



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 325 834**

⑮ Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/4748 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **04715861 .3**

⑯ Fecha de presentación : **01.03.2004**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1603533**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **14.12.2005**

⑭ Título: **Sistema de administración de opioides.**

⑩ Prioridad: **28.02.2003 US 450333 P**

⑮ Titular/es: **YM Biosciences Inc.**
5045 Orbitor Drive, Bldg. 11, Suite 400
Mississauga, Ontario L4W 4Y4, CA

⑮ Fecha de publicación de la mención BOP: **21.09.2009**

⑯ Inventor/es: **Hung, Orlando, Ricardo;**
Shafer, Steven, Louis y
Pliura, Diana, Helen

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **21.09.2009**

⑯ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 325 834 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema de administración de opioides.

5 Esta invención se refiere a preparaciones farmacéuticas, más particularmente a analgésicos basados en opioides.

10 Los opioides están entre los fármacos más antiguos en existencia, y siguen siendo un apoyo principal del manejo del dolor. El opio, que es un opioide original, se deriva de “plantas de la amapola”. Los opiáceos son derivados naturales del opio, e incluyen morfina, metadona, y heroína. Los “opioides” son una clase más amplia de fármacos que incluye opio, opiáceos, y fármacos sintéticos con el mismo efecto farmacológico del opio. Los opioides sintéticos utilizados comúnmente incluyen meperidina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo.

15 Se cree que los opioides ejercen sus efectos a través del receptor mu en la médula espinal y el cerebro, y los tejidos periféricos. La unión en el receptor mu induce una amplia variedad de efectos farmacológicos, entre los que se incluyen efectos terapéuticos tales como por ejemplo, analgesia, efectos que se pueden observar como ya sea efectos secundarios o efectos terapéuticos, dependiendo del contexto, incluyendo sedación y movilidad disminuida del intestino, efectos secundarios tales como por ejemplo, náusea, vómito, retención urinaria, pruritis, depresión ventilatoria, adicción, y toxicidad tal como por ejemplo depresión ventilatoria severa, pérdida de la conciencia y muerte.

20 Los opioides difieren entre si de muchas formas, incluyendo su guía de administración, su composición fisicoquímica, su proporción de absorción de fármacos, su farmacocinética, y su farmacodinamia. Las vías no invasivas para el suministro de opioides incluyen la oral, rectal, transdérmica, transmucosal, y mediante inhalación. Las vías invasivas para el suministro de opioides incluyen intravenosa, intramuscular, epidural, espinal y mediante inyección en las articulaciones. Cuando se inyectan intravenosamente, algunos opioides entran rápidamente en el cerebro y la médula espinal y de esta forma tienen un inicio muy rápido del efecto del fármaco (por ejemplo, alfentanilo y remifentanilo), mientras que otros se absorben lentamente hacia el sitio de acción y tienen un inicio muy lento del efecto del fármaco (por ejemplo, morfina).

25 De manera similar, para algunos opioides el efecto del fármaco tiene un periodo muy corto de vida, debido a su metabolismo muy rápido (por ejemplo, remifentanilo), mientras que otros opioides tienen un metabolismo muy lento y un efecto prolongado (por ejemplo, metadona). En los términos de la farmacodinamia, la potencia de los opioides cubre casi 5 órdenes de magnitud, desde los opioides extraordinariamente potentes tales como por ejemplo, carfentanilo y etorfina (ambos utilizados para aturdir elefantes) hasta fármacos relativamente menos potentes tales como por ejemplo, metadona y morfina. Las potencias equivalentes de opioides (medida como una “proporción de equivalencia terapéutica”) están bien establecidas en la literatura, y con frecuencia se utilizan cuando cambia un régimen de tratamiento de un paciente de un opioide a otro.

30 A pesar de estas diferencias, todos los opioides tienen el mismo potencial para producir tanto niveles profundos de analgesia, como toxicidad profunda a partir de la hipoxia, lo cual puede ser fatal. Debido al riesgo de la hipoxia, los 35 médicos son rehaceos a utilizar dosis adecuadas de opioides para tratar el dolor agudo y crónico. Como resultado, cientos de miles de pacientes a quienes se les podría proporcionar un mejor control del dolor reciben dosis inadecuadas de opioides. Por el contrario, incluso con un enfoque comprensiblemente prudente por parte de la comunidad para el cuidado de la salud para el tratamiento del dolor, cada año, muchos pacientes mueren por depresión ventilatoria inducida por opioides.

40 45 El dolor es bastante variable y bastante subjetivo. Diferentes pacientes responden de manera distinta a los opioides. Como resultado, diferentes pacientes necesitan cantidades distintas de analgesia para tratar su dolor. Como tal, esto se vuelve conveniente para permitir que los pacientes varíen la cantidad de analgésicos que reciben.

50 Un intento por ajustar mejor la dosificación de opioides en pacientes ha sido la introducción de “analgesia controlada del paciente” (PCA, por sus siglas en inglés) (Ballantyne JC, *et al.* Postoperative patient-controlled analgesia: Meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth* 1993;5:182-193.) Con el sistema PCA, el paciente debe estar despierto, y debe activar un mecanismo de suministro para recibir más opioides, antes de que se administre el fármaco. Si el paciente se dosifica en exceso del opioide, entonces el paciente queda inconsciente y no requerirá de fármaco adicional. De esta forma, el sistema PCA utiliza un efecto secundario del opioide, la sedación, para limitar la cantidad del opioide administrado. Un problema con el sistema PCA es que el fármaco se inyecta rápidamente después de que el paciente lo requiere (típicamente, el lapso de tiempo de administración del fármaco es menor a 1 minuto) y debido a que el fármaco que se utiliza con mayor frecuencia en la PCA es morfina, un fármaco que se transfiere lentamente desde el plasma hacia el sitio de acción -esto da por resultado en un retardo entre la petición del paciente por el fármaco y el efecto analgésico del fármaco. Como resultado de este retardo, los pacientes con frecuencia requieren una segunda (o tercera) dosis del fármaco mientras que el nivel de efecto del opioide de la primera inyección todavía está en ascenso. Los sistemas de PCA incluyen un periodo “de cierre” (comúnmente 5 minutos) que ayuda a evitar que a las pacientes se les administre más opioide mientras que el efecto del fármaco del opioide todavía está en aumento. Los períodos de cierre típicamente se controlan, se definen o programan por la persona que está proporcionando el cuidado de la salud, y han habido muchos casos en donde el error o inadvertencia del usuario para programar el periodo de cierre da por resultado en la muerte del paciente. El paciente con frecuencia también se siente frustrado por el cierre, a medida que disminuye el control de dosificación del paciente. Otras desventajas de la PCA incluyen la

ES 2 325 834 T3

administración parenteral invasiva (intravenosa) así como también, las bombas de infusión costosas restringiendo de esta forma el uso de la PCA para pacientes internados.

Un segundo intento para ajustar mejor la dosificación de opioides en pacientes es la autoadministración de óxido nitroso durante el trabajo de parto asociado con el alumbramiento. Una máscara de óxido nitrógeno se mantiene en la cara de la paciente durante las contracciones, y se retira de la cara cuando se alcanza una analgesia adecuada. Sin embargo, este mecanismo es una valoración del efecto analgésico y no se utiliza como un mecanismo de seguridad, debido a que la sobre-dosificación de óxido nitroso utilizando este sistema de administración no es un asunto importante. Además, el óxido nitroso es un gas que requiere un tanque de acero pesado para almacenamiento y un sistema de suministro complejo para la administración. Por lo tanto, el uso de óxido nitroso se restringe principalmente al entorno de hospitales y no para pacientes ambulatorios. Un problema potencial adicional con el óxido nitroso se relaciona con su baja potencia y de esta forma la necesidad de administrar una alta concentración (más del 50%) de óxido nitroso en oxígeno con un potencial de una mezcla hipóxica.

La actual invención busca utilizar dos respuestas fisiológicas de los opioides: la sedación y la depresión ventilatoria, para limitar la dosis total de opioides que reciben los pacientes. De esta forma, la invención busca aumentar la seguridad del suministro de fármacos de opio más allá de lo que se lleva a cabo actualmente con la PCA u otros métodos de administración de opioides existentes con lo cual se utiliza únicamente un efecto secundario individual para limitar la exposición de los pacientes a altos niveles dañinos de los efectos del fármaco opioide. La invención también mejora el uso de la sedación al eliminar la necesidad de un periodo "de cierre", requerido actualmente en los sistemas PCA, y eliminar la frustración y el posible error del usuario en la misma.

Por consiguiente, la invención proporciona de acuerdo con un primer aspecto, una formulación de opioides para utilizarse en un método para proporcionar analgesia a un paciente que comprende los pasos de:

- inhalar continuamente la formulación utilizando un dispositivo para suministro de fármacos pulmonar para producir analgesia; y

- detener la inhalación cuando se alcanza una analgesia satisfactoria o al inicio de un efecto secundario;

en donde, la formulación comprende una cantidad eficaz de al menos un opioide de inicio rápido; y un portador farmacéuticamente aceptable, la concentración y tipo de cada opioide, y la cantidad del tamaño de partícula de la formulación suministra desde el dispositivo en cada inhalación, se seleccionará de tal forma que, durante la inhalación, se alcance la analgesia antes del inicio del efecto secundario, y el inicio del efecto secundario se presenta después del inicio de la toxicidad, y de tal forma que la concentración plasmática de opioides total máxima no alcance niveles tóxicos, con lo cual el inicio del efecto secundario se puede utilizar por el paciente para terminar la inhalación y evitar la toxicidad.

La concentración de cada opioide es tal que al menos un opioide entra al sistema del paciente de una forma progresiva y gradual de tal forma que se alcance la analgesia, seguida por el inicio de los efectos secundarios, y con mucha anticipación de la toxicidad. Cualquier diluyente convencional adecuado para utilizarse en las formulaciones para la administración pulmonar se puede utilizar tal como por ejemplo, solución salina o agua estéril. Se apreciará que la concentración se ajustará con base en otros parámetros, incluyendo el tipo de dispositivo para suministro pulmonar que se utilice y, más particularmente, la cantidad de la formulación que se despachará por el dispositivo en cada inhalación y el tamaño de partícula de la formulación despachada (expresada en los términos de "diámetro aerodinámico medio másico").

Con el fin de que la formulación sea biodisponible (es decir, se deposite en los pulmones), la formulación se debe suministrar por el dispositivo para suministro de fármacos pulmonares a un diámetro aerodinámico medio másico de 1 hasta 5 micras, o de 1 hasta 3 micras, o de 1.5 hasta 2 micras.

Para evitar la toxicidad después del término de la inhalación, la concentración plasmática de opioides total máxima al inicio del efecto secundario de preferencia no será menor al 66% de la concentración plasmática de opioides total máxima, y de mayor preferencia no será menor al 80% de la concentración plasmática de opioides total máxima.

El opioide de inicio rápido se selecciona de fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo y de preferencia es fentanilo y alfentanilo. Cuando se utiliza como el único opioide de inicio rápido, la cantidad de sufentanilo puede variar de 1.7 hasta 100 mcg/ml y la cantidad de remifentanilo puede variar de 3.3 hasta 3300 mcg/ml.

Con el fin de reducir la frecuencia de administración, la formulación de opioides comprende además una cantidad eficaz de al menos un opioide de efecto sostenido para proporcionar un alivio sostenido. Se apreciará que la concentración relativa del opioide de efecto sostenido y el opioide de inicio rápido se deben ajustar con el fin de que la formulación todavía pueda alcanzar el mismo resultado deseado, a saber, para producir analgesia después de al menos un efecto secundario antes de que se alcance un nivel tóxico de opioides en el plasma, y evitar los niveles tóxicos que se alcanzarán después de la terminación de la inhalación. En las formulaciones mezcladas contenidas en los opioides de inicio rápido y de efecto sostenido, el opioide de inicio rápido sirve para limitar la dosis tanto de fármacos inferior a una dosis que podría provocar toxicidad.

ES 2 325 834 T3

El opioide de efecto sostenido se puede seleccionar de morfina, morfina-6-glucurónido, metadona, hidromorfona, meperidina, un opioide encapsulado en un portador biocompatible que retarda la liberación del fármaco en la superficie pulmonar (según se sabe en la técnica), y un opioide encapsulado en liposomas (por ejemplo, fentanilo encapsulado liposomalmente). El morfina-6-glucurónido puede estar presente en una concentración de 3.3 hasta 3300 mg/ml, la metadona puede estar presente en una concentración de 0.3 hasta 33 mg/ml, la hidromorfona puede estar presente en una concentración de 0.03 hasta 7 mg/ml, y la meperidina puede estar presente en una concentración de 1.7 hasta 170 mg/ml.

Dependiendo de la identidad de los opioides utilizados en la formulación, la proporción de la concentración del opioide de efecto sostenido total a la concentración del opioide de inicio rápido total variarán. Una formulación preferida producirá un efecto tanto de inicio rápido como analgésico sostenido en uno de los cuales los opioides consisten de fentanilo y fentanilo encapsulado liposomalmente. La proporción de concentración del fentanilo encapsulado liposomalmente a fentanilo variará de 1:2 hasta 6:1, o de 1:1 hasta 5:1, o de 2:1 hasta 4:1, o aproximadamente 3:1. Además, la concentración total de opioides puede ser de 250 hasta 1500 mcg/ml.

El fentanilo encapsulado liposomalmente puede estar presente en una concentración de 3.3 hasta 3300, o de 250 hasta 1500, o de 267 hasta 330, o de 100 hasta 750 mcg/ml. La concentración total de opioides puede ser de aproximadamente 500 mcg/ml, la concentración de fentanilo puede ser de aproximadamente 200 mcg/ml y la concentración de fentanilo encapsulado liposomalmente puede ser de aproximadamente 300 mcg/ml.

La concentración de fentanilo, y la cantidad y tamaño de partícula de la formulación suministrada desde el dispositivo, se puede seleccionar de tal forma que de 4 hasta 50, o de 10 hasta 20, o aproximadamente 15 mcg/min., de fentanilo se deposite en los pulmones durante la inhalación.

La concentración de fentanilo encapsulado liposomalmente, y la cantidad y tamaño de partícula de la formulación suministrada desde el dispositivo, se puede seleccionar de tal forma que de 5 hasta 150, o de 10 hasta 90, o de 15 hasta 60, o de 20 hasta 45 mcg/min de fentanilo encapsulado liposomalmente se deposite en los pulmones durante la inhalación.

En otra modalidad, los opioides en la formulación pueden consistir de alfentanilo y morfina. El alfentanilo pueden estar presentes en una concentración de 300 hasta 6700 mcg/ml. Además, la concentración de alfentanilo, y la cantidad y tamaño de partícula de la formulación suministrada desde el dispositivo, se puede seleccionar de tal forma que de 100 hasta 500, o aproximadamente 250 mcg/min., de alfentanilo se deposite en los pulmones durante la inhalación. La morfina puede estar presente en una concentración de 650 hasta 13350 o de 0.3 hasta 33 mg/ml. Además, la concentración de morfina, y la cantidad y tamaño de partícula de la formulación suministrada desde el dispositivo, se pueden seleccionar de tal forma que de 100 hasta 2000, o de 200 hasta 1000, o aproximadamente 500 mcg/min de morfina se deposite en los pulmones durante la inhalación.

Durante el curso de la presente invención, se ha desarrollado un método para administrar una formulación de opioides para proporcionar analgesia a un paciente, que comprende los pasos de:

- inhalar continuamente la formulación utilizando un dispositivo para suministro de fármacos pulmonares para producir analgesia; y

- detener la inhalación cuando se alcance una analgesia satisfactoria o al inicio de un efecto secundario;

en donde la formulación comprende una cantidad eficaz de un opioide de inicio rápido y un portador farmacéuticamente aceptable; la concentración y tipo de cada opioide, y la cantidad y tamaño de partícula de la formulación suministrada desde el dispositivo en cada inhalación, se seleccionará de tal forma que, durante la inhalación, se alcance la analgesia antes del inicio del efecto secundario, y el inicio del efecto secundario se presenta antes del inicio de la toxicidad, y de tal forma que la concentración plasmática de opioides total máxima no alcance niveles tóxicos, con lo cual el inicio del efecto secundario se puede utilizar por el paciente para terminar la inhalación y evitar la toxicidad.

El dispositivo para suministro de fármacos pulmonares puede comprender:

- un recipiente que contenga la formulación;

- medios para constituir la formulación en partículas que tengan un diámetro aerodinámico medio másico de 1 hasta 5 micras para la administración a un paciente;

- una salida a través de la cual se suministre la formulación; y

- medios para suministrar la formulación a través de la salida;

en donde el dispositivo se adapta para suministrar la formulación únicamente a través de un ejercicio de esfuerzo consciente por el paciente.

El tiempo de inicio del efecto secundario (por ejemplo, depresión ventilatoria y/o sedación) variará de paciente a paciente y dependerá de factores tales como por ejemplo, los opioides utilizados, sus concentraciones, cantidades relativas, y tamaño de partícula. Por ejemplo, el inicio se puede presentar de 3-15 minutos después de iniciar la inhalación, y el efecto secundario puede alcanzar su punto máximo dentro de 1-2 minutos después de que el paciente 5 detiene la inhalación de la formulación (es decir, al finalizar la dosis). Típicamente, el paciente inhalará la formulación durante un periodo de entre aproximadamente 2 hasta 20 minutos, a una proporción de inhalación normal, antes del inicio de los efectos secundarios. Similarmente, el tiempo después de terminar la dosis mediante el cual se alcanza 10 la concentración plasmática máxima también variará con base en diversos parámetros incluyendo los parámetros mencionados anteriormente. Por ejemplo, la concentración plasmática máxima se puede alcanzar dentro de 0 hasta 5 minutos después de finalizar la dosis. Las proporciones normales de inhalación típicamente serán menores a 20 y con mayor frecuencia de 5 hasta 15 respiraciones por minuto.

Durante el curso de la presente invención, se ha desarrollado también un dispositivo para suministro de fármacos pulmonares que comprende:

- 15 - un recipiente que contiene una formulación que comprende una cantidad eficaz de al menos un opioide de inicio rápido y un portador farmacéuticamente aceptable;
- 20 - medios para constituir la formulación en partículas que tengan un diámetro aerodinámico medio másico de 1 hasta 5 micras para suministro a un paciente;
- 25 - una salida a través de la cual se despacha la formulación; y
- 30 - medios para despachar la formulación a través de la salida;
- 35 en donde el dispositivo se adapta para administrar la formulación únicamente a través de un ejercicio de esfuerzo consciente por el paciente; y
- la concentración y tipo de cada opioide, y la cantidad y tamaño de partícula de la formulación suministrada desde el dispositivo en cada inhalación, se selecciona de tal forma que, durante la inhalación, se alcance la analgesia antes del inicio del efecto secundario, y el inicio del efecto secundario se presenta antes del inicio de la toxicidad, y de tal forma que la concentración plasmática de opioides total máxima no alcance niveles tóxicos, con lo cual el inicio del efecto secundario se puede utilizar por el paciente para terminar la inhalación y evitar la toxicidad. Los ejemplos de dispositivos que requieren un esfuerzo consciente por el paciente para actuar incluyen aquellos que tienen un botón que se debe oprimir manualmente utilizando un cierto grado de fuerza, y aquellos que se accionan por la respiración.

El dispositivo además puede comprender un medio mecánico o eléctrico para controlar la proporción de suministro y así limitar la proporción en la cual la formulación se administrará por debajo de un umbral seleccionado de tal forma que se alcancen los objetivos de la invención. El medio para controlar la proporción de suministro puede incluir un 40 mecanismo para medir la depresión ventilatoria y limitar la proporción de suministro con base en esta información. La depresión ventilatoria se puede medir por la proporción respiratoria, la fuerza inspiratoria o valor del total de la respiración final de CO₂ del paciente.

El dispositivo puede pesar de 250 hasta 2500 gramos y se puede diseñar de tal forma que el peso se pueda ajustar sobre una base de paciente por paciente. Además, la salida se puede diseñar para que sea difícil de mantener en la boca del paciente si el paciente no está completamente consciente. Por ejemplo, la salida puede comprender una fenestración que se debe sellar por los labios del paciente con el fin de que la formulación se pueda suministrar. De esta manera, la administración continua de la formulación se puede dificultar por el inicio de los efectos secundarios tales como por ejemplo, sedación y depresión ventilatoria.

50 Durante el curso de la presente invención, se ha desarrollado un equipo para administración de opioides que comprende:

- 55 - un dispositivo para suministro de fármacos pulmonares que comprende un recipiente;
- medios para constituir una formulación contenida en el recipiente en partículas que tengan un diámetro aerodinámico medio másico de 1 hasta 5 micras para el suministro a un paciente;
- una salida a través de la cual se suministre la formulación; y
- 60 - medios para suministrar la formulación a través de la salida; en donde el dispositivo se adapta para suministrar la formulación únicamente a través de un ejercicio de esfuerzo consciente por el paciente; y
- una formulación de opioides contenida en el recipiente o para recepción por el recipiente, la formulación comprende una cantidad eficaz de al menos un opioide de inicio rápido y un portador farmacéuticamente aceptable; la concentración y tipo de cada opioide, y la cantidad y tamaño de partícula de la formulación suministrada desde el dispositivo en cada inhalación, se seleccionará de tal forma que, durante la inhalación, se alcance la analgesia antes del inicio del efecto secundario, y el inicio del efecto secundario se presenta antes del inicio de la toxicidad, y de tal

ES 2 325 834 T3

forma que la concentración plasmática de opioide total máxima no alcance niveles tóxicos, con lo cual el inicio del efecto secundario se puede utilizar por el paciente para terminar la inhalación y evitar la toxicidad; y

5 - instrucciones para utilizar el equipo que comprende los pasos de inhalar continuamente la formulación utilizando un dispositivo para suministro de fármacos pulmonares para producir analgesia; y detener la inhalación cuando se alcance una analgesia satisfactoria o al inicio de un efecto secundario. El equipo podría incluir un dispositivo vacío que se debe llenar con la formulación de opioides antes de la administración. En este caso, las instrucciones pueden incluir el paso de llenar previamente el recipiente.

10 La formulación de opioides de la presente invención es útil para proporcionar analgesia a un paciente y en la fabricación de un medicamento para la misma.

15 Las formulaciones y parámetros de fármacos útiles para administración de acuerdo con la presente invención se pueden determinar por alguien con experiencia en la técnica con base en datos farmacológicos conocidos así como también a través de modelamiento farmacocinético y farmacodinamia según se describe en la presente. Este modelamiento pretende asegurar que el efecto analgésico se alcance antes del inicio de un efecto secundario, y que el inicio del efecto secundario se presenta mucho antes de la toxicidad, y asegurar que una vez que el paciente detiene la inhalación de la formulación, no habrá un surgimiento continuo de la concentración de opioides total en el plasma a niveles tóxicos.

20 La Figura 1 es un diagrama de flujo que representa un modelo de simulación por computadora para la sedación.

25 La Figura 2 es un diagrama de flujo que representa un modelo de simulación por computadora para la depresión ventilatoria.

25 La Figura 3 es un diagrama de flujo que representa un modelo de simulación en computadora para un dispositivo de inhalación.

30 La Figura 4 es un diagrama de flujo que representa un modelo de simulación para computadora para el perfil farmacocinético del opioide como se administra a un paciente a través de una vía pulmonar.

La Figura 5 es un diagrama de flujo que representa la simulación por computadora de Stella^{MR} de la farmacocinética de la administración de un opioide individual.

35 La Figura 6 es una gráfica que muestra la salida de la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 5 (modelos desactivados de depresión y sedación ventilatoria) expresada como un lapso de tiempo de cantidad de opioide en el dispositivo de inhalación y en el pulmón del paciente.

40 La Figura 7 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la depresión ventilatoria en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 5 (modelos desactivados de depresión y sedación ventilatoria).

45 La Figura 8 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la cantidad de opioide en el dispositivo de inhalación y en el pulmón del paciente, en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 5 (modelo activado de depresión ventilatoria, modelo desactivado de sedación).

La Figura 9 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la depresión ventilatoria en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 5 (modelo activado de depresión ventilatoria, modelo desactivado de sedación).

50 La Figura 10 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la cantidad de opioide en el dispositivo de inhalación y en el pulmón del paciente, en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 5 (modelos activados de depresión y sedación ventilatoria).

55 La Figura 11 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la depresión ventilatoria en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 5 (modelos activados de depresión y sedación ventilatoria).

La Figura 12 es un diagrama de flujo que representa un modelo de simulación por computadora para la administración de dos opioides.

60 La Figura 13 es un diagrama de flujo que representa la simulación por computadora de Stella^{MR} de la farmacocinética de la administración de dos opioides.

65 La Figura 14 es una gráfica que muestra la salida de la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 13 expresada como un lapso de tiempo de la cantidad total del opioide en el dispositivo de inhalación y en el pulmón del paciente (modelos activados de depresión y sedación ventilatoria).

La Figura 15 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la concentración de cada opioide y del opioide total en el sitio de efecto en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 13 (modelos activados de depresión y sedación ventilatoria).

ES 2 325 834 T3

La Figura 16 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la depresión ventilatoria durante y después del suministro de opioides en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 13 (modelos activados de depresión y sedación ventilatoria).

5 La Figura 17 es un diagrama de flujo que representa la simulación por computadora de Stella^{MR} de la farmacocinética de la administración de dos opioides, en donde los dos opioides que se están administrando son alfentanilo y morfina.

10 La Figura 18 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la concentración de alfentanilo, morfina, y el opioide combinado en el sitio de efecto en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 17 (modelos activados de depresión y sedación ventilatoria).

15 La Figura 19 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la depresión ventilatoria en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 17 ((modelos activados de depresión y sedación ventilatoria).

15 La Figura 20 es una gráfica que muestra la concentración máxima del opioide en el plasma contra el término de la concentración de dosis del opioide en el plasma de pacientes a quienes se les administró el opioide.

20 La Figura 20A muestra pacientes a quienes se les administró una combinación de fentanilo y fentanilo encapsulado liposomalmente a través de una vía pulmonar. La Figura 20B muestra pacientes a quienes se les administró con fentanilo intravenosamente.

25 La Figura 21 es una gráfica que muestra el tiempo del efecto secundario/tóxico contra el tiempo para finalizar la dosis para los efectos secundarios y los efectos tóxicos de los pacientes a quienes se les administró una combinación de fentanilo y fentanilo encapsulado liposomalmente a través de una vía pulmonar.

La Figura 22 es una tabla que muestra la correlación estadística del efecto secundario al efecto tóxico.

En esta solicitud, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

30 “Efecto analgésico” o “analgesia” significa el alivio del dolor que resulta de la acción de un fármaco.

35 “Perfil para suministro de fármacos” significa la concentración del fármaco, a través del tiempo, en el sitio del efecto del fármaco, según se determina por la cantidad y proporción del fármaco administrado al paciente y la farmacocinética que se relacionan con la dosis inhalada a la concentración en los pulmones, plasma y en el sitio de efecto del fármaco.

40 “Hipoxia” es un efecto tóxico de la administración de opioides, y se define en esta solicitud como una disminución en la concentración de O₂ en la sangre a menos del 90% de saturación.

45 “Depresión ventilatoria” significa una disminución en la proporción, volumen total de la respiración y/o proporción de flujo del aire al interior de los pulmones. La depresión ventilatoria puede manifestarse como desvanecimiento, falta de aliento o una disminución en la proporción de la respiración. “Depresión ventilatoria inducida por opioides” se refiere a la depresión ventilatoria provocada por la acción de un opioide en un sitio de efecto del fármaco.

50 “Sedación” significa una disminución en la atención, conciencia mental, enfocamiento y estado de conciencia provocado por los opioides, y se manifiesta en una falta de resistencia física (fatiga muscular), falta de actividad voluntaria, letargo, somnolencia y sueño. Sedación inducida por opioides se refiere a la sedación provocada por la acción de un opioide en un sitio del efecto del fármaco.

55 “Inicio rápido”, cuando se utiliza para describir una formulación de fármacos, significa una formulación que tiene un efecto analgésico que sigue rápidamente al surgimiento en la concentración de opioides en el plasma.

Un “opioide de inicio rápido” es un opioide que tiene un efecto analgésico dentro de los 5 minutos de la administración.

“Efecto sostenido” significa una formulación que tiene un efecto analgésico que se sostiene a través de varias horas. Un “opioide de efecto sostenido” significa un opioide que tiene un efecto analgésico que dura más de 2 horas.

60 “Efecto secundario” significa un efecto de un opioide que no es analgésico ni tóxico. Por ejemplo, la depresión ventilatoria severa es un ejemplo de la toxicidad por opioides, mientras que una depresión y sedación ventilatoria leve no se consideran como señales de una toxicidad por opioides, aunque son los efectos secundarios del opioide.

65 “Sitio del efecto” se refiere a un sitio físico o hipotético de la acción del fármaco dentro del paciente. “Sitio del efecto” puede ser un compartimiento del cuerpo, tal como por ejemplo, el cerebro, el hígado, o el bazo, o puede ser una ubicación teórica y desconocida con base en la correlación y modelación farmacocinética. Por ejemplo, se sabe que los opioides ejercen su acción analgésica, en parte, en la sustancia gelatinosa de la médula espinal, de tal forma

que éste es un sitio de efecto analgésico por opioides. La concentración del opioide en el sitio de efecto se puede determinar mediante medición directa, o a través del uso de modelación farmacocinética y farmacodinamia.

5 “Cantidad eficaz” significa la cantidad del fármaco necesaria para alcanzar un efecto de analgésico.

“Diámetro aerodinámico medio másico” significa el diámetro aerodinámico de un aerosol de tal forma que la mitad de la masa acumulativa de todas las partículas esté contenida en las partículas con diámetros menores (o mayores) y en donde el diámetro aerodinámico se define como el diámetro de una esfera con densidad unitaria que tenga la misma proporción de sedimentación gravitacional como la partícula que será medida.

10 “Proporción de respiración” significa el número de respiraciones tomadas por unidad de tiempo.

“Valoración del efecto”, significa administrar un opioide hasta que se perciba por el paciente un efecto analgésico satisfactorio, terminando luego la administración del opioide.

15 “Valoración del efecto secundario”, significa administrar un opioide hasta que se perciba un efecto secundario, luego terminar la administración. La finalización de la administración puede ser voluntaria (por ejemplo, al dar instrucciones a los pacientes para que detengan la administración del opioide cuando comienzan a sentirse somnolientos, con desvanecimiento o con falta de aliento) o involuntaria (por ejemplo, cuando los pacientes ya no son capaces de 20 respirar las dosificaciones eficaces del opioide debido a una depresión o sedación ventilatoria).

Los términos “tóxico”, “toxicidad” “efecto tóxico” y “toxicidad por opioides” se refieren a los efectos de los opioides que se llevan a cabo en un paciente en riesgo de muerte. Por ejemplo, los opioides comúnmente producen cantidades modestas de depresión ventilatoria que representan un pequeño riesgo para el paciente. Esto no se considera 25 un ejemplo de toxicidad por opioides. Sin embargo, la depresión ventilatoria severa representa el riesgo de hipoxia, pérdida de la conciencia, y muerte. De esta forma, la depresión ventilatoria severa es un ejemplo de la toxicidad por opioides, mientras que la depresión ventilatoria leve no se considera como una señal de toxicidad por opioides.

30 La presente invención se debe utilizar en la auto-administración de opioides por parte del paciente. La invención utiliza los efectos secundarios del opioide para auto-regular la cantidad del opioide administrado a un paciente, adaptando con esto la dosificación hasta alcanzar los requerimientos analgésicos del paciente, mientras que se evita la toxicidad y muerte.

35 El uso de la invención comienza con la percepción del dolor por parte del paciente. Existen muchas modalidades para el tratamiento de dolor leve o moderado, aunque los opioides son el apoyo principal del tratamiento para dolor severo. En respuesta al dolor severo, ya sea el paciente o quien está cuidando al paciente abre un frasquito llenando previamente de un opioide en solución líquida, o, alternativamente, en una emulsión. El líquido se agrega a un nebulizador.

40 El nebulizador luego se lleva a la boca, y se mantiene ahí con la mano. El nebulizador no se sujet a la cara con correas, de tal forma que esto evita que el mecanismo de auto-limitación deje de funcionar.

45 Con cada respiración, el nebulizador libera una pequeña cantidad del opioide líquido como un aerosol. El aerosol pasa a través de la boca del paciente y entra a la tráquea y pulmones, en donde se deposita el opioide aerosolizado.

50 A lo largo de esta solicitud de patente, el nebulizador también se denomina como inhalador o un dispositivo para suministro de fármacos pulmonares en aerosol. Un inhalador puede hacer referencia ya sea a un nebulizador o a un nebulizador combinado con una fuente de aire comprimido u oxígeno, o cualquier otro dispositivo para generar aerosol para la administración de un fármaco por la vía de los pulmones. Un dispositivo para suministro de fármacos pulmonares en aerosol se refiere a cualquier dispositivo que permita la aerosolización de una sustancia para suministro al interior de los pulmones. Se conocen y están disponibles en la técnica diversas tecnologías de nebulizadores.

55 La proporción de inicio del efecto del fármaco de opioide se cree que será determinada por la proporción en la cual el opioide entra a los pulmones y la proporción en la cual el opioide cruza la barrera hemoencefálica. Algunos opioides, tales como por ejemplo, alfentanilo y remifentanilo, cruzan la barrera hemoencefálica muy rápidamente, y de esta forma producen un inicio muy rápido del efecto del fármaco. Otros opioides, tales como por ejemplo, morfina y morfina-6-glucuronido, cruzan la barrera hemoencefálica muy lentamente, y de esta forma producen un inicio lento aunque en efecto sostenido.

60 Cuando el opioide cruza la barrera hemoencefálica, comienza a ejercer efectos en el sitio de acción del fármaco. Aunque en algunos casos, los pacientes pueden sentir los efectos de manera diferente, típicamente, a medida que la concentración del opioide aumenta, los efectos que se sienten son efecto analgésico, efecto secundario, y efecto tóxico, en ese orden.

65 La depresión ventilatoria se sobre y sub-regula mediante las acciones de oposición de los opioides (que deprimen la ventilación) y el dióxido de carbono (que aumenta la ventilación). Esto se presenta en un ciclo de retro-alimentación como sigue: inicialmente los opioides deprimirán la ventilación.

Debido a que el paciente no está exhalando bastante dióxido carbono, el nivel de dióxido de carbono en la sangre del paciente aumentará. A medida que el dióxido de carbono aumenta, éste estimula la ventilación, compensando parcialmente la depresión ventilatoria inducida por el opioide. La depresión ventilatoria inducida por el opioide debe llegar con bastante rapidez de tal forma que se presente a medida que el paciente está inhalando el opioide, sirviendo

5 así para limitar la cantidad del opioide inhalado. Sin embargo, no debe llegar tan rápido como para que el paciente esté en riesgo de efectos tóxicos antes de que el dióxido de carbono haya tenido un cambio en el surgimiento y compensar la depresión ventilatoria inducida por el opioide.

La cantidad del opioide inhalado por el paciente cada minuto es proporcional a la ventilación durante ese minuto.

10 A medida que la ventilación se deprime, la proporción de suministro del opioide a los pulmones se deprime proporcionalmente. De esta forma, la proporción del suministro se disminuye por la depresión ventilatoria, disminuyendo la capacidad del paciente para auto-administrarse una dosis tóxica del opioide. La absorción lenta del opioide a partir de la depresión ventilatoria crea la oportunidad de una terminación completa del suministro del fármaco a través del inicio de la sedación.

15 A medida que los opioides ejercen sus efectos analgésicos, los pacientes quedarán sedados, en parte por la mitigación de su dolor, en parte debido a los efectos secundarios de los opioides. A medida que se desarrolla la sedación en pacientes, se hace difícil mantener el dispositivo en la boca, con lo cual se estaba manteniendo en sello con los labios, y la respiración a través del dispositivo para administrar el opioide adicional. En lugar de esto, el paciente comienza a 20 respirar a través de la nariz, o a través de la boca aunque alrededor de la pieza bucal del nebulizador. Con una sedación cada vez mayor, el brazo cae de la vía respiratoria, retirando el dispositivo de la boca. Esta calda del brazo se puede alentar para que se lleve a cabo a un nivel menor de sedación para hacer que el dispositivo sea deliberadamente pesado, o al agregar un peso al dispositivo. El peso del dispositivo se puede ajustar de paciente a paciente, dependiendo de la resistencia del paciente individual a la sedación previa.

25 Debido a que los efectos secundarios de los opioides típicamente se presentan a concentraciones menores del opioide (en comparación con los efectos tóxicos del opioide), se ha creado una administración de opioides auto-limitada por el paciente, más segura, a través de la administración pulmonar de un opioide (o una combinación de opioides) a una proporción suficientemente lenta para permitir un periodo de tiempo entre el inicio de los efectos secundarios y el inicio de los efectos tóxicos. La proporción se debe disminuir bastante (en comparación con la proporción del inicio del opioide) para permitir el inicio de los efectos secundarios *mientras que la dosis se está administrando*.

30 En un estudio clínico que se relaciona con esta invención, a sujetos sanos se les indicó que inhalaran una formulación de fentanilo que consistió de fentanilo libre de acción rápida y fentanilo encapsulado liposomal de acción sostenida durante 2-20 minutos. En este estudio, varios sujetos intentaron auto-limitar la dosis y requirieron de ayuda externa para recibir la dosis total. Algunos sujetos auto-limitaron la dosis debido a la depresión ventilatoria inducida por el opioide, con una disminución en la proporción de ventilación que redujo la cantidad del fármaco inhalado. Otros sujetos auto-limitaron la dosis debido a la sedación, y a su incapacidad para mantener el dispositivo en la boca 35 para seguir inhalando el fentanilo. Algunos sujetos exhibieron ambos efectos secundarios. La prueba demostró que el paciente de hecho auto-limitará la administración de fentanilo vía la ruta pulmonar antes de que se administre un nivel tóxico de fentanilo, cuando 1) el fármaco pretende ser inhalado durante un periodo de tiempo deliberadamente prolongado (por ejemplo 2-20 minutos), 2) la depresión ventilatoria inducida por el opioide se presenta *mientras*, el fármaco se está administrando (y antes de que se administre una dosis tóxica), y/o 3) la sedación se presenta *mientras* que el 40 fármaco se está administrando (y antes de que se administre una dosis tóxica). Por consiguiente, se ha encontrado que estos factores se pueden controlar al designar la proporción a la cual se administra un opioide a un paciente.

45 De preferencia, la formulación de opioides se administra durante 2-20 minutos. La cantidad total del opioide administrado durante 2-20 minutos dependerá de diversos factores, entre los que se incluyen el tipo de opioide o combinación de opioides suministrados, y el diámetro aerodinámico medio másico (MMED, por sus siglas en inglés) de las partículas que serán inhaladas. Este periodo de administración da por resultado en una proporción de inicio del efecto que se ve incluido por la proporción de administración y los esfuerzos del paciente, la capacidad para auto-limitar involuntariamente la dosis a través del inicio de la depresión ventilatoria y la sedación. Se ha encontrado que, para una fármaco de combinación con alfentanilo/morfina, es óptima una variación de 100-500 mcg/min de alfentanilo y 200-1000 mcg/min de morfina (medida de acuerdo al fármaco suministrado al pulmón del paciente (“fármaco disponible sistémicamente”)).

50 Para una formulación de fentanilo libre y encapsulado liposomalmente, se ha encontrado que los niveles de fármaco disponible sistémicamente serán óptimos a 5-50 mcg/min del fentanilo libre y 15-150 mcg/min del fentanilo encapsulado liposomalmente. Se ha encontrado que las partículas nebulizadas con un MMED de 1-5 micras típicamente tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 20%, lo cual significa que el flujo de fármaco óptimo proveniente del nebulizador debe estar entre 25-250 mcg/min de fentanilo libre y 75-750 mcg/min de fentanilo encapsulado microsomalmente. Una modalidad preferida actual de la invención comprende un flujo de fármaco proveniente del inhalador de 75 mcg/min de fentanilo libre y 250 mcg/min de fentanilo encapsulado liposomalmente.

55 60 Para otras formulaciones de opioides, se espera que una proporción terapéuticamente equivalente del fármaco sistémicamente disponible tenga ventajas similares.

ES 2 325 834 T3

Con el fin de evitar valores máximos del efecto del opioide que sean más potentes que la concentración a la cual los pacientes detienen la administración del fármaco en una formulación de opioides múltiples con al menos un opioide de inicio rápido y al menos un opioide de efecto sostenido, se espera que la proporción del opioide de efecto sostenido al opioide de inicio rápido administrado deberá ser menor a 1:1 en los términos de la potencia equivalente terapéutica.

5

Otro factor que afecta la proporción de administración del opioide es la proporción de respiración del paciente. Se ha encontrado que se prefiere una proporción de respiración de 10-15 respiraciones por minuto (es decir, una proporción de respiración "normal").

10 La respuesta al opioide es altamente individualizada. Esto refleja, en parte, los niveles variables de estimulación dolorosa. En presencia de cada dolor severo, se pueden administrar sin toxicidad indebidas dosis muy altas de opioides. A los pacientes que se les administra opioides de forma crónica requieren de dosis mayores para producir tanto los efectos terapéuticos deseados como la toxicidad del opioide. Esto también refleja el desarrollo de tolerancia a los opioides. Los médicos han buscado medios mejorados para la administración de opioides en parte debido a la amplia 15 gama de dosis requeridas para adaptar adecuadamente el opioide a las necesidades de pacientes individualizados.

Con la invención descrita, los pacientes que necesitan grandes dosis de opioides para proporcionar analgesia pueden elegir administrar ya sea un volumen mayor de fármaco (inhalado durante un periodo prolongado de tiempo), o se les puede ofrecer una solución más concentrada del fármaco que será inhalado durante los esperados 2-20 minutos.

20 De cualquier forma, la depresión ventilatoria inducida por opioides y la sedación todavía se atenuarán, y por último terminarán, la administración del fármaco antes de que se inhalen dosis tóxicas. De preferencia, el paciente inhalará el fármaco durante un periodo prolongado de tiempo. Por el contrario, un paciente que requiera únicamente una pequeña dosis experimentará el alivio deseado del dolor durante la inhalación. El paciente puede elegir ya no seguir inhalando el fármaco. El paciente que imprudentemente sigue auto-administrándose el opioide a pesar de obtener el alivio deseado 25 del dolor experimentará depresión ventilatoria y sedación, lo cual entonces ya sea voluntariamente (de acuerdo con las instrucciones proporcionadas al paciente) o involuntariamente (debido a los efectos secundarios mismos) atenuará y por consiguiente terminará la administración del fármaco antes de la inhalación de una dosis tóxica del opioide. El paciente por lo tanto será capaz de auto-valorar el efecto analgésico, sin un periodo de cierre y con un menor riesgo de toxicidad.

30 La selección del opioide y la concentración de opioides (según se describió anteriormente, o de otra manera) para el dispositivo requiere de la consideración del curso de tiempo de la absorción del opioide desde el pulmón en el plasma, y el curso de tiempo de la transferencia del opioide desde el plasma en el sitio de efecto del fármaco (por ejemplo, el cerebro o la médula espinal).

35 Algunos opioides se asocian con la absorción muy rápida desde el pulmón en la circulación sistémica. Por ejemplo, la absorción de fentanilo libre desde el pulmón en el plasma es casi instantánea. Probablemente esto podría ser verdad también para remifentanilo, alfentanilo, y sufentanilo. La absorción de fentanilo libre liberado desde fentanilo encapsulado liposomal desde el pulmón al plasma es muy lenta.

40 Algunos opioides se asocian con la transferencia muy rápida desde el plasma hacia el sitio de efecto del fármaco. Por ejemplo, concentraciones pico de alfentanilo y remifentanilo en el sitio del efecto del fármaco se presentan dentro de los 2 minutos de la inyección intravenosa. Otros opioides se asocian con transferencia muy lenta desde el plasma hacia el sitio del efecto del fármaco. Por ejemplo, el efecto del fármaco pico a partir de una dosis intravenosa de morfina se puede retardar por 10-15 minutos desde el momento de la inyección.

45 Para que la auto-limitación del sistema de suministro de opioides funcione, uno de los opioides debe tener tanto transferencia rápida desde los pulmones hacia el plasma, como transferencia rápida desde el plasma hacia el sitio del efecto del fármaco de opioide. Fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo todos tienen esta característica (inicio rápido). Puede ser que meperidina y metadona también tengan este efecto, aunque no se sabe actualmente. Aunque es posible obtener los parámetros requeridos de la invención con un opioide individual, se ha encontrado que combinar el opioide de inicio rápido con una acción más lenta, aunque un efecto sostenido, el opioide proporciona un resultado preferido, a medida que el paciente típicamente experimenta un efecto analgésico durante periodos prolongados de tiempo con esta combinación.

55 Si se desea mantener el efecto analgésico del opioide, entonces puede ser necesario combinar el opioide de inicio rápido con un opioide que tenga un inicio más lento, aunque un efecto sostenido. Los ejemplos de estas formulaciones incluyen (1) una formulación de fentanilo y fentanilo encapsulado liposomal, (2) una formulación de remifentanilo, alfentanilo, sufentanilo o fentanilo en combinación con morfina, y (3) una formulación de remifentanilo, alfentanilo, sufentanilo o fentanilo en combinación con metadona. Se debe tener cuidado de evitar un segundo "pico" de acción, en el momento del efecto máximo del opioide de efecto sostenido, que sea superior al pico provocado por el opioide de inicio rápido, que permita que el paciente experimente efectos secundarios mientras que se está administrando el fármaco.

65 Cuando un opioide de inicio rápido se combina con un opioide de inicio lento y efecto sostenido, la concentración de ambos opioides se ajusta de tal forma que los efectos auto-limitantes del opioide de inicio rápido sirvan para limitar la exposición del paciente al opioide de inicio lento. El opioide de inicio rápido actúa como un sistema de advertencia anticipada de clasificaciones, activando los efectos secundarios en un periodo de tiempo adecuado.

ES 2 325 834 T3

Se ha encontrado que los efectos secundarios se experimentan antes de que se alcance la toxicidad. Más específicamente, los sujetos que experimentan efectos secundarios al término de la dosificación o poco después de terminar la dosificación no progresan para sentir efectos secundarios tóxicos mientras que los sujetos que experimentan efectos secundarios durante la dosificación y siguen inhalando el fármaco progresan a la toxicidad, específicamente, hipoxia.

- 5 Como se puede apreciar por la descripción anterior, la creación de la invención requiere (1) a través de la comprensión de las farmacocinéticas y farmacodinamias de uno o más opioides, y (2) a través de la comprensión de la relación entre opioides, producción y eliminación de dióxido de carbono, y ventilación, (3) selección cuidadosa de uno o más opioides, y (4) determinación precisa de la concentración óptima de cada opioide en la formulación final con el fin de 10 alcanzar el perfil clínico deseado del fármaco. La formulación final se determina mediante moderación farmacocinética y farmacodinamia de los parámetros del sistema, con la optimización de dosis realizada para encontrar la dosis que exhiba el mejor perfil de seguridad del paciente mientras que proporcione una respuesta analgésica adecuada.

- 15 La Figura 1 es un diagrama de flujo que representa un modelo de simulación por computadora para sedación. En todos los diagramas de flujo, los cuadrados representan cantidades, las flechas representan proporciones (cantidades por tiempo unitario), y los circuitos representan ya sea un cálculo, una proporción, o una constante.

- 20 La Figura 2 es un diagrama de flujo que representa un modelo de simulación por computadora para la depresión ventilatoria.

- 25 La Figura 3 es un diagrama de flujo que representa un modelo de simulación en computadora para un dispositivo de inhalación.

- La Figura 4 es un diagrama de flujo que representa un modelo de simulación por computadora para el perfil 25 farmacocinético del opioide según se administre a un paciente a través de una vía pulmonar.

- 30 La Figura 5 es un diagrama de flujo que representa la simulación por computadora de Stella^{MR} de las farmacocinéticas de la administración de un opioide individual.

- 35 La Figura 6 es una gráfica que muestra la salida de la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 5 (modelos desactivados de depresión y sedación ventilatoria) expresada como un lapso de tiempo de la cantidad del opioide en el dispositivo de inhalación, y la cantidad del opioide en el pulmón del paciente. El eje X muestra el tiempo en minutos. El eje Y muestra las unidades de dosis de la formulación, en mg. La cantidad de fármaco en el inhalador disminuye establemente durante los primeros 10 minutos de la estimulación. La cantidad del fármaco en los pulmones refleja los procesos netos de inhalación del fármaco en los pulmones y la absorción del fármaco desde los pulmones 40 en la circulación sistémica.

- 45 La Figura 7 es una gráfico que muestra el lapso de tiempo de la depresión ventilatoria en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 5 (modelos desactivados de depresión y sedación ventilatoria). La depresión ventilatoria (expresada como una fracción de ventilación de valores iniciales) se expresó a través del tiempo de la simulación(en minutos).

- 50 La Figura 8 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la cantidad del opioide en el dispositivo para inhalación y en el pulmón del paciente, en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 5 (modelo activado para depresión ventilatoria, modelo desactivado para sedación). El eje X muestra el tiempo en minutos. El eje Y muestra las unidades de dosis de la formulación, en mg. La ventilación del paciente disminuyó aproximadamente el 25% de la 55 ventilación de valores iniciales, esta depresión persiste durante aproximadamente 5-10 minutos.

- 55 La Figura 9 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la depresión ventilatoria en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 5 (modelo activado para depresión ventilatoria, modelo desactivado para sedación). La depresión ventilatoria (expresada como una fracción de la ventilación de valores iniciales) se expresó a través del tiempo de la simulación (en minutos). El cambio en la ventilación provocado por la auto-limitación de la absorción del opioide ofrece una seguridad considerable para el paciente (en comparación con la Figura 7).

- 60 La Figura 10 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la cantidad del opioide en el dispositivo para inhalación y en el pulmón del paciente, en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 5 (modelos activados de depresión y sedación ventilatoria). El eje X muestra el tiempo en minutos. El eje Y muestra las unidades de dosis de la formulación, en mg. La inhalación del fármaco se detuvo por completo en aproximadamente 8 minutos, debido 65 al estado de sedación que se alcanzó y la auto-limitación de la ingestión del fármaco.

- 65 La Figura 11 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la depresión ventilatoria en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 5 (modelos activados de depresión y sedación ventilatoria). La depresión ventilatoria (expresada como una fracción de ventilación de valores iniciales) se expresó a través del tiempo de la estimulación (en minutos). El cambio en la ventilación provocado por la auto-limitación de la absorción del opioide a partir de la sedación ofrece una seguridad considerable al paciente (en comparación con la Figura 7 ó 9).

- La Figura 12 es un diagrama de flujo que representa un modelo de simulación por computadora para la administración de dos opioides.

ES 2 325 834 T3

La Figura 13 es un diagrama de flujo que representa la simulación por computadora de Stella^{MR} de las farmacocinéticas de la administración de dos opioides.

La Figura 14 es una gráfica que muestra la salida de la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 13 expresada como un lapso de tiempo de la cantidad total del opioide en el dispositivo de inhalación y en el pulmón del paciente (modelos activados de depresión y sedación ventilatoria). El eje Y muestra los equivalentes de fentanilo de la formulación en el inhalador.(1), del opioide de inicio rápido en el pulmón (2), y el opioide de efecto sostenido en el pulmón (3), expresados en ng/ml (equivalente de fentanilo) del fármaco a través del tiempo (en minutos). Después de aproximadamente 12 minutos, el paciente dejó de inhalar más opioide, reflejando una sedación inducida por el opioide.

La Figura 15 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la concentración de cada opioide y del opioide total en el sitio de efecto en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 13 (modelos activados de depresión y sedación ventilatoria). La cantidad de opioide de inicio rápido (1), el opioide de efecto sostenido (2) y el efecto de la combinación tanto del opioide de inicio rápido como del opioide de efecto sostenido (3) en el sitio de efecto se muestran, en ng/ml de equivalentes de fentanilo, a través del tiempo (en minutos).

La Figura 16 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la depresión ventilatoria durante y después del suministro de los opioides en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 13 (modelos activados de depresión y sedación ventilatoria). La depresión ventilatoria (expresada como una fracción de ventilación de valores iniciales) se expresó a través del tiempo de la simulación (en minutos). La combinación de los dos opioides alcanzó un valor máximo durante la administración del primer opioide.

La Figura 17 es un diagrama de flujo que representa la simulación por computadora de Stella^{MR} de la farmacocinética de la administración de dos opioides, en donde los dos opioides que se están administrando son alfentanilo y morfina.

La Figura 18 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la concentración de alfentanilo, morfina, y el opioide combinado en el sitio de efecto en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 17 (modelos activados de depresión y sedación ventilatoria). La línea 1 muestra la concentración de alfentanilo; la línea 2 muestra la concentración de morfina, y la línea 3 muestra la concentración combinada. Todos los niveles de fármaco se muestran en el sitio de efecto, y se expresan en ng/ml de equivalentes de fentanilo a través del tiempo (en minutos). La administración de fármaco se terminó después del suministro del 90% del fármaco debido a la sedación del paciente. Como se observa en la línea 3, la exposición al opioide mayor se presenta durante la inhalación.

La Figura 19 es una gráfica que muestra el lapso de tiempo de la depresión ventilatoria en la simulación por computadora de Stella^{MR} de la Figura 17 (modelos activados de depresión y sedación ventilatoria). La depresión ventilatoria (expresada como una fracción de ventilación de valores iniciales) se expresó a través del tiempo de la simulación (en minutos). La ventilación disminuyó aproximadamente 65% de los valores iniciales durante la administración del fármaco.

La Figura 20 es una gráfica que muestra la concentración máxima del opioide en el plasma contra la finalización de la concentración de dosis del opioide en el plasma de pacientes a los que se les administró el opioide. La Figura 20A muestra a los pacientes que se les administró con una combinación de fentanilo y fentanilo encapsulado liposomalmente a través de una vía pulmonar. La Figura 20B muestra a los pacientes que se les administró con fentanilo intravenosamente. La concentración máxima del opioide no fue significativamente superior que la concentración al término de la dosis, indicando que si la cantidad del "término de la dosis" no es tóxica, la concentración máxima del opioide tomado por el sujeto probablemente tampoco sea tóxica.

La Figura 21 es una gráfica que muestra el tiempo para el efecto secundario/tóxico contra el tiempo para el término de la dosis para los efectos secundarios y los efectos tóxicos de los pacientes a los que se les administró una combinación de fentanilo y fentanilo encapsulado liposomalmente a través de una vía pulmonar. En todos los casos, el tiempo para la toxicidad fue igual o mayor al tiempo para el efecto secundario.

La Figura 22 es una tabla que muestra la correlación estadística del efecto secundario al efecto tóxico. El efecto secundario se correlaciona con el efecto tóxico a un $p < 04$.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se diseñaron para demostrar sin limitar las modalidades de la presente invención.

Ejemplo 1

Modelo teórico para el suministro de opioides

Los ejemplos 2-4 se basan en un modelo teórico para el suministro de opioides; este modelo teórico se describe con mayor certeza en la presente en el Ejemplo 1.

El modelo teórico para el suministro de opioides se programó en el paquete de simulación por computadoras “Stella” (High Performance Systems, Lebanon, NH). Los elementos mostrados en este ejemplo, tanto en las figuras como en el texto, se adaptan de la representación del modelo Stella, y ambos explican la programación de la simulación, y la forma en que funciona la simulación.

5 En las figuras, los rectángulos representan variables que indican la acumulación de una sustancia (con las excepciones observadas más adelante). Las flechas sin relleno representan el flujo dentro o fuera de los acumuladores, y las flechas rellenas representan los elementos que controlan el flujo. Algunas flechas rellenas se omiten por simplicidad de representación. Los ovalados representan parámetros modelo (entradas) y cálculos independientes del tiempo. Muchos 10 parámetros modelo y constantes se obtuvieron de la técnica anterior (véase Scott JC, Stanski DR los requerimientos de dosis de fentanilo y alfentanilo disminuyeron con la edad. Una evaluación farmacocinética y farmacodinamia simultánea. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987 Jan;240(1): 159-66).

15 (a) *Modelo de sedación*
Se diseñó un modelo para sedación inducida por opioides (Figura 1-Modelo de Sedación). El Opioide en el Sitio de Efecto 1010 se utilizó como una variable que denota la concentración del opioide en el sitio de efecto del fármaco. Si estuvo presente más de un opioide en el sitio de efecto del fármaco, el Opioide en el Sitio de Efecto 1010 se constituyó para representar la suma de los opioides presentes, cada uno normalizado a su potencia relativa (por ejemplo, en los 20 Ejemplos 3 y 4, más adelante).

25 El Umbral de Sedación 1020 se definió como la Concentración del Opioide 1010 que podría hacer que el paciente sea incapaz de utilizar el inhalador. El Umbral de Sedación 1020 se determinó ya sea a través de experimentación o a través de la farmacocinética conocida del opioide.

30 El Evaluador de Sedación 1030 fue una prueba de que la Concentración de Opioides 1010 excedió o no el Umbral de Sedación 1020. Si la Concentración de Opioides 1010 excedió el Umbral de Sedación 1020, el evaluador de sedación convirtió el valor del Estado de Sedación 1040 de 0 a 1. El Estado de Sedación 1040 fue una excepción a la regla de que los rectángulos representan la acumulación de una sustancia: en lugar de esto, la función del Estado de Sedación 1040 dentro del modelo fue aquél de un componente de memoria, que podría recordar que el opioide 35 habían excedido el umbral de sedación. En modelos posteriores, los datos provenientes del Estado de Sedación 1040 funcionaron para suspender la administración adicional de opioides, simulando la sedación del paciente y el retiro resultante del inhalador de la boca.

35 (b) *Modelo para depresión ventilatoria*
Se programó una simulación para depresión ventilatoria (Figura 2). En este modelo, se produjo CO₂ mediante la actividad metabólica del cuerpo a una proporción para Producción de CO₂ 2010, que se hizo fluir en el plasma, (CO₂ en Plasma 2020). La Producción de CO₂ 2010 ya sea se determinó experimentalmente, o se conocía de la técnica 40 anterior (véase, por ejemplo, Bouillon T, Schmidt C, Garstka G, Heimbach D, Stafforst D, Schwilden H, Hoeft A. Modelación farmacocinética-farmacodinamia del efecto depresivo respiratorio de alfentanilo. *Anesthesiology.* 1999 Jul; 91 (1): 144-55 and Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Andersen C, Cohane C, Shafer SL. Un modelo de la potencia depresiva ventilatoria de remifentanilo en el estado no estable. *Anesthesiology.* 2003 Oct; 99 (4):779-87.). El CO₂ plasmático 2020 se equilibró con el CO₂ en el cerebro (CO₂ en el Cerebro 2040) a una proporción (Cerebro-CO₂ 45 en Plasma de Equilibrio 2030). El CO₂ se eliminó del plasma de una forma que simuló la exhalación del aire desde los pulmones, a una proporción de Eliminación de CO₂ 2050 que se suministró por el parámetro Depresión Ventilatoria 2060.

50 La Depresión Ventilatoria 2060 aumentó a medida que la concentración del opioide en el sitio de efecto del fármaco (Opioide en el Sitio de Efecto 1010) aumentó. La depresión ventilatoria disminuyó la eliminación de CO₂ de los pulmones (Eliminación de CO₂ 2050), provocando que el CO₂ aumentara en el cerebro, (CO₂ en el Cerebro 2040). A medida que el CO₂ del Cerebro 2040 aumentó, se estimula la ventilación a través del efecto negativo sobre la Depresión Ventilatoria 2060, compensando en parte los efectos depresivos del Opioide en el Sitio de Efecto 1010, que tiene un efecto positivo sobre la Depresión Ventilatoria 2060.

55 55 Se diseñaron otros parámetros para el efecto Depresión Ventilatoria 2060; la suma de estos parámetros se ilustra en este modelo como Parámetros Modelo 2070; los parámetros que comprenden los Parámetros Modelo 2070 se describieron con mayor detalle en la Figura 5. Estos Parámetros Modelo 2070 llevan a cabo la Depresión Ventilatoria 2060, que a su vez lleva a cabo la Eliminación de CO₂ 2050 y el CO₂ del Cerebro 2040.

60 60 Aunque la programación de esta simulación en Stella es novedosa, el modelo de depresión ventilatoria se conoce en la técnica, y se denomina como un “Modelo de Respuesta Indirecta”.

65 (c) *Modelo del dispositivo*
En la Figura 3 se muestra un modelo para el dispositivo de inhalación. Dosis 3050 representa la cantidad total de opioide agregado al Inhalador. Opioide Dosis 3050 se agrega al inhalador a una proporción de Relleno del Inhalador 3010. Esta proporción se requiere para que funcione la simulación, aunque se calcula a una proporción instantánea. La

Formulación en el Inhalador 3020 representa el opioide contenido dentro del inhalador. El paciente inhala la formulación a una proporción de inhalación (Inhalación 3030) en los pulmones, (Formulación en los Pulmones 3040). La Inhalación 3030 se lleva a cabo por la Depresión Ventilatoria 2060 y el Estado de Sedación 1040. Específicamente, la Inhalación 3030 se muestra por el aumento de la Depresión ventilatoria 2060. Por ejemplo, si la Depresión Ventilatoria 2060 fue del 50% de los valores iniciales, entonces el fármaco se inhaló a la mitad de la proporción de los valores iniciales (la Inhalación 3030 fue los valores iniciales a la mitad). Sin embargo, si el Estado de Sedación 1040 = 1, entonces la inhalación del fármaco en los pulmones termina, y ya no se inhala más fármaco.

10 (d) *Modelo farmacocinético*

Se programó un modelo farmacocinético para el opioide sistémico. La Formulación en los Pulmones 3040 se absorbió sistémicamente a una proporción de Absorción Sistémica 4010 en el plasma sanguíneo (Opioide en Plasma 4020). El Opioide en Plasma 4020 se equilibró a una proporción del Equilibrio del Fármaco en el Sitio de Efecto en el Plasma 4030 con el opioide en el sitio del efecto del fármaco (Opioide en el Sitio de Efecto 1010). El opioide 15 también se volvió a distribuir en el tejido, Opioide en Tejidos 4060 a una proporción de Redistribución del Opioide 4050 o se eliminó del plasma a una proporción de Eliminación del Opioide 4070. El Opioide en el Tejido 4060 y la Redistribución del Opioide 4050 se programaron como los parámetros opcionales que se podrían utilizar o no dependiendo del modelo farmacocinético del opioide particular utilizado. Las proporciones de Absorción Sistémica 4010, Equilibrio del Fármaco en el Sitio de Efecto en el Plasma 4030, la Eliminación del Opioide 4070, y la Redistribución 20 del Opioide 4050 todos se determinaron mediante un vector de parámetros farmacocinéticos del opioide particular que será administrado, representado en el modelo como Parámetros Farmacocinéticos del Opioide 4080, y calculados mediante modelación farmacocinética.

25 Aunque la programación de esta simulación en Stella fue novedosa, el Modelo Farmacocinético se conoce en la técnica, y se denomina como un "Modelo Farmacocinético Mamilar con un Sitio de Efecto". Los modelos mamilares según se representaron anteriormente típicamente tienen 0, 1 ó 2 compartimientos de tejido, proporcionando modelos denominados como modelos de 1, 2, ó 3 compartimientos con un sitio de efecto, respectivamente.

30 Ejemplo 2

30 *Administración de un opioide individual*

Este ejemplo es una aplicación del Ejemplo 1: Modelo Teórico para el suministro de Opioides. Se debe entender que este ejemplo ilustra el Modelo Teórico para el suministro de Opioides que se está utilizando; los parámetros modelo no reflejan ningún opioide específico. En lugar de esto, los parámetros modelo en este ejemplo se han diseñado para demostrar claramente el aspecto de auto-limitación del sistema propuesto para el suministro opioides. Este ejemplo muestra la integración de las cuatro simulaciones según se describió en el Ejemplo 1, y la salida del modelo cuando la simulación está corriendo.

40 (a) *Integración del modelo*

La Figura 5 muestra los elementos del modelo según se describió en el Ejemplo 1, en donde se administra un opioide individual a través de inhalación. La Figura 5 abarca: un Modelo de Dispositivo 5010 que es equivalente al Modelo de Dispositivo mostrado y explicado en el Ejemplo 1 como un todo de la Figura 3; un Modelo Farmacocinético 45 5020 que es equivalente al Modelo Farmacocinético mostrado y explicado en el Ejemplo 1 como el todo de la Figura 4 (con excepción de la exclusión de los parámetros opcionales del Opioide en Tejidos 4060 y la Redistribución de Opioides 4050, y con excepción adicional de que los Parámetros Farmacocinéticos del Opioide 4080 se constituyeron en la Absorción Sistémica 4010, la Eliminación de Opioides 4070, y el Equilibrio en el Sitio de Efecto del Plasma 5030, y no mostrado como un parámetro por separado -véase el código fuente para mayor información); un Modelo para Depresión Ventilatoria 5030, que fue equivalente al Modelo para Depresión Ventilatoria mostrado y explicado en el Ejemplo 1 como el todo de la Figura 2 (con excepción de que los Parámetros modelo 2070 se muestran en forma "expandida", con diversos elementos que comprenden los Parámetros modelo 2070, a saber $\text{PACO}_2 @ 0$ 2071, kel CO_2 2072, ke0 CO_2 2073, C50 2074, Gamma 2075, y F2076, mostrados; y un Modelo de Sedación 5040, que es equivalente 55 al Modelo de Sedación mostrado en la Figura 1. Las mecánicas de estos cuatro modelos se describieron a fondo en el Ejemplo 1, con excepción de que la expansión de los Parámetros Modelo 2070, las mecánicas de los mismos se explican como sigue:

60 El CO_2 en Valores Iniciales 2071 es el CO_2 en el valor inicial, antes de la administración del opioide. kel CO_2 2072 es la proporción de eliminación que se relaciona con el CO_2 en Plasma 2020 a la Eliminación de CO_2 2050, de tal forma que esté en los valores iniciales (es decir, en ausencia de la depresión ventilatoria):

$$\text{Eliminación de CO}_2 2050 = \text{kel CO}_2 2072 \times \text{CO}_2 \text{ en plasma 2020}.$$

65 Se sigue que en los valores iniciales, el dióxido de carbono en el cuerpo está en estado estable, y por lo tanto la eliminación de CO_2 2050 = Producción de CO_2 2010. Esto permite el cálculo de la proporción de producción de CO_2 (que es constante) en los términos del CO_2 del Valor Inicial 2071 y kel CO_2 2072 como:

ES 2 325 834 T3

Producción de CO₂ 2010 = kel CO₂ 2072 x CO₂ en Plasma en Valor Inicial 2071.

La proporción de equilibrio plasmático en el Cerebro 2020 es determina por el parámetro ke0 CO₂ 2073, de tal forma que:

Equilibrio Plasmático en el Cerebro 2020 = ke0 CO₂ 2073 x (CO₂ en Plasma 2020 – CO₂ en el cerebro 2040).

10 Los opioides deprimen la ventilación como una función sigmoidal del opioide en el Sitio de Efecto 1030, y los parámetros C50 2074, la concentración del opioide asociada con el 50% del efecto máximo, y gamma 2075, la pendiente de la concentración contra la relación de respuesta, con la contribución del opioide a la depresión ventilatoria expresada como:

15 **Opiode en el sitio de efecto 1030** $g^{\text{gamma}2075}$

1-

20 $C50\ 2074^{\text{gamma}2075} + \text{opioide en el sitio de efecto 1030}^{\text{gamma}2015}$

25 Por el contrario, el dióxido de carbono estimula la ventilación. El aumento en la ventilación se puede modelar como una función de CO₂ de Valor Inicial 2071, CO₂ en el Cerebro 2040, y F 2076, un parámetro que describe la pendiente de la relación:

$$\left(\frac{\text{CO}_2 \text{ en el cerebro 2040}}{\text{CO}_2 \text{ de valor inicial 2071}} \right) F2076$$

30

Colocando estos juntos, la depresión Ventilatoria 2060 se puede describir como:

35 **Depresión ventilatoria 2060 =**

$$\left(1 - \frac{\text{Opiode en el sitio de efecto 1030}^{\text{gamma}2075}}{C50\ 2074^{\text{gamma}2075} + \text{Opiode en el sitio de efecto 1030}^{\text{gamma}2015}} \right) \times \left(\frac{\text{CO}_2 \text{ en el cerebro 2040}}{\text{CO}_2 \text{ de valor inicial 2071}} \right) F2076$$

45

Con la Depresión Ventilatoria 2060 ahora definida, se podrá definir por completo la Eliminación de CO₂ 2050 en presencia de la depresión ventilatoria inducida por el opioide:

50 Eliminación de CO₂ 2050 = kel CO₂ 2072 x CO₂ en plasma 2020 x Depresión Ventilatoria 2060 que completa la descripción del modelo.

De esta forma, los modelos a partir del Ejemplo 1 se combinaron en un modelo único de efecto del opioide. Este modelo, mostrado en la Figura 5, también se puede describir mediante el siguiente modelo matemático, según se representa en el lenguaje de programación Stella (código fuente):

55

```
Brain_CO2_2040(t)=Brain_CO2_2040(t-
dt)+(Brain_Plasma_CO2_Equilibration_2020) * dt INIT Brain_CO2_2040 =
60 Baseline_CO2_2071
```

65

ES 2 325 834 T3

ENTRADAS:

```
5 Brain_Plasma_CO2_Equilibration_2020 =
ke0_CO2_2073*(Plasma_CO2_2020+Brain_CO2_2040)

10 Formulation_in_Inhaler_3020(t) =
Formulation_in_Inhaler_3020(t-dt) + (Fill_Inhaler_3010-
Inhalation_3030) * dt

15 INIT Formulation_in_Inhaler_3020 = 0
```

20 ENTRADAS:

```
25 Fill_Inhaler_3010 = si tiempo = 0 entonces Dose_3050/DT
resto 0
```

30 SALIDAS:

```
35 Inhalation_3030 = Si Sedation_State_1040 = 0 entonces
.5*(Ventilatory_Depresion_2060) resto 0

40 Formulation_in_Lung_3040(t) = Formulation_in_Lung_3040(t -
dt) + (Inhalation_3030 - Systemic_Absorption_4010) * dt

INIT Formulation_in_Lung_3040 = 0
```

45 ENTRADAS:

```
50 Inhalation_3030 = Si Sedation_State_1040 = 0 entonces .5*
(Ventilatory_Depresion_2060) resto 0
```

55

60

65

ES 2 325 834 T3

SALIDAS:

```
5 Systemic_Absorption_4010 = Formulation_in_Lung_3040 *.693/1
Opioid_in_Effect_Site_1010(t) =
10 Opioid_in_Effect_Site_1010(t-dt) +
(Plasma_Effect_Site_Equilibration_4030) * dt
15 INIT Opioid_in_Effect_Site_1010 = 0
```

ENTRADAS:

```
20 Plasma_Effect_Site_Equilibration_4030 =
(Opioid_in_Plasma_4020-Opioid_in_Effect_Site_1010)*.693/1
25 Opioid_in_Plasma_4020(t) = Opioid_in_Plasma_4020 (t-dt) +
(Systemic_Absorption_4010-Opioid_Elimination_4070 -
30 Plasma_Effect_Site_Equilibration_4030)* dt
35 INIT Opioid_in_Plasma_4020 = 0
```

ENTRADAS:

```
40 Systemic_Absorption_4010 = Formulation_in_Lung_3040*.693/1
```

45 SALIDAS:

```
50 Opioid_Elimination_4070 = Opioid_in_Plasma_4020*.693/10
Plasma_Effect_Site_Equilibration_4030 =
55 (Opioid_in_Plasma_4020-Opioid_in_Effect_Site_1010)*.693/1
Plasma_CO2_2020(t) = Plasma_CO2_2020 (t-dt) +
(CO2_Production_2010 - Brain_Plasma_CO2_Equilibration_2020
```

60

65

ES 2 325 834 T3

```
- CO2_Elimination_2050)* dt
5 INIT Plasma_CO2_2020 = Baseline_CO2_2071

10 SALIDAS:
CO2_Production_2010 = Baseline_CO2_2071*kelCO2_2072

15 SALIDAS:
20 Brain_Plasma_CO2_Equilibration_2020 =
ke0_CO2_2073*(Plasma_CO2_2020-Brain_CO2_2040)

25 CO2_Elimination_2050 =
Plasma_CO2_2020*kelCO2_2072*Ventilatory_Depression_2060

30 Sedation_State_1040(t) = Sedation_State_1040(t-dt) +
(Sedation_Evaluator_1030) * dt

35 INIT Sedation_State_1040 = 0

40 ENTRADAS:
Sedation_Evaluator_1030 = si
45 (Opioid_in_Effect_Site_1010>Sedation_Threshold_1020)
entonces 1 resta 0

50 Baseline_CO2_2071 = 40
55 C50_2074 = .3
Dose_3050 = 5
F_2076 = 4
60 Gamma_2075 = 1.2
Ke0_CO2_2073 = 0.92

65
```

```

kelCO2_2072 = 0.082
5
Sedation_Threshold_1020 = 1.5
10
Ventilatory_Depression_2060 = (1-
Opioid_in_Effect_Site_1010^Gamma_2075/(C50_2074^Gamma_2075+
Opioid_in_Effect_Site1010^Gamma_2075))*(Brain_CO2_2040/Base
15
line_CO2_2071)^F_2076

```

(b) *Salida del modelo cuando corre con el Modelo para Depresión Ventilatoria y el Modelo Desactivado de Sedación*

20 El modelo diseñado como se describió en (a) se corrió como una simulación del efecto del opioide, utilizando los siguientes parámetros iniciales: Formulación en el Inhalador 3020 = 5 mililitros en el tiempo = 0. El modelo se dejó correr a través de un lapso de tiempo de dos horas. Para esta simulación, el ciclo de retroalimentación sobre los aspectos de absorción del fármaco del Modelo para Depresión Ventilatoria (es decir, la retroalimentación del efecto de la Depresión Ventilatoria 2060 sobre el Modelo del Dispositivo 5010), y el Modelo de Sedación se desactivaron. La 25 salida del modelo, cuando corrió, se gráfico para diversos parámetros de las Figuras 6 y 7.

30 La Figura 6 muestra la salida del modelo según corrió en ausencia de la inhalación autolimitante del paciente del opioide (es decir, con el Modelo para Depresión Ventilatoria y el Modelo de Sedación). La Figura 6 muestra que el lapso de tiempo del fármaco en el inhalador (Formulación en el Inhalador 3020-línea 1), y en los pulmones (Formulación en los Pulmones 3040-línea 2) en ausencia de los aspectos auto-limitantes de la invención. La cantidad del fármaco en el inhalador disminuyó establemente durante los primeros 10 minutos de simulación, a una proporción de Inhalación 3030. La cantidad del fármaco en los pulmones reflejó los procesos netos de inhalación del fármaco en los pulmones, y la absorción del fármaco proveniente de los pulmones en la circulación sistémica.

35 La Figura 7 muestra la Depresión Ventilatoria 2060 a través del tiempo, para la misma simulación (Modelo de Depresión Ventilatoria y Modelo de Sedación Desactivados). La salida de la gráfica indica que la ventilación del paciente disminuyó a aproximadamente el 25% de la ventilación de valores iniciales en esta simulación. La depresión ventilatoria persistió durante aproximadamente 5-10 minutos. La calda en la ventilación se revistió como el dióxido de carbono constituido en el plasma del paciente, y, a la misma proporción, los pulmones del paciente (no simulado), 40 contrarrestando el efecto depresivo del opioide sobre la ventilación. Esta calda en la ventilación expuso al paciente a riesgo de daño por hipoxia.

(c) *Salida del modelo cuando corre con el Modelo de Depresión Ventilatoria activado*

45 La simulación utilizada en (b) modificó al activar el Modelo para Depresión Ventilatoria, y correr nuevamente con los mismos parámetros iniciales de la Formulación en el Inhalador 3020 = 5 mililitros en el tiempo 0. La salida de diversos parámetros se graficaron durante el tiempo. La Figura 8 muestra la Formulación en el Inhalador 3020 (línea 1), representando la cantidad del fármaco que está a la izquierda en el inhalador, y la Formulación en los Pulmones 3040 (línea 2), que representa la cantidad del fármaco en los pulmones, en presencia de la Depresión Ventilatoria, uno 50 de los dos aspectos auto-limitantes de la invención (el otro será el de sedación). En comparación con el Ejemplo 2(b), según se esperaba, tomó más tiempo inhalar el fármaco cuando la simulación se corrió con el modelo de Depresión Ventilatoria activado -la inhalación del fármaco en la Figura 8 se llevó a cabo durante aproximadamente 17 minutos en oposición con los 10 minutos de la Figura 6. Esto fue debido a una reducción en la ventilación provocada por la depresión ventilatoria, que limitó la exposición del paciente al opioide. Esta reducción de la ventilación se ilustró mejor 55 en la Figura 9, que gráfico la Depresión Ventilatoria 2060 durante el tiempo para la misma simulación. La Depresión Ventilatoria 2060 se deprimió al 50% en la Figura 9. Cuando se compara con la simulación mostrada en la Figura 7, el paciente estuvo respirando cuando mucho a la mitad (en la Figura 9) al igual que cuando la simulación se corrió con el Modelo desactivado de Depresión Ventilatoria (en la Figura 7). Esta simulación muestra que el cambio en la ventilación provocado por la auto-limitación de la absorción del opioide ofrece considerable seguridad para al paciente.

60 (d) *Salida del modelo cuando corre con el Modelo para Depresión Ventilatoria y el Modelo de Sedación activados*

La misma simulación (Formulación en el Inhalador 3020 = 5 mililitros en el tiempo = 0) se corrió, este tiempo tanto con el modelo para Depresión Ventilatoria 5030 como el Modelo para Sedación 5040 activados. La salida de diversos parámetros se gráfico, a través del tiempo. La Figura 10 muestra el lapso de tiempo de la Formulación en el Inhalador 3020 (Línea 1) y la Formulación en los Pulmones 3040 (Línea 2) en presencia de la depresión y sedación ventilatoria. Como se observa en la figura, después de 8 minutos se detuvo por completo la inhalación del fármaco. La

ES 2 325 834 T3

razón fue que el paciente quedó sedado, y ya no mantuvo el inhalador en la boca (simulado aquí como el Estado de Sedación 1040 cambiando de 0 a 1). En este tiempo, aproximadamente 2 mililitros se mantuvieron en la Formulación en el Inhalador 3020, y por lo tanto, aproximadamente el 40% de la dosis del opioide permaneció en el inhalador y no se inhaló. La Figura 11 gráfica la Depresión Ventilatoria 2060 durante el lapso de tiempo de esta simulación. La depresión máxima de la ventilación en la Figura 11 fue de aproximadamente el 60%. En comparación con la Figura 9, es evidente la seguridad mejorada de la sedación inducida por el opioide.

De esta forma, el Ejemplo 2, según se ilustra en la Figuras 5 a 11, demuestra a través de la simulación los efectos y ventajas del sistema auto-limitante del suministro de opioides, según se describe en la presente.

10 Ejemplo 3

Administración de dos opioides

15 En esta simulación, los parámetros modelo no reflejan ninguno de los opioides específicos, aunque se han ajustado para demostrar claramente el aspecto de auto-limitación del sistema propuesto para el suministro de opioides. La simulación modela y mide las mismas variables, este tiempo para una composición de opioide que comprende dos opioides diferentes con diferente farmacocinética.

20 (a) *Constitución de un modelo de dos opioides*

La Figura 12 se dirige a la forma en que se combinan dos opioides en una concentración de opioides individuales para el modelo. En la simulación de dos opioides, el Opioide Rápido en el Sitio de Efecto 12010 representa la concentración del opioide de inicio rápido; el Opioide Lento en el Sitio de Efecto 12020 representa el opioide de inicio lento. Cada uno de éstos se determina en paralelo y de la misma forma que en el modelo de opioide único (Ejemplo 2). Sin embargo, cada uno se determina por separado, luego se combina para determinar la Concentración en el Sitio de Efecto del Opioide Combinado 12030. La Concentración en el Sitio de Efecto del Opioide Combinado 12030 se calcula utilizando la potencia relativa conocida de cada opioide, la Potencia Relativa 12040. La Concentración en el Sitio de Efecto del Opioide combinado 12030 es igual a, y se representa como, el Opioide en el Sitio de Efecto 1010 en los modelos de dos opioides ilustrados en las Figuras 13 y 17.

35 La Figura 13 ilustra el algoritmo para la simulación del modelo de dos opioides. Esto abarca: un Modelo de Dispositivo 13010, el equivalente e ilustrado como Modelo de Dispositivo 5010 y como se describe en los Ejemplos 1 y 2; un Modelo Farmacocinético 13020 que comprende una combinación de dos casos del Modelo Farmacocinético 5020 (uno para el opioide rápido, y uno para el opioide lento), cada uno según se ilustra en la Figura 4 y en la Figura 5, y como se describe en los Ejemplos 1 y 2, y cada uno que corre en paralelo, luego se combina utilizando el Modelo de Dos Fármaco 13050, según se describe en la Figura 12; un Modelo para Depresión Ventilatoria 5030, según se ilustra en la Figura 2 y la Figura 5, y según se describe en los Ejemplos 1 y 2; y un Modelo para Sedación, 5040, según se ilustra en la Figura 2, Figura 5, y como se describe en los Ejemplos 1 y 2.

40 El modelo mostrado en la Figura 13 también se puede describir por el siguiente modelo matemático, según se representa en el lenguaje de programación Stella (código fuente).

```
45 Brain_CO2_2040(t) = Brain_CO2_2040 (t - dt) +  
    (Brain_Plaza_CO2_Equilibration_2020 * dt)  
50 INIT Brain_CO2_2040 = Baseline_CO2_2071  
  
55 ENTRADAS:  
    Brain_Plaza_CO2_Equilibration_2020 =  
60    ke0_CO2_2073*(Plaza_CO2_2020-Brain_CO2_2040)  
    Formulation_in_Inhaler_3020(t) =  
65    Formulation_in_Inhaler_3020(t - dt) + (Fill_Inhaler_3010-
```

ES 2 325 834 T3

```
15 Inhalation_1_3031 = Inhalation_2_3032) * dt
20 INIT Formulation_in_Inhaler_3020 = 0

25 ENTRADAS :
30 Fill_Inhaler_3010 = con tiempo = 0 entonces Dose_3050/DT
35 resto 0

40 SALIDAS:
45 Inhalation_1_3031 = si Sedation_State_1040 = 0 entonces
50 0.25*Ventilatory_Depression resto 0
55 Inhalation_2_3032 = si Sedation_State_1040 = 0 entonces
60 0.25*Ventilatory_Depression_2060 resto 0
65 Opicid_in_Effect_Site_1010(t) =
70 Opicid_in_Effect_Site_1010(t-dt)
75 INIT Opioid_in_Effect_Site_1010 =0
80 Plasma_CO2_2020(t) = Plasma_CO2_2020(t-dt) +
85 (CO2_Production_2020 - Brain_Plasma_CO2_Equilibration_2020
90 - CO2_Elimination_2050)* dt
95 INIT Plasma_CO2_2020 = Baseline_CO2_2071

100 ENTRADAS:
105 CO2_Production_2010 = (coloque la ecuación del lado derecho
110 aqui...)

115 SALIDAS:
```

ES 2 325 834 T3

```
Brain_Plasma_CO2_Equilibration_2020 =
5    ke0_CO2_2073*(Plasma_CO2_2020-Brain_CO2_2040)
CO2_Elimination_2050 =
10   Plasma_CO2_2020*kelCO2_2072*Ventilatory_Depresion_2060
Rapid_Drug_Effect_Site(t) = Rapid_Drug_Effect_Site(t-dt) +
15   (Rapid_Drug_plasma_Effect_Site_Equilibration * dt)
INIT Rapid_Drug_Effect_Site = 0

20
ENTRADAS:
25   Rapid_Drug_Plama_Effect_Site_Equilibration =
(Rapid_Drug_In_Plama-Rapid_Drug_Effect_Site)*.693/1
30   Rapid_Drug_In_Plama(t) = Rapid_Drug_In_Plama(t-dt) +
(Rapid_Drug_Absorption - Rapid_Drug_Clearance -
35   Rapid_Drug_Plama_Effect_Site_Equilibration) * dt
INIT Rapid_Drug_In_Plama =0

40
ENTRADAS:
45   Rapid_Drug_Absorption =
Rapid_Formulation_in_Lung*.693/1*Rapid_Drug_Concentration

50
SALIDAS:
55   Rapid_Drug_Clearance =Rapid_Drug_In_Plama*.693/10
Rapid_Drug_Plama_Effect_Site_Equilibration =
60   (Rapid_Drug_In_Plama - Rapid_Drug_Effect_Site)*.693/1
Rapid_Formulation_in_Lung(t) = Rapid_Formulation_in_Lung(t-
65
```

```

dt) + (Inhalation_1_3031 - Rapid_Drug_Absorption) * dt
5 INIT Rapid_Formulation_in_Lung =0

10 ENTRADAS:
Inhalation_1_3031 = si Sedation_State_1040 = 0 entonces
15 0.25*Ventilatory_Depression resto 0

20 SALIDAS:
Rapid_Drug_Absorption =
25 Rapid_Formulation_in_Lung*.693/1*Rapid_Drug_Concentration
Sedation_State_1040(t) = Sedation_State_1040 (t-dt) +
30 (Sedation_Evaluator_1030) * dt
INIT Sedation_State_1040 = 0
35

ENTRADAS:
40 Sedation_Evaluator_1030 = si (Opioid_in_Effect_Site_1010 >
Sedation_Threshold_1020) entonces 1 resto 0
45 Slow_Drug_Effect_Site(t)= Slow_Drug_Effect_Site (t-dt)
+(Slow_Drug_Plama_Effect_Site_Equilibration)*dt
50 INIT Slow_Drug_Effect_Site = 0

55 ENTRADAS:
Slow_Drug_Plama_Effect_Site_Equilibration =
60 (Slow_Drug_In_Plama - Slow_Drug_Effect_Site)*.693/10
Slow_Drug_In_Plama(t) = Slow_Drug_In_Plama(t-dt) +
65

```

ES 2 325 834 T3

```
(Slow_Drug_Absorption - Slow_Drug_Clearance -  
5 Slow_Drug_Plama_Effect_Site_Equilibration)*dt  
INIT Slow_Drug_In_Plama = 0  
  
10  
ENTRADAS:  
  
15 Slow_Drug_Absorption =  
Slow_Formulation_In_Lung*.693/12*Slow_Drug_Concentration  
  
20  
SALIDAS:  
  
25 Slow_Drug_Clearance = Slow_Drug_In_Plama*.693/300  
Slow_Drug_Plama_Effect_Site_Equilibration =  
30 (Slow_Drug_In_Plama-Slow_Drug_Effect_Site)*.693/10  
Slow_Formulation_In_Lung(t) = Slow_Formulation_In_Lung (t-  
35 dt) +(Inhalation_2_3032-Slow_Drug_Absorption) * dt  
INIT Slow_Formulation_In_Lung = 0  
  
40  
ENTRADAS:  
  
45 Inhalation_2_3032 = si Sedation_State_1040 = 0 entonces  
0.25*Ventilatory_Depresion 2060 resto 0  
  
50  
SALIDAS:  
  
55 Slow_Drug_Absorption =  
Slow_Formulation_In_Lung*.693/12*Slow_Drug_Concentration  
60 Baseline_CO2_2071 = 40  
C50_2074 = .3  
  
65
```

```

Dose_3050 = 5
5 F_2076 = 4
Gamma_2075 = 1.2
10 Ke0_CO2_2073 = 0.92
    KelCO2_2072 = 0.082
15 Opioid_in_Effect_Site_1010 = Rapid_Drug_Effect_Site +
    Slow_Drug_Effect_Site
20 Rapid_Drug_Concentration = 1
    Sedation_Threshold_1020 = 1.5
25 Slow_Drug_Concentration = 1
    Ventilatory_Depresion_2060 = (1-
30 Opioid_in_Effect_Site_1010^Gamma_2075/(C50_2074^Gamma_2075+
    Opioid_in_Effect_Site_1010^Gamma_2075))* (Brain_CO2_2040/
35 Baseline_CO2_2071)^F_2076

```

40 (b) *Salida del modelo cuando corre con el Modelo para Depresión Ventilatoria y el Modelo para Sedación activado*

45 La misma simulación (Formulación en el Inhalador 3020 = 5 mililitros en el tiempo = 0) se corrió en el modelo de dos opioides según se ilustró en el Ejemplo 3(a) y la Figura 13. La Figura 14 muestra el lapso de tiempo de la Formulación en el Inhalador 3020 (Línea 1), la Formulación en el Pulmón (Opióide Rápido) 3040 (Línea 2), y la Formulación en el Pulmón(Opióide Lento)3040 (Línea 3), en presencia de la depresión ventilatoria y sedación. La simulación mostró que, durante 12 minutos de corrida, el fármaco se inhaló por el paciente. La proporción de caída en la cantidad de fármaco en el inhalador no fue perfectamente lineal, reflejando la respiración disminuida con la depresión ventilatoria inducida por el opioide.

50 Después de aproximadamente 12 minutos, el paciente dejó de inhalar más opioide, reflejando la sedación inducida por el opioide. El opioide de acción rápida se absorbió rápidamente en la circulación sistémica, lo cual limitó bastante la forma en que se acumuló en el pulmón, y produjo una caída rápida en la concentración en el pulmón cuando el paciente dejó de inhalar más opioide. El opioide de acción lenta se absorbió lentamente por el pulmón, lo cual permitió que se acumulara más fármaco en el pulmón durante la inhalación y la administración del opioide en la circulación sistémica durante más de dos horas después de terminar el suministro del opioide al paciente.

55 La Figura 15 muestra diferentes variables para la misma simulación. En la Figura 15, la línea 1 indica la concentración del opioide de acción rápida en el sitio de efecto (Sitio de Efecto del Fármaco Rápido), a través del tiempo, y demuestra el aumento rápido debido a la rápida absorción y el rápido equilibrio en el sitio de efecto en plasma, y una caída rápida debida al metabolismo rápido.

60 La línea 2 es la concentración del opioide de acción lenta en el sitio de efecto (Sitio de Efecto del Fármaco Lento), a través del tiempo, y demuestra un aumento lento en la concentración debido a la baja absorción y bajo equilibrio en el sitio de efecto plasmático, y una lenta disminución a través del tiempo debida a un metabolismo lento. La línea 3 muestra la concentración combinada del fármaco de inicio rápido y lento (Concentración en el Sitio de Efecto del Opióide Combinado). Como se puede observar, la combinación alcanza un valor máximo durante la administración del primer opioide.

ES 2 325 834 T3

La Figura 15 y la Figura 14 muestran diferentes variables para la misma corrida de simulación, en el mismo eje X (tiempo). Por lo tanto se puede hacer referencia nuevamente a la Figura 14 para ver que el paciente detuvo la auto-administración del fármaco en aproximadamente 12 minutos. Cuando se interpone la Figura 14 con la Figura 15, se puede ver que esto reflejó la respuesta del paciente al opioide de acción rápida, a medida que la concentración del opioide de acción lenta fue insignificante a los 12 minutos. Sin embargo, la concentración de opioide total permaneció bastante estable a través del tiempo. Esto reflejó que el opioide de acción lenta que reemplaza gradualmente el opioide de acción rápida en el Sitio de Efecto a medida que el opioide de acción rápida se eliminó del sistema a través del Aclaramiento Rápido del Fármaco.

La Figura 16 muestra el lapso de tiempo de la Depresión Ventilatoria 2060 durante y después del suministro de los opioides con el sistema de suministro de dos opioides, en la misma corrida de simulación. La Figura 16 ilustra una disminución inicial en la ventilación a aproximadamente el 60% del valor inicial. Segundo se mencionó anteriormente (en la descripción para la Figura 11), esto se tolera bien por los pacientes. A medida que se acumula el CO₂, se estimula la ventilación. Obsérvese que existe muy poca disminución en la ventilación después de esta caída inicial. La razón es que ahora existe una acumulación adecuada de CO₂ en el paciente para seguir conduciendo la ventilación.

Según se demostró por las Figuras 13, 14 y 15, en la modalidad de dos fármacos del dispositivo, el primer fármaco actúa como una “solución de ensayo” de la sensibilidad del paciente a los opioides, y limita la dosis tanto del primero como del segundo opioide. De esta forma, el paciente puede recibir un opioide de acción lenta sin recibir una dosis excesiva. Una combinación de dos opioides, uno de los mismos de acción rápida, por lo tanto se puede utilizar para aumentar el perfil de seguridad cualquier opioide solo, o, más particularmente, del opioide de acción lenta.

25 Ejemplo 4

Alfentanilo y morfina como ejemplos de opioides en el modelo de dos fármacos

Este ejemplo muestra una aplicación del ejemplo 3 para dos fármacos específicos, a saber, alfentanilo y morfina, en donde alfentanilo es el opioide de acción rápida y morfina es el opioide de acción lenta.

La Figura 17 abarca: un Modelo de Dispositivo 17010, que comprende 2 Modelos de Dispositivo 5010, según se describe en la Figura 5 y explicado en el Ejemplo 1, y cada corrida en paralelo, aunque cada una se modificó y se volvió a marcar para los parámetros conocidos específicos de los opioides alfentanilo y morfina; un Modelo para Depresión Ventilatoria 5030, según se describe en la Figura 2, un Modelo para Sedación 5040, según se describe en la Figura 1, y un Modelos para Dos Fármacos, 17050, según se describe en la Figura 12 aunque se volvió a marcar para reflejar los fármacos específicos alfentanilo y morfina. La Figura 17 expone todos los parámetros 2070 del modelo para depresión ventilatoria, 17030. Los parámetros 4080 de los modelos farmacocinéticos para morfina y alfentanilo, 17020, ahora se exponen completamente. Alfentanilo y morfina cada uno representados por un modelo mamilar de 3 compartimiento con un sitio de efecto.

El modelo mostrado en la Figura 17 también se puede describir por el siguiente modelo matemático, según se representa en el lenguaje de programación Stella. Las constantes para alfentanilo y morfina se basan en la literatura existente para estos fármacos.

45

(Esquema pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 325 834 T3

```
Alfentanil_in_Inhaler(t) = Alfentanil_in_Inhaler(t-dt) +
5 (-Inhale_Alfentanil)*dt
INIT Alfentanil_in_Inhaler =Alfentanil_Dose_ug

10

SALIDAS:
15 Inhale_Alfentanil = Si Sedation_State =0 entonces
Alfentanil_Dose_ug/Dose_Duration*Ventilatory_Depression
20 resto 0

Alfentanil_in_Lung(t) = Alfentanil_in_Lung(t-dt) +
25 (Inhale_Alfentanil-Alfentanil_Uptake)*dt
INIT Alfentanil_in_Lung = 0

30

ENTRADAS:
35 Inhale_Alfentanil = Si Sedation_State =0 entonces
Alfentanil_Dose_ug/Dose_Duration*Ventilatory_Depression
40 resto 0

45 SALIDAS:
50 Alfentanil_Uptake =
```

55

60

65

ES 2 325 834 T3

```
Alfentanil_in_Lung*.693/Alfentanil_Absorption_Half_Life
5
Alfentanil_X1(t) = Alfentanil_X1(t-dt) +(Alfentanil_C12-
Alfentanil_C13 + Alfentanil_CLe +Alfentanil_Uptake-
10
Alfentanil_C11)*dt
INIT Alfentanil_X1 = 0

15
ENTRADAS :
20
Alfentanil_C12 = Alfentanil_X2*Alfentanil_K21-
Alfentanil_X1*Alfentanil_K12
25
Alfentanil_C13 = Alfentanil_X3*Alfentanil_K31-
Alfentanil_X1*Alfentanil_K13
30
Alfentanil_CLe = Alfentanil_Xeffect*Alfentanil_Ke0-
Alfentanil_X1*Alfentanil_Ke0*.001/Alfentanil_Vl
35
Alfentanil_Uptake =
Alfentanil_in_Ling*.693/Alfentanil_Absorption_Half_Life

40
SALIDAS:
45
Alfentanil_C11 = Alfentanil_X1*Alfentanil_K10
Alfentanil_X2(t) = Alfentanil_X2(t-dt) +(-
50
Alfentanil_C12)*dt
INIT Alfentanil_X2 = 0

55
SALIDAS:
60
Alfentanil_C12 = Alfentanil_X2*Alfentanil_K21-
Alfentanil_X1*Alfentanil_K12

65
```

ES 2 325 834 T3

```
Alfentanil_X3(t) = Alfentanil_X3(t-dt) + (-
5
Alfentanil_C13)*dt
INIT Alfentanil_X3 = 0

10
SALIDAS:
Alfentanil_C13 = Alfentanil_X3*Alfentanil_K31-
15
Alfentanil_X1*Alfentanil_K13

Alfentanil_Xeffect(t) = Alfentanil_Xeffect(t-dt)
20
+ (-Alfentanil_CLe)*dt

INIT Alfentanil_Xeffect = 0
25

SALIDAS:
30
Alfentanil_CLe = Alfentanil_Xeffect*Alfentanil_Ke0-
Alfentanil_X1*Alfentanil_Ke0*.001/Alfentanil_Vl
35
Morphine_in_Inhaler(t) = Morphine_in_Inhaler(t-dt) +
(-Inhale_Morphine)*dt
40
INIT Morphine_in_Inhaler = Morphine_Dose_mg*1000

45
SALIDAS:
Inhale_Morphine = Si sedation_state =0 entonces
50
Morphine_Dose_mg*1000/Dose_Duration*Ventilatory_Depression
resto 0
55
Morphine_in_Lung(t) = Morphine_in_Lung(t-dt) +
(Inhale_Morphine-Morphine_Uptake)*dt
60
INIT Morphine_in_Lung = 0

65
```

ES 2 325 834 T3

5 ENTRADAS:

Inhale_Morphine = Si sedation_state = 0 entonces
5
Morphine_Dose_mg*1000/Dose_Duration*Ventilatory_Depression
10 resto 0

15 SALIDAS:

Morphine_Uptake =
20 Morphine_in_Lung*.693/Morphine_Absorption_Half_Life
Morphine_X1(t) = Morphine_X1(t-dt) + (Morphine_C12 +
25 Morphine_C13 + Morphine_C1e + Morphine_Uptake -
Morphine_C11)*dt
30 INIT Morphine_X1 = 0

35 ENTRADAS:

Morphine_C12 = Morphine_X2*Morphine_K21 -
40 Morphine_X1*Morphine_K12
Morphine_C13 = Morphine_X3*Morphine_K31 -
45 Morphine_X1*Morphine_K13
Morphine_C1e = Morphine_Xeffect*Morphine_Ke0 -
50 Morphine_X1*Morphine_Ke0*.001/Morphine_V1
Morphine_Uptake =
55 Morphine_in_Lung*.693/Morphine_Absorption_Half_Life

60 SALIDAS:

ES 2 325 834 T3

```
Morphine_C11 = Morphine_X1*Morphine_K10
5 Morphine_X2(t) = Morphine_X2(t-dt) + (-Morphine_C12)*dt
INIT Morphine_X2 = 0

10
SALIDAS:
15 Morphine_C12 = Morphine_X2*Morphine_K21-
Morphine_X1*Morphine_K12
20 Morphine_X3(t) = Morphine_X3(t-dt) + (-Morphine_C13)*dt
INIT Morphine_X3 = 0

25
SALIDAS:
30 Morphine_C13 = Morphine_X3*Morphine_K31-
Morphine_X1*Morphine_K13
35 Morphine_Xeffect(t) = Morphine_Xeffect(t-dt) +
(-Morphine_CLe) * dt
40 INIT Morphine_Xeffect = 0

45
SALIDAS:
Morphine_CLe = Morphine_Xeffect*Morphine_Ke0-
50 Morphine_X1*Morphine_Ke0*.001/Morphine_Vl,
PaCO2(t) = PaCO2(t-dt) + (CO2_Accumulation-CO2Equilb)*dt
55 INIT PaCO2 = PaCO200

60 ENTRADAS:
CO2_Accumulation = Ke1CO2*PaCO200-
65
```

ES 2 325 834 T3

```
5      
$$k_{elCO2} \cdot Ventilatory\_Depression \cdot PaCO2$$
  
10  
15      SALIDAS:  
20      
$$CO2Equilib = ke0CO2 \cdot (PaCO2 - FeCO2)$$
  
25      
$$FeCO2(t) = FeCO2(t-dt) + (CO2Equilib) \cdot dt$$
  
30      INIT FeCO2 = PaCO200  
35  
40      ENTRADAS:  
45      
$$CO2Equilib = ke0CO2 \cdot (PaCO2 - FeCO2)$$
  
50      
$$Sedation\_State(t) = Sedation\_State(t-dt) +$$
  
55      
$$(Sedation\_Evaluator) \cdot dt$$
  
60      INIT Sedation_State = 0  
65  
70      ENTRADAS:  
75      
$$Sedation\_Evaluator = \begin{cases} 1 & \text{si } \\ 0 & \text{resto} \end{cases}$$
  
80      
$$\text{Combined\_Opioid\_Effect\_Site\_Concentration} < \text{Sedation\_Threshold}$$
  
85      
$$\text{Alfentanil\_Absorption\_Half\_Life} = 1$$
  
90      
$$Alfentanil\_Ce = Alfentanil\_Xeffect / .001$$
  
95      
$$Alfentanil\_Cp = Alfentanil\_X1 / Alfentanil\_V1$$
  
100     
$$Alfentanil\_Dose\_ug = 1500$$
  
105     
$$Alfentanil\_K10 = 0.090957$$
  
110     
$$Alfentanil\_K12 = 0.655935$$
  
115     
$$Alfentanil\_K13 = 0.112828$$
  
120     
$$Alfentanil\_K21 = 0.214$$

```

ES 2 325 834 T3

```
Alfentanil_K31 = 0.017
5 Alfentanil_Ke0 = 0.77
Alfentanil_Vl = 2.18
10 C50 = 1.1
Combined_Opioid_Effeci_Site_Concentration =
Alfentanil_Ce/60+Morphine_Ce/70
15 Dose_Duration = 12
F = 4
20 Gamma = 1.2
ke0CO2 = 0.92
25 KelCO2 = 0.002
Morphine_Absorption_Half_Life = 2
30 Morphine_Ce = Morphine_Xeffect/.001
Morphine_Cp = Morphine_Xl/Morphine_Vl
35 Morphine_Dose_mg = 20
Morphine_K10 = 0.070505618
40 Morphine_K12 = 0.127340824
Morphine_K13 = 0.018258427
45 Morphine_K21 = 0.025964108
Morphine_K31 = 0.001633166
50 Morphine_Ke0 = 0.005
Morphine_Vl = 17.8
PaCO2@0 = 40
55 Sedation_Threshold = 1.5
Ventilatory_Depresion = (1-
60 Combined_Opioid_Effecit_Site_Concentration^Gamma/(C50^Gamma
+Combined_Opioid_Effeci_Site_Concentrtion^Gamma))* (PeCO2/Pa
65 CO2@0)^F
```

La simulación se corrió con un parámetro de partida de 700 mcg de alfentanilo biodisponible y 67 mcg de morfina biodisponible en el inhalador en el tiempo 0 (Alfentanilo en el Inhalador = 700 mcg en el tiempo = 0; morfina en el Inhalador = 67 mcg en el tiempo 0). La Figura 18 y la 19 muestran las concentraciones de diversos parámetros cuando se corrió la simulación. La Figura 18 muestra la concentración de alfentanilo (en ng/ml, línea 1), morfina (en ng/ml, línea 2) y opioide combinado (en ng/ml de equivalentes de fentanilo, línea 3) a través del tiempo (en minutos) en el sitio de efecto después de la inhalación del producto combinado. En este ejemplo, la administración del fármaco ha terminado después de que el 90% del fármaco inhalado se suministró debido a la sedación del paciente. Como se puede observar, la concentración de alfentanilo aumenta rápidamente en el sitio de efecto (línea 1) produciendo un efecto rápido del fármaco. El efecto del fármaco morfina aumenta bastante lento en el sitio de efecto (línea 2), produciendo un aumento lento del efecto del fármaco. La línea 3 muestra las concentraciones en el sitio de efecto del opioide combinado, en donde cada fármaco se ha ajustado para su potencia con relación a fentanilo. La totalidad de las tres líneas tienen diferentes escalas Y, como se puede observar en el eje X, para normalizar las concentraciones en el sitio de efecto para potencia relativa. Como se puede observar en la línea 3, la exposición mayor al opioide se presenta en el tiempo de inhalación, y es casi por completo debida al alfentanilo. Sin embargo, a medida que el alfentanilo se lava del sitio de efecto, se reemplaza casi por completo por el influjo de morfina en el sitio de efecto. La concentración en el sitio de efecto menor a 25 ng/ml sobre la escala de alfentanilo (equivalente a 37.5 ng/ml) sobre la escala de morfina y 0.5 ng/ml sobre la escala de fentanilo debido a su potencia relativa) se considera sub-terapéutica; un paciente típicamente experimentará los efectos analgésicos entre 50 ng/ml y 100 ng/ml (en la escala de alfentanilo), efectos secundarios entre 75 y 125 ng/ml (sobre la escala de alfentanilo) y efectos tóxicos con más de 125 ng/ml (sobre la escala de alfentanilo).

La Figura 19 muestra la depresión ventilatoria a partir de la inhalación de un sistema para suministro de opioides de combinación con alfentanilo y morfina. Como se muestra en la Figura 19, la ventilación disminuye al 65% del valor inicial durante la administración del fármaco, y luego se recupera aproximadamente el 80% del valor inicial a medida que se acumula el CO₂. La ventilación se mantiene al 80% del valor inicial a lo largo de las siguientes 4 horas, a medida que se sostiene el efecto de la morfina.

Como se muestra en la Figuras 17, 18 y 19, en el sistema para suministro de opioides de combinación con alfentanilo y morfina, con base en las simulaciones utilizando los valores paramétricos tomados de la literatura, el sistema para suministro de opioides auto-limitante por el paciente evita la administración de una dosis tóxica del opioide, y proporciona el suministro seguro de un opioide de acción lenta al combinar el opioide de acción lenta con un opioide de acción rápida, y utilizando los efectos del opioide de acción rápida para limitar la exposición total al opioide.

Ejemplo 5

Prueba clínica de las preparaciones de fentanilo en sujetos humanos

(a) Método para la producción de las preparaciones de fentanilo libre y encapsulado en liposomas

Las preparaciones que contienen una mezcla de fentanilo libre y fentanilo encapsulado en liposomas se prepararon al mezclar una fase etanólica con una fase acuosa. La fase etanólica comprendió etanol, citrato de fentanilo, fosfatidilcolina y colesterol. La fase acuosa comprendió agua para inyección. Antes del mezclado, ambas fases se calentaron a una temperatura de aproximadamente 56 hasta 60 grados centígrados. Las dos fases se mezclaron y la mezcla se agitó durante unos 10 minutos más a 56-60 grados centígrados. La mezcla luego se dejó enfriar a temperatura ambiente durante aproximadamente dos horas.

Típicamente, cada ml de la formulación acuosa final contuvo 500 mcg de fentanilo, 40 mg de fosfatidilcolina, 4 mg de colesterol, y 100 mg de etanol. Después del llenado, las preparaciones se sometieron a auto-claves para una esterilización final. Las preparaciones finales contuvieron entre 35 hasta 45% del fentanilo como el fármaco libre con el resto en la fracción encapsulada.

(b) Protocolo del tratamiento

El procedimiento del siguiente ejemplo mostró la forma en que la administración de una mezcla de fentanilo libre y encapsulado en liposomas a través de los pulmones de un paciente suministra concentraciones terapéuticamente eficaces a la corriente sanguínea y que los efectos secundarios de la hipoxia en general (aunque no siempre) se precedieron por somnolencia, desvanecimiento o sedación durante el periodo de administración.

Sujetos voluntarios sanos se trataron con dosis individuales o múltiples de una mezcla de fentanilo libre y encapsulado en liposomas utilizando la unidad accionada por respiración del Nebulizador AeroEclipse^{MR} con aire comprimido ajustado a 8 litros/minutos. Durante cada periodo de dosificación, el nebulizador se cargó con aproximadamente 3 ml de la mezcla de fentanilo libre (40%) y encapsulado en liposomas (60%) y se extruyó a los sujetos para que inhalaran el fármaco nebulizado hasta que el dispositivo ya no generara aerosol para inhalación. Los sujetos que se tornaron somnolientos, con sueño o desvanecimiento durante el periodo de inhalación se alentaron a continuar auto-administrándose el fármaco hasta que el nebulizador ya no generara aerosol. Se recolectaron muestras plasmáticas a través del periodo de administración y durante las 12 horas después del inicio de la administración para supervisar las concentraciones de fentanilo en el plasma. Los pacientes se supervisaron para cualesquiera eventos adversos, incluyendo cambios en la proporción respiratoria y la hipoxia.

ES 2 325 834 T3

A los sujetos control se les administro fentanilo intravenoso.

(c) *Medición de la concentración plasmática máxima y final de la concentración plasmática de la dosis*

5 Con el fin de determinar si los pacientes podrían o no evitar niveles tóxicos del fármaco mediante la auto-limitación del fármaco antes de que se exhibiera un efecto tóxico, la concentración plasmática máxima (Cmax, por sus siglas en inglés) se graficó contra la concentración plasmática al fin de la dosificación (Ceod, por sus siglas en inglés) (Figura 20A). Se encontró que Ceod en la mayoría de los casos estará entre el 80% de Cmax, indicando que la concentración máxima del opioide no fue significativamente superior a la concentración en el momento en que el sujeto detuvo 10 la ingestión del opioide. Esto está en contraste absoluto con los sujetos control (Figura 20B) donde los pacientes que se les administró fentanilo intravenoso exhibieron concentraciones Cmax significativamente superiores a Ceod. Esto indica una seguridad aumentada en la valoración del fármaco por los sujetos, ya que la concentración (y los efectos tóxicos resultantes) del opioide no aumentaron significativamente después de que el sujeto dejó de tomar el opioide. Esto indica que, en una formulación de opioide inhalado de la concentración expuesta durante un período 15 relativamente prolongado de tiempo (2-20 minutos), si la cantidad de "fin de la dosis" no es tóxica, la concentración del opioide tomado por el sujeto también es similarmente no tóxica.

(d) *Determinación de los puntos de tiempo para los efectos secundarios y efectos tóxicos*

20 Con el fin de que los sujetos se auto-valoraran eficazmente, los efectos secundarios del fármaco tales como por ejemplo, desvanecimiento, somnolencia o depresión ventilatoria se deberán presentar antes del inicio de los efectos tóxicos. Los efectos tóxicos se definieron en este experimento como hipoxia sanguínea que da por resultado en una saturación de oxígeno en la sangre menor al 90% de lo normal para el sujeto. Con el fin de determinar si los efectos secundarios se presentan o no antes de los efectos tóxicos, el tiempo para un efecto secundario, y el tiempo para un 25 efecto tóxico, se graficaron con el tiempo para finalizar la dosis (Figura 21). Para cualquier tiempo de finalización de la dosis, el tiempo para el efecto secundario fue igual o más corto que el tiempo para el efecto tóxico, indicando que la somnolencia, desvanecimiento o depresión ventilatoria siempre se llevan a cabo antes o en el momento del efecto tóxico.

30 (e) *Determinación de la correlación entre el efecto tóxico y el efecto secundario*

Con el fin de que los sujetos se auto-valoraran eficazmente, un efecto tóxico casi siempre debe estar precedido por un efecto secundario que provoca (o señala) el término de la administración del fármaco. La Figura 22 muestra, para la población total del estudio, que el efecto secundario se correlaciona estrechamente con el efecto tóxico, indicando que es extremadamente probable que un sujeto que exhibe un efecto tóxico también exhibirá un efecto secundario.

35 Este ejemplo muestra, en una prueba controlada de sujetos humanos, que (1) un efecto tóxico casi siempre está precedido por un efecto secundario, y que (2) Cmax del opioide inhalado, en el perfil de dosificación proporcionado en este ejemplo, es aproximadamente Ceod. Por lo tanto, un sujeto que detiene la administración del opioide cuando 40 se siente un efecto secundario probablemente no alcanzará los niveles de concentración del opioide requeridos para el efecto tóxico.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación de opioide para utilizarse en un método para proporcionar analgesia a un paciente, donde la formulación comprende una cantidad eficaz de al menos un opioide de inicio rápido; y un portador farmacéuticamente aceptable, donde el al menos un opioide de inicio rápido se elige entre fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo, preferiblemente entre fentanilo y alfentanilo; que comprende además una cantidad eficaz de al menos un opioide de efecto sostenido para proporcionar liberación sostenida, donde la concentración y tipo de cada opioide en la formulación se selecciona de tal forma que, durante la inhalación, se alcance la analgesia antes del inicio de dicho efecto secundario, y el inicio de dicho efecto secundario se presenta antes del inicio de la toxicidad, y de tal forma que la concentración plasmática del opioide total máxima no alcance niveles tóxicos, con lo cual el inicio de dicho efecto secundario se puede utilizar por el paciente para terminar la inhalación para evitar la toxicidad.
- 10 2. La formulación según la reivindicación 1, en la que al menos un opioide de efecto sostenido se selecciona de morfina, morfina-6-glucurónido, metadona, hidromorfona, meperidina, un opioide encapsulado en un portador biocompatible que retarda la liberación del fármaco en la superficie del pulmón, y un opioide encapsulado en liposomas.
- 15 3. La formulación según la reivindicación 2, en la que el opioide encapsulado en liposomas es fentanilo encapsulado liposomalmente.
- 20 4. La formulación según la reivindicación 3, en la que el al menos un opioide de efecto sostenido se selecciona de morfina y fentanilo encapsulado liposomalmente.
- 25 5. La formulación según la reivindicación 3, en la que los opioides en la formulación consisten en fentanilo y fentanilo encapsulado liposomalmente.
- 30 6. La formulación según la reivindicación 5, en la que la proporción de concentración de fentanilo encapsulado liposomalmente a fentanilo es de 1:2 hasta 6:1, preferiblemente de 1:1 hasta 5:1, más preferiblemente de 2:1 hasta 4:1, incluso más preferiblemente aproximadamente 3:1.
- 35 7. La formulación del opioide según la reivindicación 5, en la que la concentración de opioide total es de 250 hasta 1500 mcg/ml.
- 40 8. La formulación del opioide según la reivindicación 5, que contiene fentanilo encapsulado liposomalmente en una concentración de 250 hasta 1500 mcg/ml.
- 45 9. La formulación del opioide según la reivindicación 5, que contiene fentanilo en una concentración de 100 hasta 750 mcg/ml.
- 50 10. La formulación del opioide según la reivindicación 5, en la que la concentración del opioide total es de aproximadamente 500 mcg/ml, la concentración de fentanilo es de aproximadamente 200 mcg/ml y la concentración de fentanilo encapsulado liposomalmente es de aproximadamente 300 mcg/ml.
- 55 11. La formulación según la reivindicación 5, en la que la concentración de fentanilo, y la cantidad y tamaño de partícula de la formulación suministrada desde el dispositivo, se selecciona de tal forma que se depositen de 4 hasta 50 mcg/min. de fentanilo en los pulmones durante la inhalación, preferiblemente de tal forma que se depositen de 10 hasta 20 mcg/min. de fentanilo en los pulmones durante la inhalación, más preferiblemente de tal forma que se depositen aproximadamente 15 mcg/min. de fentanilo en los pulmones durante la inhalación.
- 60 12. La formulación según la reivindicación 5, en la que la concentración de fentanilo encapsulado liposomalmente, y la cantidad y tamaño de partícula de la formulación suministrada desde el dispositivo, se selecciona de tal forma que se depositen de 5 hasta 150 mcg/min de fentanilo encapsulado liposomalmente en los pulmones durante la inhalación, preferiblemente de tal forma que se depositen de 10 hasta 90 mcg/min de fentanilo encapsulado liposomalmente en los pulmones durante la inhalación, más preferiblemente de tal forma que se depositen de 15 hasta 60 mcg/min de fentanilo encapsulado liposomalmente en los pulmones durante la inhalación, incluso más preferiblemente, de tal forma que se depositen de 20 hasta 45 mcg/min de fentanilo encapsulado liposomalmente en los pulmones durante la inhalación.
- 65 13. La formulación según la reivindicación 2, en la que los opioides en la formulación consisten en alfentanilo y morfina.
- 70 14. La formulación según la reivindicación 13, que contiene alfentanilo en una concentración de 300 hasta 6700 mcg/ml.
- 75 15. La formulación según la reivindicación 13, en la que la concentración de alfentanilo, y la cantidad y tamaño de partícula de la formulación suministrada desde el dispositivo, se selecciona de tal forma que se depositen de 100 hasta 500 mcg/min de alfentanilo en los pulmones durante la inhalación, preferiblemente de tal forma que se depositen aproximadamente 250 mcg/min de alfentanilo en los pulmones durante la inhalación.

ES 2 325 834 T3

16. La formulación según la reivindicación 13, que contiene morfina en una concentración de 650 hasta 13350 mg/ml.

5 17. La formulación según la reivindicación 13, en la que la concentración de morfina, y la cantidad y tamaño de partícula de la formulación suministrada desde el dispositivo, se selecciona de tal forma que se depositen de 100 hasta 2000 mcg/min de morfina en los pulmones durante la inhalación, preferiblemente de tal forma que se depositen de 200 hasta 1000 mcg/min de morfina en los pulmones durante la inhalación, más preferiblemente de tal forma que se depositen aproximadamente 500 mcg/min de morfina en los pulmones durante la inhalación.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

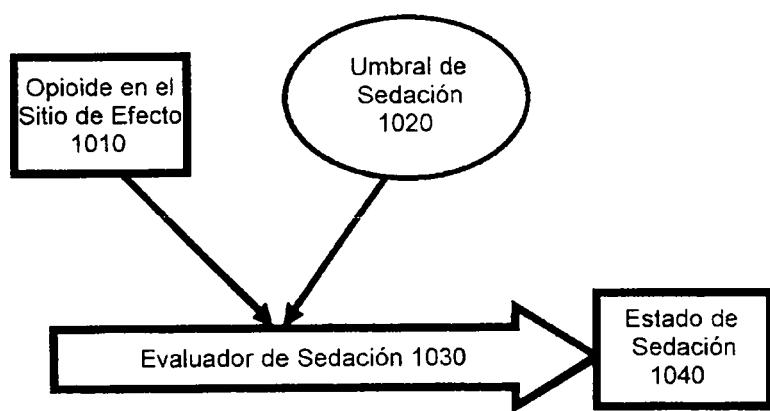


Figura 2

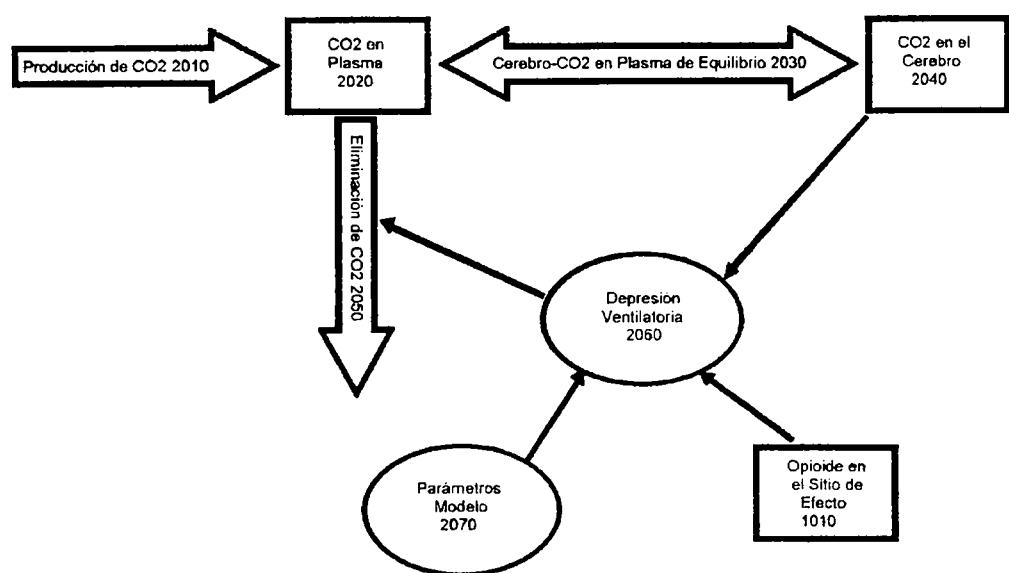


Figura 3

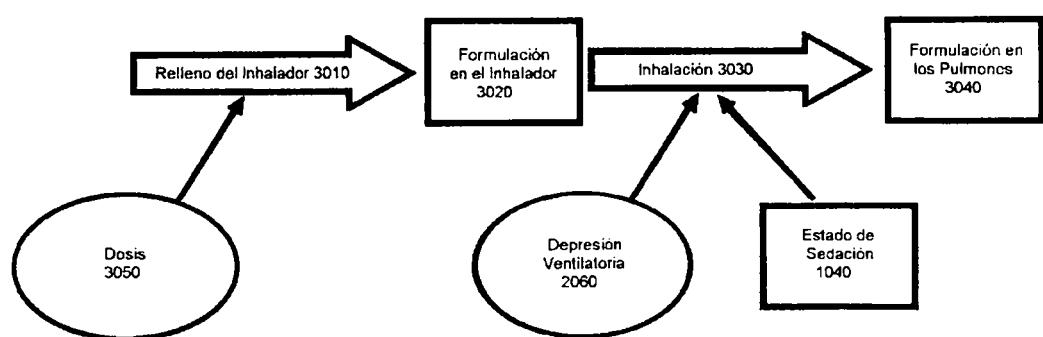


Figura 4

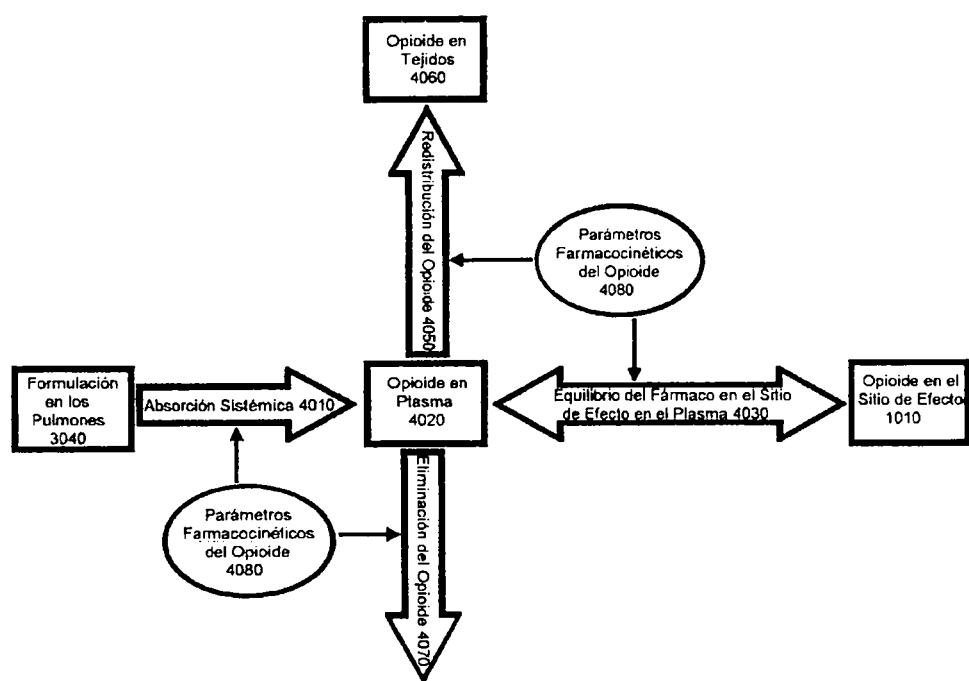


Figura 5

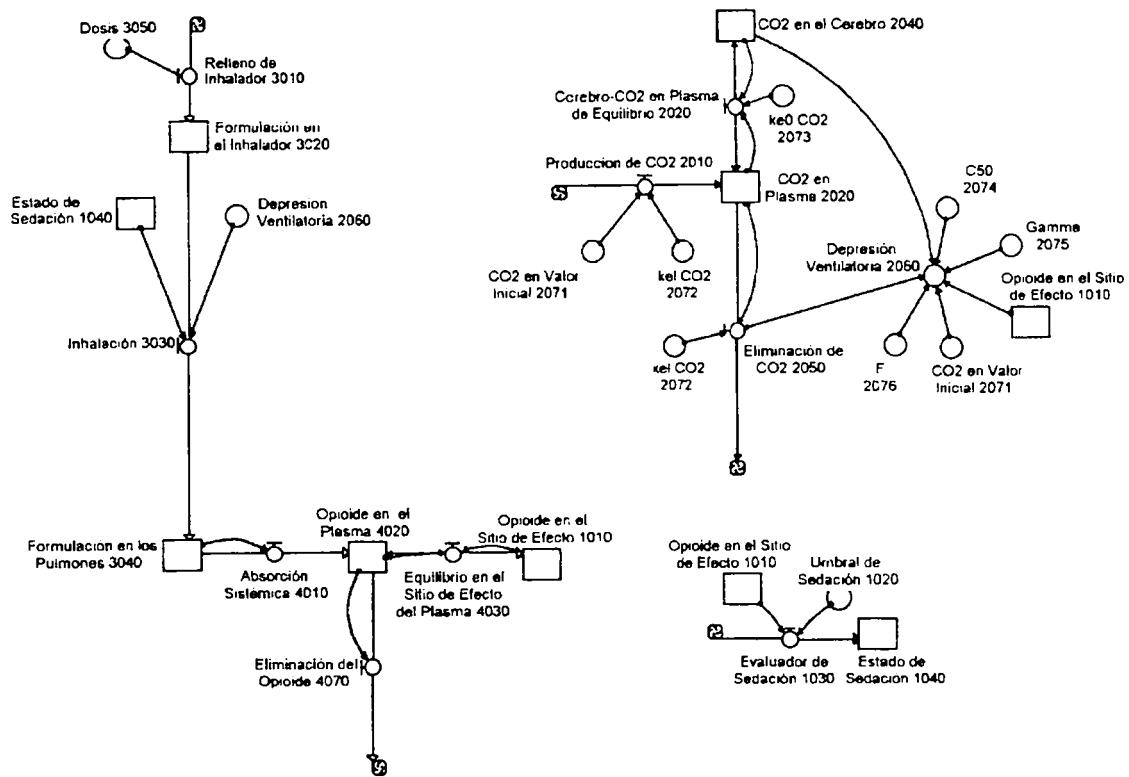


Figura 6

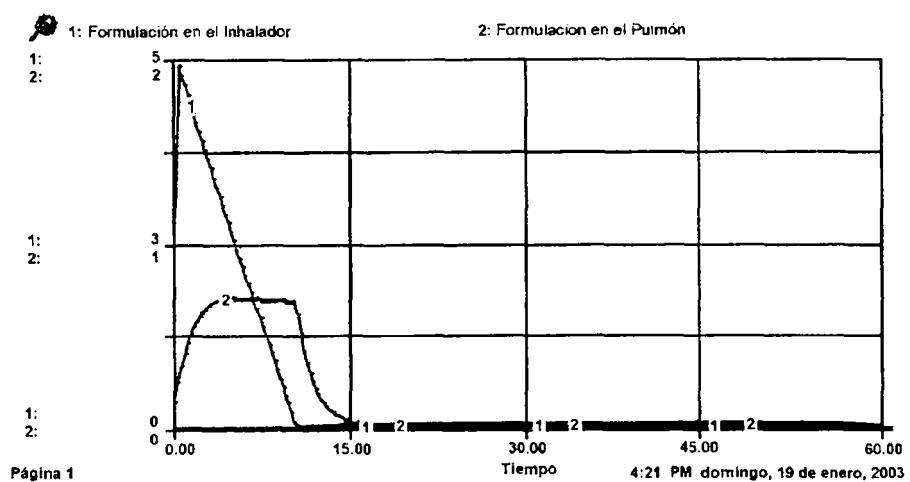


Figura 7

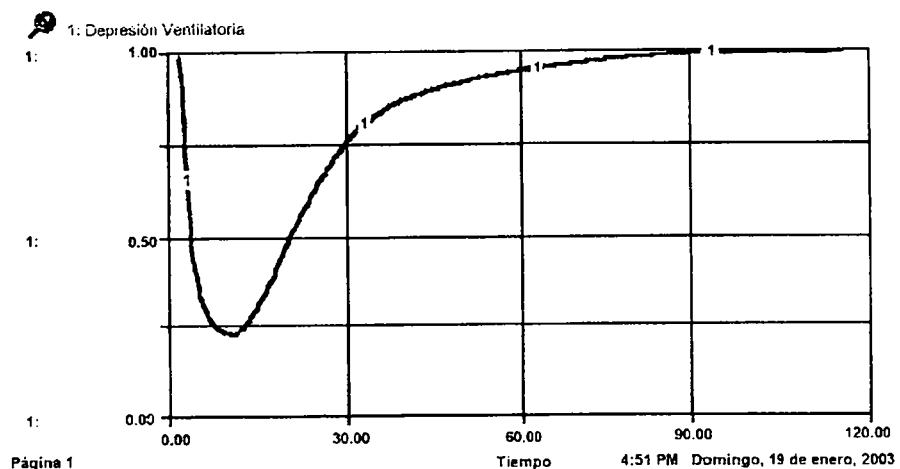


Figura 8

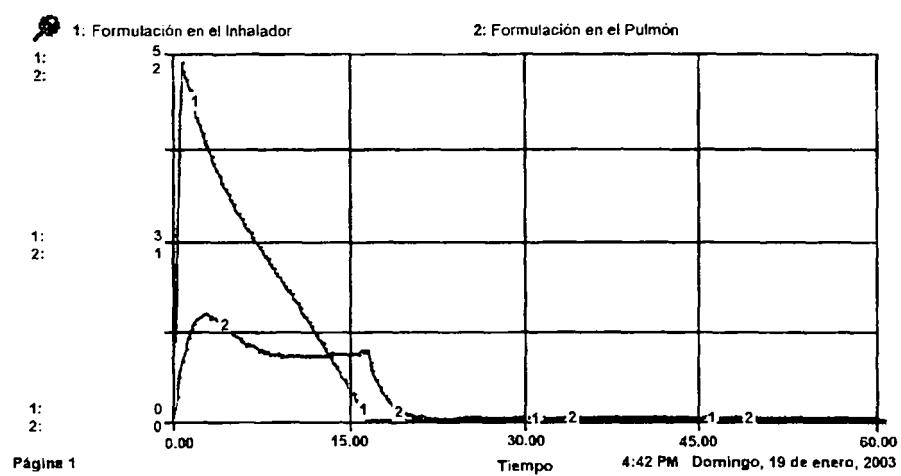


Figura 9

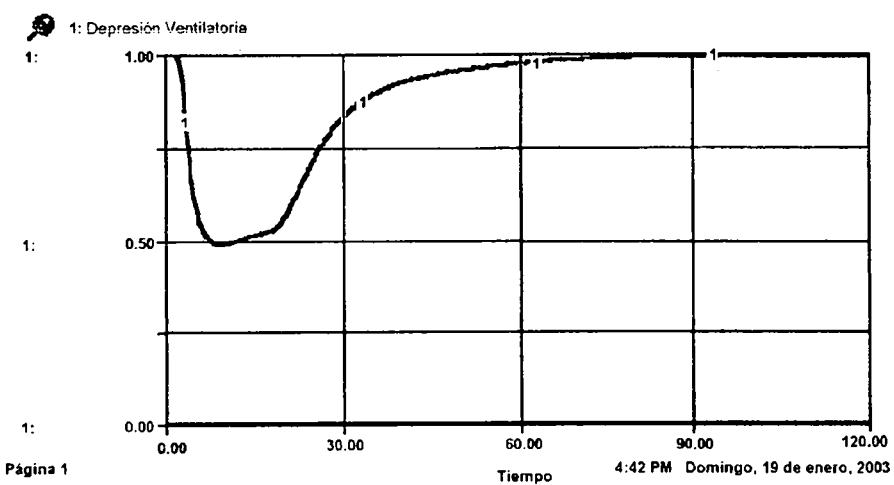


Figura 10

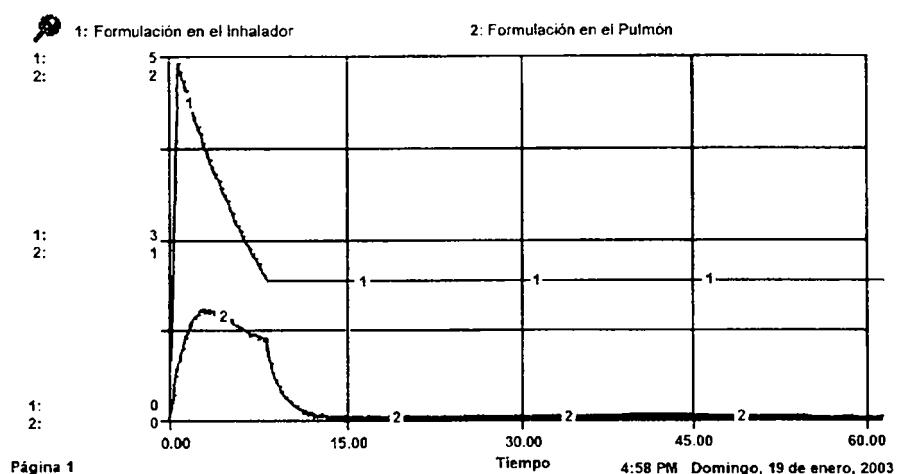


Figura 11

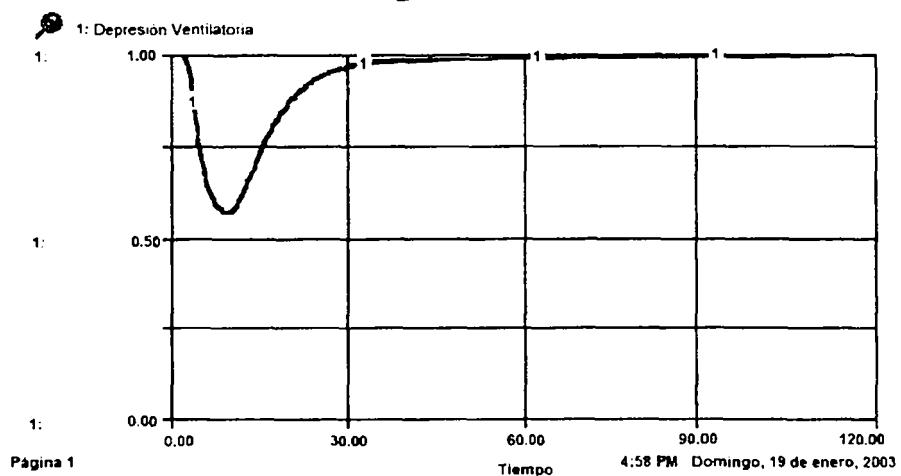


Figura 12

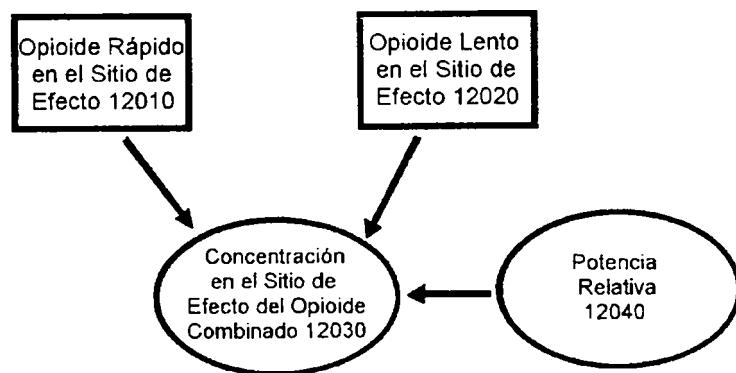


Figura 13

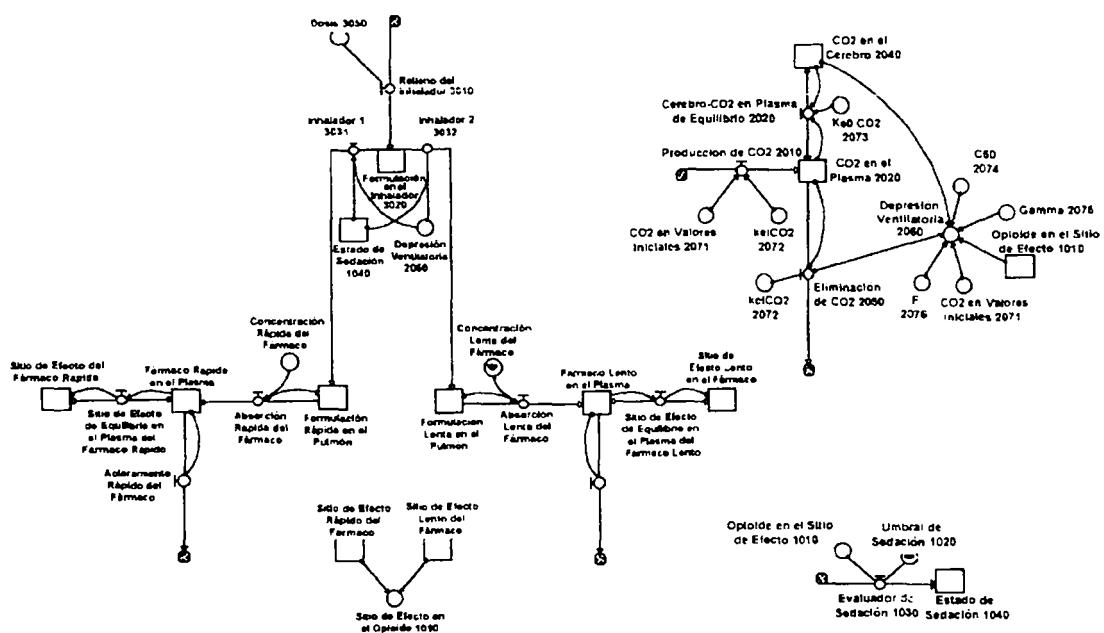


Figura 14

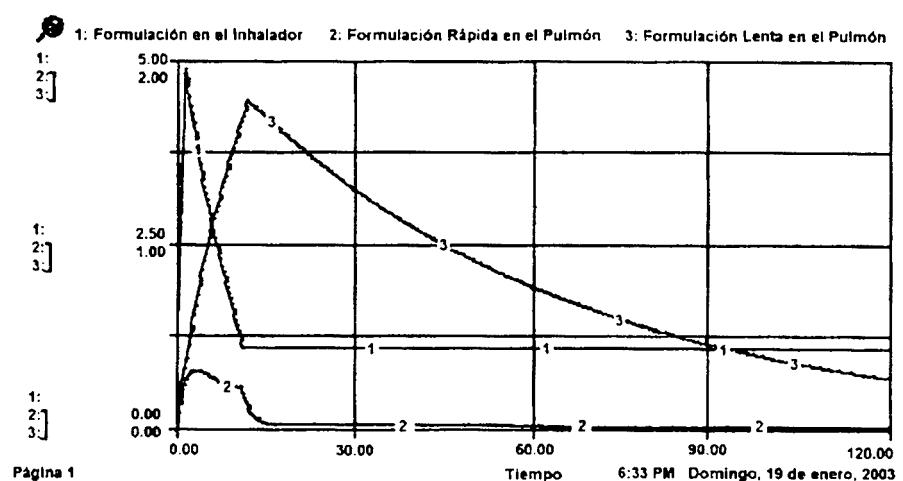


Figura 15

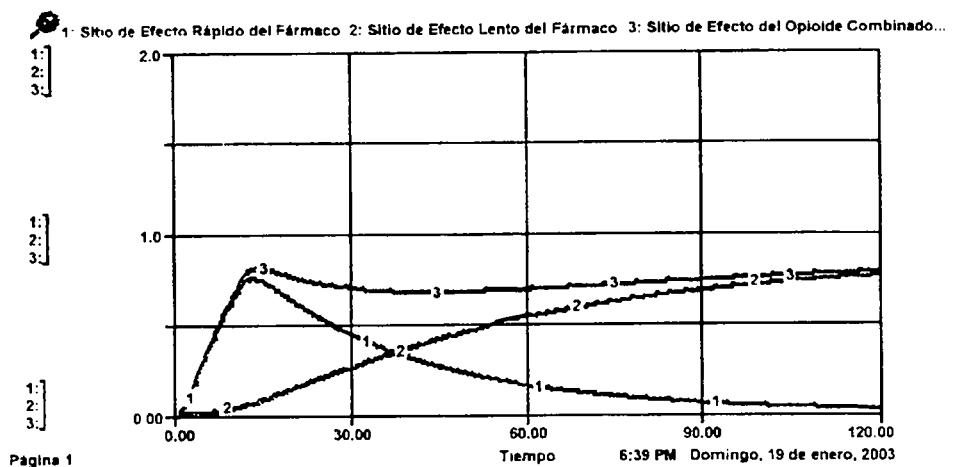


Figura 16

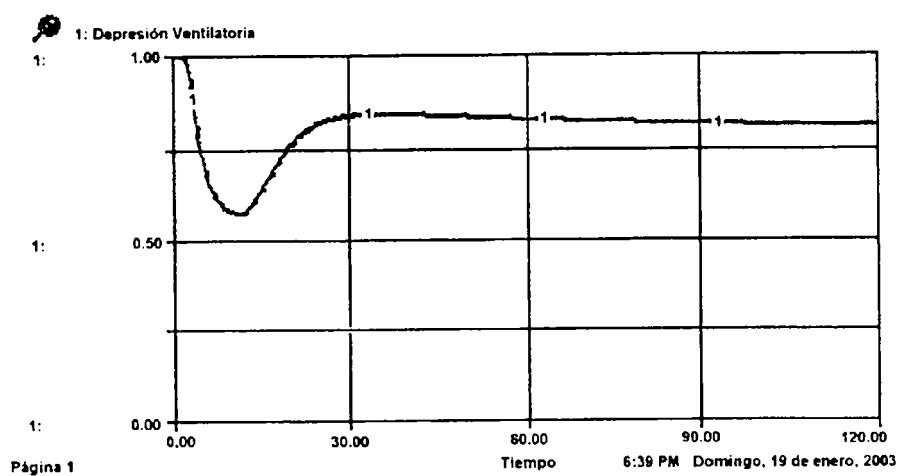


Figura 17

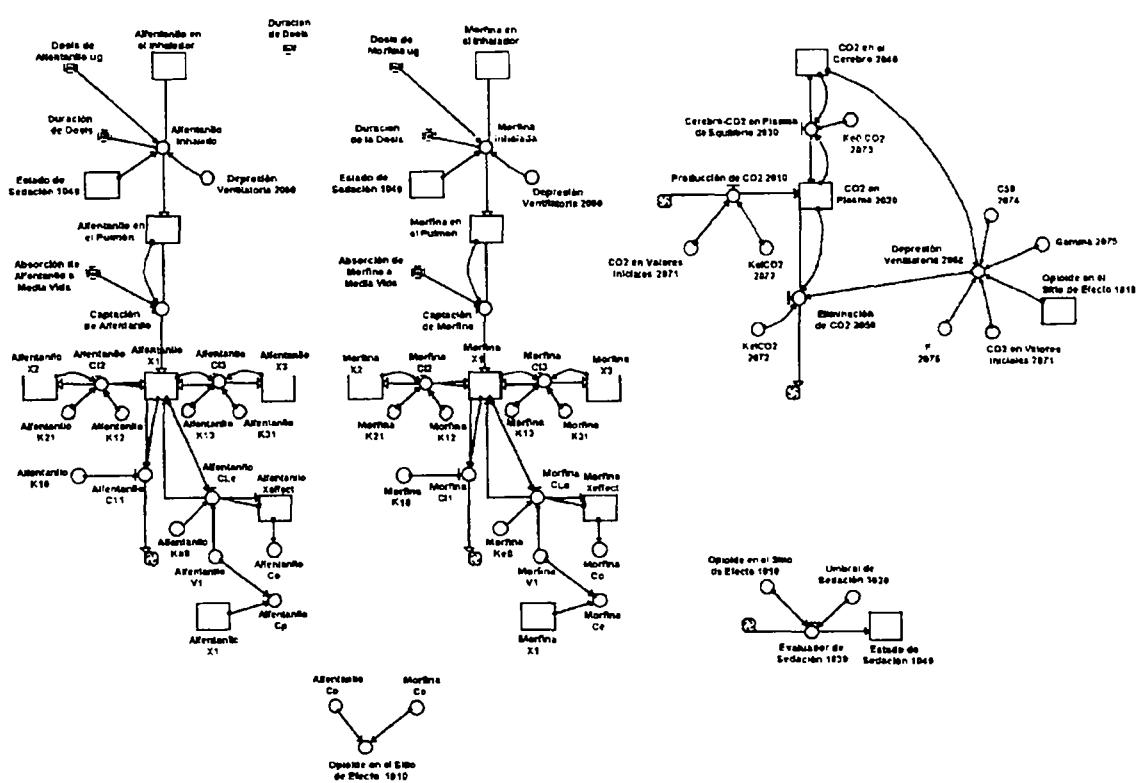


Figura 18

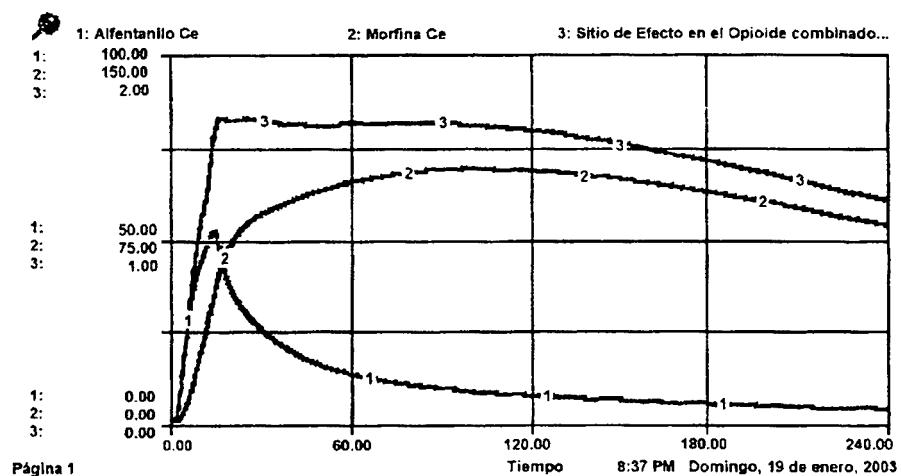
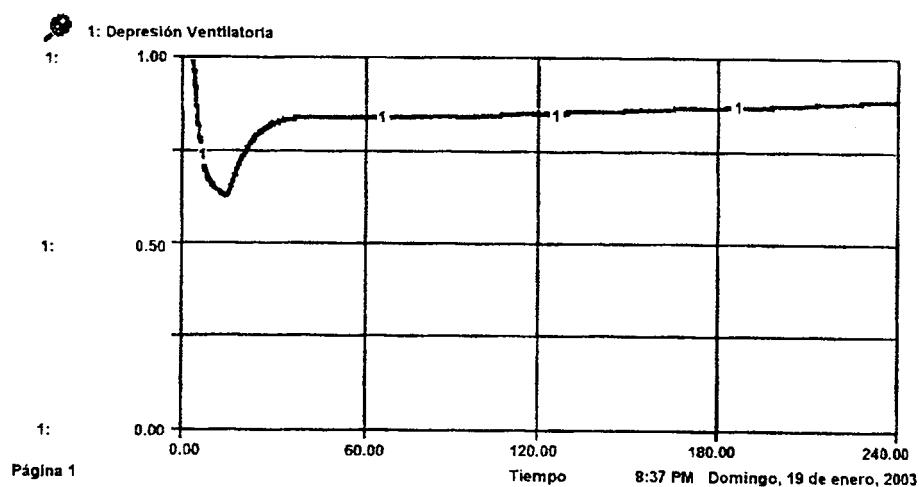


Figura 19



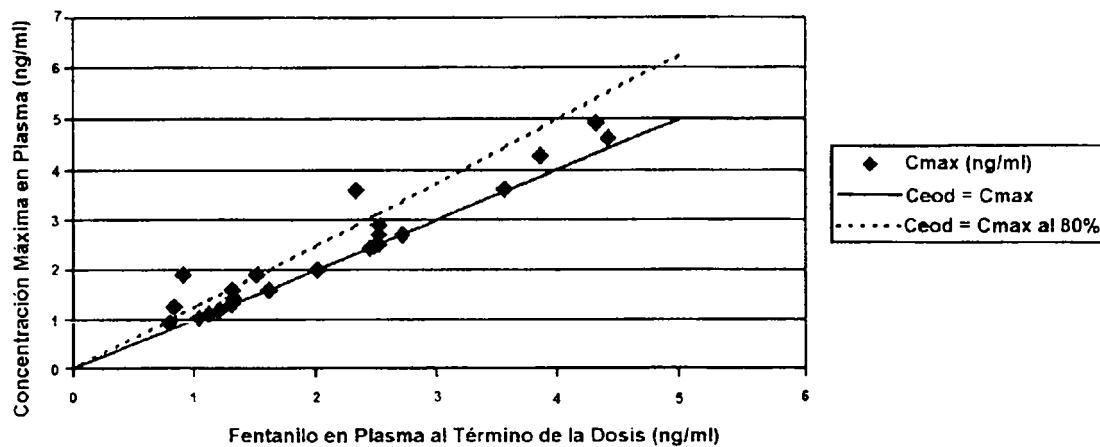


Figura 20A

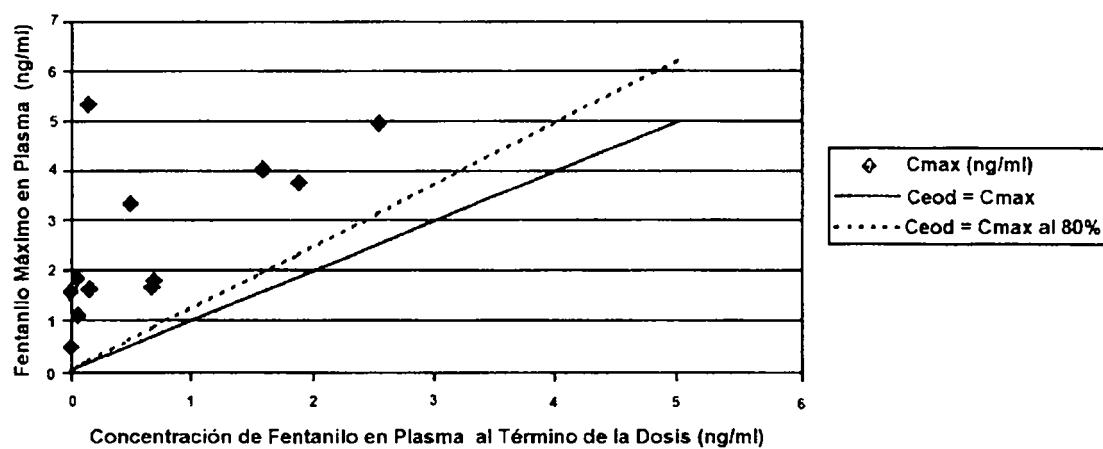


Figura 20B

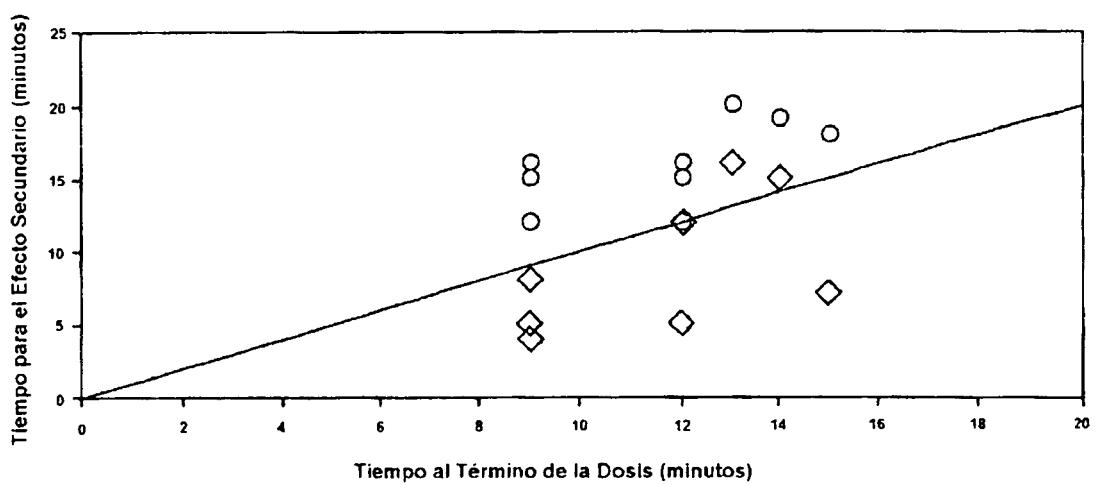


Figura 21

ES 2 325 834 T3

N	26	24	
Sin hipoxia	22	14	36
Hipoxia	4	10	14
Efecto Nulo			
Sin hipoxia	18.72	17.28	36.14
Hipoxia	7.28	8.72	
Valor P	0.038653124		

Figura 22