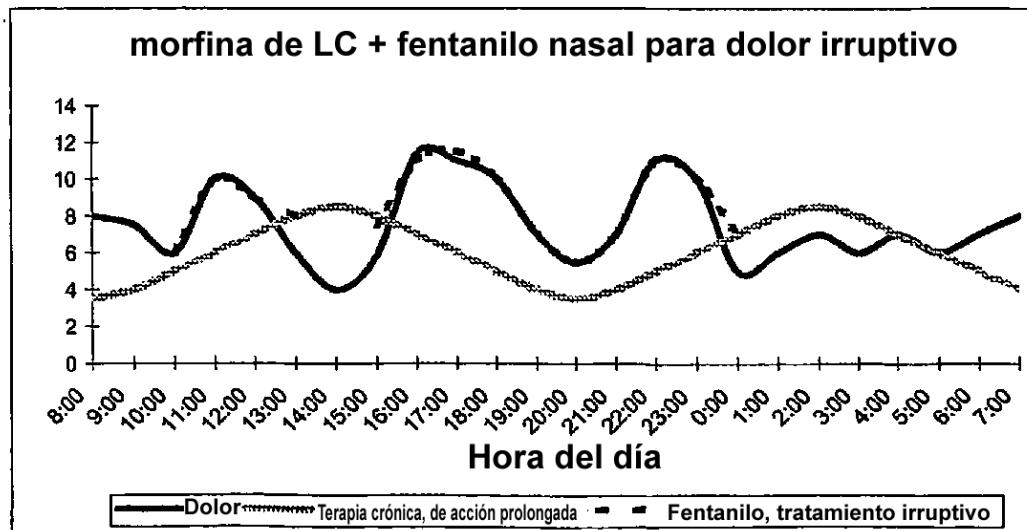
**Figura 7****Figura 8**

Tabla 1

Sujeto nº	75 µg de Fentanilo					
	1		2		3	
	Concentración (ng/ml)		Concentración (ng/ml)		Concentración (ng/ml)	
Tiempo nominal (min)	Nasal	i.v.	Nasal	i.v.	Nasal	i.v.
0	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02
1	< 0,02	0,0223	< 0,02	0,665	< 0,02	0,165
3	0,0322	1,58	0,107	1,21	0,0290	1,10
5	0,366	0,826	0,253	0,756	0,343	0,758
7	0,592	0,756	0,359	0,673	0,686	0,596
9	0,692	0,479	0,297	0,527	0,758	0,537
12	0,564	0,311	0,767	0,368	0,658	0,392
15	0,483	0,321	0,699	0,248	0,528	0,364
25	0,298	0,255	0,388	0,251	0,408	0,238
40	0,157	0,189	0,251	0,234	0,247	0,140
60	0,136	0,154	0,215	0,187	0,158	0,113
90	0,113	0,131	0,165	0,132	0,154	0,0781
120	0,0882	0,111	0,162	0,122	0,120	0,0728
180	0,0796	0,106	0,174	0,109	0,0564	0,0436

Tabla 2

100 µg de Fentanilo							
4		5		6		7	
Concentración (ng/ml)		Concentración (ng/ml)		Concentración (ng/ml)		Concentración (ng/ml)	
Nasal	i.v.	Nasal	i.v.	Nasal	i.v.	Nasal	i.v.
< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02
< 0,02	1,25	< 0,02	0,284	< 0,02	0,162	< 0,02	0,0753
< 0,02	2,69	< 0,02	3,35	0,138	2,79	< 0,02	1,52
0,0566	1,64	0,0838	1,36	0,588	1,27	0,0566	1,01
0,361	1,22	0,255	1,42	0,948	1,20	0,120	0,952
0,565	1,10	0,520	1,07	1,12	0,938	0,643	0,798
1,01	0,776	0,912	0,735	0,872	0,755	0,897	0,519
0,914	0,649	0,661	0,609	0,622	0,618	0,584	0,453
0,689	0,385	0,365	0,479	0,437	0,390	0,428	0,281
0,462	0,312	0,358	0,389	0,336	0,308	0,303	0,200
0,308	0,297	0,297	0,321	0,300	0,346	0,218	0,161
0,326	0,205	0,217	0,189	0,214	0,268	0,183	0,133
0,273	0,176	0,208	0,173	0,206	0,191	0,142	0,133
0,132	0,112	0,208	0,197	0,185	0,186	0,0836	0,0698

Tabla 3

Sujeto nº		150 µg Fentanilo					
		8		9		10	
Tiempo nominal (min)	Nasal	Concentración (ng/ml)		Concentración (ng/ml)		Concentración (ng/ml)	
		i.v.	Nasal	i.v.	Nasal	i.v.	i.v.
0	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02
1	< 0,02	< 0,02	< 0,02	0,0822	< 0,02	5,35	0,186
3	0,119	0,0422	< 0,02	0,976	0,0522	2,12	0,738
5	NS	0,370	< 0,02	0,688	0,566	1,28	1,03
7	0,261	5,07	0,0587	2,96	1,54	4,07	4,13
9	1,33	2,67	0,175	1,50	2,39	2,06	2,08
12	1,41	1,19	0,464	0,823	2,28	1,44	1,59
15	1,58	0,771	1,06	0,714	1,64	0,964	1,14
25	1,12	0,751	0,866	0,547	1,03	0,640	0,893
40	0,78	0,530	0,857	0,464	0,627	0,597	0,626
60	0,559	0,489	0,610	0,407	0,44	0,548	0,538
90	0,418	0,325	0,383	0,359	0,373	0,380	0,371
120	0,267	0,211	0,278	0,278	0,333	0,303	0,407
180	0,182	0,170	0,202	0,177	0,264	0,242	0,257

Tabla 4

200 µg Fentanilo				
11	12		13	
Concentración (ng/ml)	Concentración (ng/ml)		Concentración (ng/ml)	
Nasal	i.v.	Nasal	i.v.	Nasal
< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02
< 0,02	0,0291	< 0,02	0,602	< 0,02
< 0,02	0,352	< 0,02	1,96	< 0,02
< 0,02	0,802	0,0220	1,32	0,0399
0,0622	2,43	0,148	4,62	0,101
0,233	1,33	0,930	2,23	0,595
0,802	0,853	3,23	1,41	1,10
0,961	0,657	3,10	1,03	1,52
0,761	0,479	1,52	0,788	0,854
0,535	0,409	0,819	0,828	0,588
0,367	0,374	0,590	0,432	0,542
0,302	0,334	0,478	0,302	0,409
0,292	0,297	0,343	0,381	0,193
0,269	0,188	0,263	0,215	0,167

Tabla 5

Sujeto nº	75 µg Fentanilo											
	1				2				3			
Tiempo nominal (min)	Nasal		i.v.		Nasal		i.v.		Nasal		i.v.	
	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID
0	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
15	1	4	0	2	5	3	2	2	1	5	0	3
30	3	2	0	0	6	2	4	0	4	2	0	3
45	4	1	2	0	8	0	4	0	6	0	2	1
60	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
75	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
90	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
105	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
120	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
150	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
180	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
210	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
240	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0

Tabla 6

100 µg Fentanilo															
4				5				6				7			
Nasal		i.v.		Nasal		i.v.		Nasal		i.v.		Nasal		i.v.	
PI	PDID	PI	PDID	PI	PDID	PI	PDID	PI	PDID	PI	PDID	PI	PDID	PI	PDID
7	0	3	0	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
1	6	1	2	1	4	1	2	1	4	1	3	0	3	1	5
2	5	6	-3	3	2	2	1	2	3	3	1	3	0	6	0
3	4	6	-3	4	1	3	0	4	1	4	0	3	0	6	0
5	2	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0

Tabla 7

Sujeto nº	150 µg Fentanilo											
	8				9				10			
Tiempo nominal (min)	Nasal		i.v.		Nasal		i.v.		Nasal		i.v.	
	PI	PDID	PI	PDID	PI	PDID	PI	PDID	PI	PDID	PI	PDID
0	5	0	2	0	5	0	4	0	4	0	5	0
15	0	5	0	2	1	4	0	4	1	3	0	5
30	0	5	0	2	1	4	2	2	0	4	0	5
45	0	5	1	1	5	0	4	0	1	3	1	4
60	2	3	2	0	6	-1	4	0	2	2	3	2
75	3	2	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
90	3	2	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
105	4	1	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
120	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
150	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
180	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
210	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
240	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0

Tabla 8

200 µg Fentanilo											
11				12				13			
Nasal		i.v.		Nasal		i.v.		Nasal		i.v.	
PI	PDID	PI	PDID	PI	PDID	PI	PDID	PI	PDID	PI	PDID
2	0	6	0	5	0	6	0	5	0	3	0
0	2	1	5	1	4	1	5	0	5	0	3
0	2	1	5	1	4	2	4	0	5	0	3
1	1	2	4	3	2	4	2	0	5	1	2
3	-1	4	2	5	0	8	-2	1	4	4	-1
4	-2	4	2	5	0	8	-2	4	1	4	-1
4	-2	6	0	5	0	8	-2	5	0	4	-1
4	-2	6	0	5	0	8	-2	5	0	4	-1
4	-2	6	0	5	0	8	-2	5	0	4	-1
4	-2	6	0	5	0	8	-2	5	0	4	-1
4	-2	6	0	5	0	8	-2	5	0	4	-1
4	-2	6	0	5	0	8	-2	5	0	4	-1