



PCT

Q.F

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-13465

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013465-00000-0000

Fecha: 2011-02-07 11:00:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

USO DE ANTAGONISTAS OPIOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE
RETENCION URINARIA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

EURO-CELTIQUE S.A.

DOMICILIO

LUXEMBURGO, LUXEMBURGO

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

P. J. C. - rem.
07-02-2011

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013465- 00000-0000

Fecha: 2011-02-07 11:00:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **EURO-CELTIQUE S.A.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Luxemburgo.Dirección: 2, avenue Charles de Gaulle,
L-1653 Luxemburgo,
LuxemburgoDomicilio: Luxemburgo,
Luxemburgo**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

35.456.344T. P. 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Michael HOPP**Dillenburg Str. 17,
65520 Bad Camberg,
Alemania2. **Petra LEYENDECKER**Neutitscheiner Str. 7c,
35619 Braunfels,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/058630Fecha: 7 de julio de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/003963 A1Fecha: 14 de enero de 2010

6

Título (54)**USO DE ANTAGONISTAS OPIOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE RETENCIÓN
URINARIA**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/000

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

7 de julio de 2008

(31) Número de Solicitud

08159802.1

9

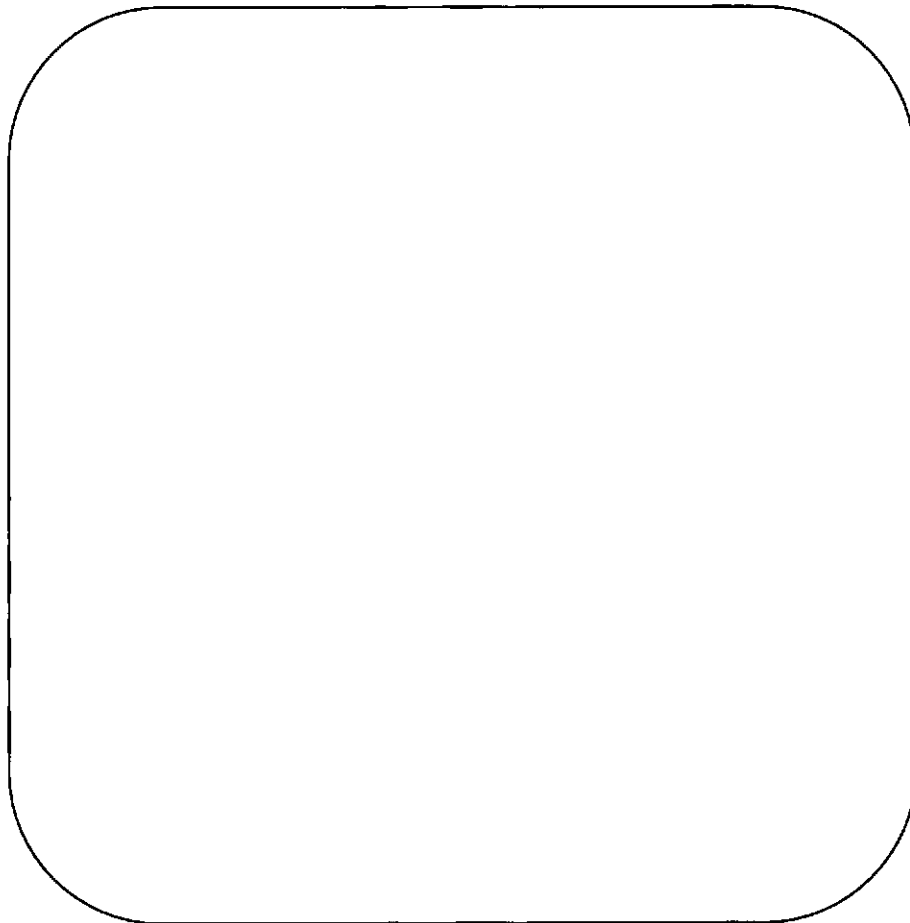
Comprobante de pago No.: 11-4474Comprobante de pago No.: 11-4475Comprobante de pago No.: 11-4497Comprobante de pago No.: 11-9298Fecha: 17 de enero de 2011Fecha: 17 de enero de 2011Fecha: 17 de enero de 2011Fecha: 01 de febrero de 2011

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 34 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$918.000.00.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**FIRMA:** Luz Clemencia Solé Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

3

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/003963 A1

Descripción:

Páginas 61 en el idioma original

Páginas 73 en español

Reivindicaciones: Número (s) 44

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 January 2010 (14.01.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/003963 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/00 (2006.01) A61P 13/02 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/058630

(22) International Filing Date:

7 July 2009 (07.07.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08159802.1 7 July 2008 (07.07.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **EURO-CELTIQUE S.A.** [LU/LU]; 2, avenue Charles de Gaulle, L-1653 Luxembourg (LU).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HOPP, Michael** [DE/DE]; Dillenburg Str. 17, 65520 Bad Camberg (DE). **LEYENDECKER, Petra** [DE/DE]; Neutitscheiner Str. 7c, 35619 Braunfels (DE).

(74) Agent: **BÜHLER, Dirk**; Maiwald Patentanwalts GMBH, Elisenhof, Elisenstraße 3, 80335 München (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: USE OF OPIOID ANTAGONISTS FOR TREATING URINARY RETENTION

(57) Abstract: The invention pertains to the use of opioid antagonists for the treatment of urinary retention.

WO 2010/003963 A1

USE OF OPIOID ANTAGONISTS FOR TREATING URINARY RETENTION

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

- 5 The invention pertains to the use of opioid antagonists for the treatment of urinary retention.

BACKGROUND OF THE INVENTION

- 10 Urinary retention is a condition by which a substantial number of patients are affected and which results from different, often unrelated underlying causes.

It is defined by symptoms of decreased urinary stream with intermittence, straining, urgency and incomplete voiding. Acute and chronic retention has to be differentiated.

15

- Urinary retention can cause urinary urge or overflow incontinence. It may cause abdominal distention and pain. Long-term urinary retention predisposes to urinary tract infections (UTI) and can increase bladder pressure, causing obstructive uropathy. Consequences of chronic urinary retention thus can include development of bladder stones, loss of detrusor muscle tone, hydronephrosis, hypertrophy of detrusor muscle and diverticula in the bladder wall. Particularly acute urinary retention can be very painful.
- 20

- Several reasons, diseases, conditions can act as basis for development of urinary retention. This can be e.g. benign prostatic hypertrophy, prostatic cancer or other pelvic cancer, congenital abnormalities like urethral valve abnormalities, detrusor muscle dyssynergia, circumcision, damage to the bladder, obstruction in the urethra, paruresis, faecal impaction, acute or chronic prostatitis, blood clots in the bladder, retroverted gravid uterus, spinal anaesthesia or postoperative conditions, spinal cord injury, urethral rupture, anal pain, ureter stones. Drugs like anticholinergics, antidepressants, opioids can also cause urinary retention due to the effect of the neuronal system and smooth muscles.
- 25
- 30

- 2 -

Urinary retention typically occurs although the kidney function may be normal, as urine will be produced but cannot be excreted. The therapeutic aim therefore usually is not to increase the production of urine but to ease excretion thereof.

- 5 Treatment for acute and chronic urinary retention may differ. In acute urinary retention, intravesical catheterization via the urethra or suprapubic cystostomy may be the first therapeutic intervention. For chronic urinary retention being e.g. based on prostate hypertrophy, pharmaceutical treatments such as alpha reductase inhibitors or an operational ectomisation of the prostate gland via open prostatectomy or
- 10 transurethral resection (TURP) may be first choice.

- Although these principles are established as general treatment routes, therapy options may differ and have to be adapted dependent on the different pathophysiological causes for urinary retention. As mentioned, pharmaceuticals which are used in
- 15 urinary retention are e.g. alpha 1 receptor blockers (doxazosin, prazosin, phenoxybenzamine, phentolamine, tamsulosin, alfuzosin and terazosin) or 5 alpha reductase inhibitors (finasteride, dutasteride). There is no specific treatment for opioid induced urinary retention available.
- 20 There is nevertheless a continuing need for additional pharmaceutical dosage forms and treatment regimens.

OBJECT AND SUMMARY OF THE INVENTION

It is one objective of the present invention to provide new pharmaceutical dosage
5 forms that allow treatment of urinary retention in human beings.

Further, it is an objective to provide novel uses of known pharmaceutical
preparations for treating urinary retention.

10 Yet another objective of the present invention is to provide methods for treating
urinary retention in human beings.

These and other objectives as they will become apparent from the ensuing
description are attained by the subject matter of the independent claims. Some of the
15 preferred embodiments of the inventions are the subject matter of the dependent
claims.

In one embodiment the present invention pertains to a pharmaceutical composition
comprising at least one opioid antagonist or a pharmaceutically acceptable salt
20 thereof for treating urinary retention.

In another embodiment the present invention relates to the use of at least one opioid
antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a
pharmaceutical composition for treating urinary retention.

25 In yet another embodiment the present invention relates to a method of treating a
human being suffering from urinary retention by administering a pharmaceutical
composition comprising at least one opioid antagonist or a pharmaceutically
acceptable salt thereof.

30

8

The pharmaceutical compositions as they may be used and/or manufactured in accordance with the invention preferably comprise an opioid antagonist that is selected from the group comprising naloxone, methylnaltrexone, naltrexone, or nalbuphine.

5

Preferably, the opioid antagonist is naloxone. A preferred pharmaceutically acceptable salt of naloxone is naloxone hydrochloride.

10 A particularly preferred embodiment relates to a pharmaceutical composition comprising naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof such as the hydrochloride salt as the sole opioid antagonist or even as the sole pharmaceutically active agent.

15 The pharmaceutical compositions in accordance with the invention may be used for treating non-opioid induced urinary retention.

Pharmaceutical compositions in accordance with the invention may release the opioid antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof immediately or in a controlled manner.

20

A controlled release pharmaceutical composition comprising at least one opioid antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof may comprise up to about 30% of the at least one opioid antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof being formulated for immediate release and may nevertheless be classified as
25 a controlled release dosage form.

Controlled release pharmaceutical compositions comprising at least one opioid antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof may comprise a matrix and/or a coating for providing controlled release properties.

30

9

- 5 -

Pharmaceutical compositions in accordance with the invention may in addition to the at least one opioid antagonist or pharmaceutically acceptable salt thereof comprise additional pharmaceutically active agents. Such agents can preferably include opioid analgesics or pharmaceutically acceptable salts thereof, in particular if the urinary
5 retention from which the patient suffers causes moderate to severe pain. Opioid analgesics are preferably selected from the group comprising oxycodone, morphine, hydromorphone, oxymorphone, buprenorphine, noroxymorphone, tramadol or the like.

10 A preferred additional pharmaceutically active agent is oxycodone. A preferred pharmaceutically acceptable salt thereof is oxycodone hydrochloride.

The dosage forms in accordance with the present invention in a preferred embodiment comprise naloxone hydrochloride and oxycodone hydrochloride in a 1:2
15 ratio by weight. Preferably the dosage forms comprise the aforementioned active agents as the sole pharmaceutically active agents.

The pharmaceutical compositions in accordance with the invention may preferably be formulated for oral application. They may thus take the form of a liquid, a tablet,
20 a pill, a capsule, a granule, a spheroid etc. The pharmaceutical dosage forms may be multiparticulate dosage forms.

Another embodiment of the present invention relates to an oral pharmaceutical composition comprising at least oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt
25 thereof and naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof for treatment of pain in patients which have to discontinue opioid-based pain therapy for development of urinary retention wherein said composition is a controlled release dosage form.

- 6 -

Preferably such pharmaceutical compositions comprise oxycodone hydrochloride and naloxone hydrochloride.

In one embodiment such pharmaceutical compositions comprise oxycodone
5 hydrochloride and naloxone hydrochloride in a 2:1 ratio by weight.

The compositions may comprise oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof such as the hydrochloride salt and naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof such as the hydrochloride salt as the sole pharmaceutically active agents.
10

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The inventors of the invention have found that the oral administration of naloxone in the form of a controlled release composition comprising the active agents oxycodone
15 hydrochloride and naloxone hydrochloride leads to a significant reduction of opioid induced urinary retention. Based on these findings, the present invention is directed at the use of an opioid antagonist or pharmaceutically acceptable salt thereof for treating urinary retention including non-opioid induced urinary retention in human patients.

20 Before specific aspects and some of the preferred embodiments as mentioned above are described in further detail, the following definitions are provided which shall have the indicated meaning throughout the description of the invention, unless explicitly indicated otherwise by the respective context.

25 The present invention as illustratively described hereinafter may suitably be practiced in the absence of any element or elements on the limitation or limitations not specifically disclosed herein.

The present invention will be described with respect to particular embodiments but the invention is not limited thereto but only by the claims.

Where the term "comprising" is used in the present description and claims, it does not exclude other elements. For the purposes of the present invention, the term "consisting of" is to be a preferred embodiment of the term "comprising". If hereinafter a group is defined to comprise at least a certain number of embodiments, this is also to be understood to disclose a group that preferably consists only of these embodiments.

10

Where an indefinite or definite article is used when referring to a singular noun, i.e. "a", "an", or "the", this includes a plural of that noun unless something else is specifically stated. The terms "about" and "approximately" in the context of the present invention denote an interval of accuracy that the person skilled in the art will understand to still ensure the technical effect of the feature in question. The term typically indicates the deviation from an indicated numerical value of $\pm 10\%$, and preferably of $\pm 5\%$.

15

As already mentioned above the present invention relates to pharmaceutical compositions comprising at least one opioid antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof for treating urinary retention.

20

According to the present invention "opioid antagonists" comprise such compounds that counteract the effect of opioid agonists, the latter also being designated as opioid analgesics. Such compounds can also be found in the ATC classification of the WHO. Opioid antagonists in accordance with the present invention may be selected from the group comprising naloxone, naltrexone, nalmefen, nalorphene, nalbuphene, naloxoneazene, methyl naltrexone, ketylcyclazocene, norbenaltorphenine, naltrendol, 6- β -naloxole and 6- β -naltrexone. A preferred opioid antagonist is naloxone.

25

30

- 8 -

- The opioid antagonist or any of the other pharmaceutically active agents mentioned hereinafter may be present in the pharmaceutical dosage forms of the present invention as free base. However, an opioid antagonist or any of the other
- 5 pharmaceutically active agents mentioned hereinafter may also be present in the form of its pharmaceutically acceptable salts. Such salts include e.g. the hydrochloride salt, the sulphate salt, the bisulphate salt, the tartrate salt, the nitrate salt, the citrate salt, the bitartrate salt, the phosphate salt, the malate salt, the maleate salt, the hydrobromide salt, the hydroiodide salt, the fumarate salt, the succinate salt and the
- 10 like. A pharmaceutically active agent as mentioned hereinafter may also be present as base addition salts such as metal salt of alkali metals including lithium, sodium and potassium. The pharmaceutically active agents may of course also be present in the form of derivatives of the free base. Such derivatives include e.g. esters.
- 15 In a preferred embodiment the present invention uses naloxone hydrochloride as the opioid antagonist. In a further preferred embodiment of the invention, the pharmaceutical dosage forms use an opioid antagonist and preferably naloxone and even more preferably naloxone hydrochloride as the sole pharmaceutically active agent.
- 20 The pharmaceutical dosage forms may comprise additional pharmaceutically acceptable excipients. These pharmaceutical excipients as well as the manufacturing methods may be chosen so as to convey certain release properties to the pharmaceutical dosage forms in accordance with the invention. Dependent on the
- 25 release characteristics, the pharmaceutical dosage forms in accordance with the invention may be classified as immediate release dosage forms or controlled release dosage forms.
- The term "immediate release dosage form" is typically used to describe a
- 30 pharmaceutical dosage form that releases about 70% by weight of the

- 9 -

pharmaceutically active agent, such as an opioid antagonist or pharmaceutically acceptable salt thereof within 30 minutes after administration. The release is typically measured using the European Pharmacopoeia Paddle Test at 50 rpm in 900 ml 0.1 N HCl pH 1.2 using UV detection at 270 nm.

5

The term "controlled release dosage form" is typically used to highlight that a pharmaceutical dosage form is not an immediate release (IR) pharmaceutical dosage form, but releases the active agent(s) from the dosage form over longer periods of time than mentioned above such that a prolonged therapeutic activity is achieved. In this case, controlled release dosage forms are also designated as "sustained release dosage forms".

The terms "controlled release" and "sustained release" refer thus to the release of a pharmaceutically active compound from a dosage form over an extended period of time. In general, controlled release dosage forms in the context of the present invention means that the opioid antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or additional pharmaceutically active agents or their pharmaceutically acceptable salts as mentioned herein are released from the pharmaceutical dosage form over a time period of at least 4 hours. Preferably, the release of the pharmaceutically active agents from the dosage form may take place over time periods of at least 6 hours, at least 8 hours, at least 10 hours, at least 12 hours or at least 14 hours.

The European Pharmacopoeia Paddle Test as mentioned above can be used to determine the release of the active agent(s). Reference to the European Pharmacopoeia Paddle Test in the context of *in vitro* release data refers only to the method of measurement but not in any way to evaluating the measured data even if such evaluation approaches are mentioned in the Pharmacopoeia. Thus, the indicated release values do not relate to average values of such measurements unless indicated otherwise.

30

14

- 10 -

- The controlled release pharmaceutical dosage forms in accordance with the invention may release the pharmaceutically active agent over prolonged periods of time such that the dosage forms can be administered at reduced frequency compared to
- 5 immediate release dosage forms. Depending on the frequency of administration, controlled release pharmaceutical preparations in accordance with the invention can be classified as three times a day, twice a day or once a day dosage forms. Twice a day or once a day dosage forms are preferred.
- 10 It is to be understood that the term “controlled release pharmaceutical dosage form” refers to a dosage form as such. Thus, the classification of a dosage form as providing controlled release is to be decided on the basis of the *in vitro* release data of the complete dosage form. Therefore, if a dosage form releases the active agent(s) over an extended period of time as mentioned above and described in further detail
- 15 hereinafter, it will be considered to be a controlled release dosage form even if it comprises in addition a portion of pharmaceutically active agent(s) that has been formulated to provide immediate release characteristics. Typically, the amount of pharmaceutically active agent within a dosage form that may be formulated for immediate release can be up to 30% with the overall dosage form still being
- 20 classified as a controlled release dosage form. Such immediate release phases may allow fast achievement of a therapeutic effect while the controlled release portion will ensure that the active agents are released over a prolonged period of time so that the therapeutic effect is maintained over a time longer than it would be for a purely immediate release dosage form.
- 25 Controlled release characteristics can be achieved by different formulation approaches.

JS

- 11 -

For example, a pharmaceutical dosage form may comprise a controlled release matrix in which the pharmaceutically active agent is embedded in order to achieve the sustained release properties of the dosage form.

- 5 In another embodiment, a coating approach may be used to ensure the controlled release characteristics of a pharmaceutical dosage form.

These approaches for achieving controlled release of active agent, i.e. use of a matrix or use of a coating may of course also be combined. The person skilled in the art is
10 further aware of other technical approaches for achieving a sustained release of the dosage form that include e.g. osmotically driven controlled release dosage form.

In a preferred embodiment, the present invention contemplates pharmaceutical dosage forms that comprise a matrix for achieving controlled release of the e.g.
15 antagonist and/or the pharmaceutically acceptable salt thereof. To this end, the controlled release matrix may comprise a substantial amount of the opioid antagonist that is present within the dosage form. Typically, if a controlled release matrix system is used, the pharmaceutically active agents such as the opioid antagonist will be dispersed throughout a matrix-forming material.

20

The matrix-forming materials may be chosen to achieve an erosive matrix, a diffusion matrix or a matrix system which combines the characteristic of an erosive and a diffusion matrix. Suitable materials for inclusion in a controlled release matrix include:

25

- (a) Hydrophilic or hydrophobic polymers, such as gums, cellulose ethers, acrylic resins and protein derived materials. Of these polymers, the cellulose ethers, especially alkylcelluloses are preferred. The preparation may conveniently contain between 1%

- 12 -

and 80% (by weight) of one or more hydrophilic or hydrophobic polymers.

- 5 (b) Digestible, long chain (C_8 - C_{50} , especially C_{12} - C_{40}), substituted or unsubstituted hydrocarbons, such as fatty acids, fatty alcohols, glycerol esters of fatty acids, mineral and vegetable oils and waxes. Hydrocarbons having a melting point of between 25 and 90°C are preferred. Of these long chain hydrocarbon materials, fatty (aliphatic) alcohols are preferred. The preparation may conveniently contain up to 60% (by weight) of at least one
- 10 digestible, long chain hydrocarbon.
- (c) Polyalkylene glycols. The preparation may suitably contain up to 60% (by weight) of one or more polyalkylene glycols.

In a preferred embodiment, the pharmaceutical dosage forms as described in the present invention will use a diffusion matrix for achieving sustained release of the opioid antagonist or its pharmaceutically acceptable salt from the pharmaceutical dosage form.

15

To this end, the diffusion matrix may be made from a hydrophobic polymer and/or a C_{12} - C_{36} fatty alcohol.

20

As regards the hydrophobic polymer, use of a hydrophobic cellulose ether and particularly ethyl cellulose may be preferred.

25 As regards the fatty alcohol, use of lauryl, myristyl, stearyl, cetylstearyl, ceryl and/or cetylalcohol will be preferably considered. The use of stearyl alcohol is particularly preferred.

A particularly preferred embodiment relates to pharmaceutical dosage forms in which the controlled release properties of the opioid antagonist or the

30

pharmaceutically acceptable salt thereof are provided by a diffusion matrix which is made from a hydrophobic polymer such as from ethyl cellulose and a fatty alcohol. The matrices of some of some of the preferred embodiments of the invention, which may e.g. be made from the aforementioned combination of ethyl cellulose and stearyl alcohol, will be substantially non-swellable diffusion matrix.

The term "substantially non-swellable diffusion matrix" indicates that the matrix will be substantially non-erosive, i.e. that the size of the matrix will not significantly increase upon contact with fluids. Typically, the volume of a substantially non-swellable diffusion matrix will increase at maximum up to 100 %, preferably at maximum up to 75 %, more preferably at maximum up to 50 %, even more preferably at maximum up to 25% and most preferably at maximum up to 10 % or at maximum up to 5 % in volume upon contacting an aqueous solution.

Pharmaceutical dosage forms which comprise a hydrophobic polymer with hydrophobic cellulose ethers such as ethyl cellulose being preferred as the sole or one of the components for providing a controlled release (non-swellable) diffusion matrix, will use an amount of such polymer of between 5 to 20%, preferably of between 6 and 15% by weight and more preferably of between 7 to 10% by weight. The percentages indicate the amount of the matrix-forming material with respect to the total weight of the pharmaceutical dosage form.

Pharmaceutical dosage forms, which comprise a fatty alcohol as the sole or one of the components for providing a controlled release diffusion matrix, will use an amount of fatty alcohol in the matrix of between 10 to 40%, preferably of between 15 to 35 % and more preferably of between 17 to 25% by weight. These percentages again indicate the amount of fatty alcohol based on the total weight of the dosage form.

18

- 14 -

The person skilled in the art is further aware that such a controlled release matrix may also contain other pharmaceutically acceptable ingredients and excipients which are conventional in the pharmaceutical art such as diluents, lubricants, fillers, binders, flowing agents, colourants, flavourants, surfactants, pH-adjusters, anti-tacking agents. These excipients will typically have no substantial impact on the overall release behaviour of the pharmaceutical dosage form.

Typical examples of fillers comprise lactose, glucose, saccharose, starch and their hydrol-sates, microcrystalline cellulose, calcium salts like calcium hydrogen phosphate etc. Granulating aids comprise *inter alia* povidone. Flowing agents and lubricants comprise *inter alia* highly dispersed silica, talcum, magnesium oxide and magnesium stearate. Matrix-based dosage form may e.g. comprise a cosmetic coating.

As mentioned above, controlled release characteristics of a pharmaceutical dosage form may also be achieved by a film coating that governs the release of the active agents from the dosage form. To this end, the pharmaceutical dosage form may comprise a carrier, which is associated with the opioid antagonist or the pharmaceutically acceptable salts thereof. For example, one may use nonpareil beads, sugar beads etc. on and/or into which the pharmaceutically active agents are disposed.

Such active-associated carriers may then be overcoated with a coating that provides controlled release characteristics. Suitable controlled release coating materials include hydrophobic polymers such as cellulose ethers and/or acrylic polymer resins. Ethylcellulose may be preferred.

The controlled release coatings may comprise other components such as hydrophilic substances including hydrophilic polymers such hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), polyethylenglycols etc. These components may be used to adjust the

- 15 -

controlled release characteristics of the coatings. In case of e.g. HPMC, the substances may act as pore formers. The coating may, of course, also comprise additional pharmaceutically acceptable excipients.

- 5 Controlled release dosage form that use a coating for providing prolonged release may comprise an immediate release phase of the active above the coating and typically still be classified as controlled release dosage form.

- Further, the person skilled in the art will realize that not only controlled release
10 matrices and coatings as mentioned above, but also the pharmaceutical dosage forms as a whole may also comprise additionally the above mentioned pharmaceutically acceptable excipients

- As mentioned above, the pharmaceutical dosage forms in accordance with the
15 invention can be used for treating urinary retention. Urinary retention may result from different, and in some cases unrelated underlying reasons. In one embodiment, the pharmaceutical dosage forms in accordance with the invention are used for the treatment of non-opioid induced urinary retention.

- 20 Urinary retention may result from bladder dysfunction and other underlying causes such as mentioned in the background section.

- As mentioned above, a preferred opioid antagonist may be naloxone. A preferred pharmaceutically acceptable salt of an opioid antagonist to be used in preparations in
25 accordance with the invention may be naloxone hydrochloride.

- Typically, naloxone or its pharmaceutically acceptable salt may be used in amounts in the dosage forms equivalent to about 1 to about 80 mg, about 1 to about 40 mg, preferably about 2 mg, about 4 mg, about 6 mg, about 8 mg, about 10 mg, about 15
30 mg, about 20 mg, about 25 mg or about 30 mg naloxone hydrochloride. These

20

- 16 -

amounts refer to the amount of naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof such as naloxone hydrochloride in the dosage form. As the dosage forms may administered in multiples, the administered amount of naloxone or its salts may be higher.

5

Preferably the dosage forms in accordance with the invention will be a controlled release dosage form and will be formulated for oral administration.

A particularly preferred embodiment will relate to controlled release pharmaceutical preparations for treating urinary retention which comprise 1 to 40 mg of naloxone hydrochloride per unit dose and which are formulated for oral administration.

The present invention in one of its most preferred embodiments relates to a controlled release oral pharmaceutical dosage form for treating urinary retention wherein the pharmaceutical dosage form comprises naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount equivalent to of 2.5 to 20 mg of naloxone hydrochloride per unit dose, and wherein the controlled release dosage form releases naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof by the following *in vitro* dissolution rates when measured according to the European Pharmacopeia paddle test at 50 rpm in 900 ml 0.1 N HCl pH 1.2 using UV detection at 270 nm:

- 10 - 30 % by weight of naloxone or said salt thereof at 15 min,
- 30 - 50 % by weight of naloxone or said salt thereof at 1 h,
- 45 - 65 % by weight of naloxone or said salt thereof at 2 h,
- 60 - 85 % by weight of naloxone or said salt thereof at 4 h,
- 25 70 - 95 % by weight of naloxone or said salt thereof at 7 h, and
- ≥ 80% by weight of naloxone or said salt thereof at 10 h.

In another embodiment the pharmaceutical dosage forms may display the following *in vitro* dissolution rates when measured according to the United States Pharmacopoeia Basket Method at pH 1.2 using UV detection at 270 nm:

30

21

- 17 -

15 to 30 % by weight of naloxone or said salt thereof at 15 min,
45 to 70% by weight of naloxone or said salt thereof at 2 h,
≥ 80% by weight of naloxone or said salt thereof at 7 h,
≥ 90% by weight of naloxone or said salt thereof at 12 h.

5

Given that urinary retention is usually a painful condition for a patient suffering therefrom, it may be considered to include opioid analgesics as additional pharmaceutically active agents. Of course, one may also use pharmaceutically acceptable salts thereof as additional pharmaceutically active agents.

10

The term "opioid agonist" is used as known in the art. For the purposes of the present invention it will be considered to be equivalent to the term "opioid analgesic". Typically, a pharmaceutically active agent will be considered to be an opioid analgesic or opioid agonist if it belongs to Class NO2A of opioid analgesics

15

according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification (ATC classification) of the World Health Organisation (WHO). Preferably, an opioid agonist may be selected from the group comprising morphine, oxycodone, hydro-morphone, propoxyphene, nicomorphine, dihydrocodeine, diamorphine, papaveretum, codeine, ethylmorphine, phenylpiperidine and derivatives thereof, methadone, dextropropoxyphene, buprenorphine, pentazocine, tilidine, tramadol, hydrocodone. Further examples for useable analgesics according to the invention are meperidine, oxymorphone, alphaprodine, anileridine, dextromoramide, metopone, levorphanol, phenazocine, etoheptazine, propiram, profadol, phenampromide, thiambuten, pholcodeine, codeine, dihydrocodeine, fentanyl, 3-trans-dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbethoxy- Δ^1 -cyclohexen, 3-dimethylamino-0-(4-methoxyphenyl-carbamoyl)-propiophenone oxime, (-) β -2'-hydroxy-2, 9-dimethyl-5-phenyl-6, 7-benzomorphone, (-)2'-hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6, 7-benzomorphone, pirinitramide, (-) α -5,9-diethyl-2' hydroxy-2-methyl-6, 7-benzomorphone, ethyl 1-(2-dimethylaminoethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-

25

- 18 -

6-phenyl-indol-2-carboxylate, 1-benzoylmethyl-2, 3-dimethyl-3- (m-hydroxy-phenyl) -piperidine, N-allyl-7 α (1-R-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo-ethanotetrahydronoripavine, (-)2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphone, noracetylmethadol, phenoperidine, α -d1-methadol, α -1-methadol, β -d1-acetylmethadol, α -1-acetylmethadol and β -1-acetylmethadol. Preferred opioid agonists according to the present invention are oxycodone, hydrocodone, hydromorphone, morphine, codeine, dihydrocodeine, oxymorphone and fentanyl. The opioid agonist oxycodone can be particularly preferred.

10 A particularly preferred pharmaceutically acceptable salt is oxycodone hydrochloride.

The person skilled in the art will be aware of selecting an amount of opioid agonist and to select the ratio of opioid agonist and antagonist such that the opioid agonist will be capable of treating pain resulting from urinary retention while avoiding that urinary retention results as a side effect from the opioid treatment.

Typically, if oxycodone is used as an opioid analgesic as the additional pharmaceutically active agent, it will be included in an amount being equivalent to 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120 or 160 mg oxycodone hydrochloride per unit dose.

If the opioid antagonist is naloxone hydrochloride and the opioid agonist is oxycodone hydrochloride, these pharmaceutically active agents may be combined in a 1:2 ratio by weight of naloxone hydrochloride to oxycodone hydrochloride. In such cases pharmaceutical dosage forms in accordance with the invention may comprise oxycodone in an amount up to and being equivalent to 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120 or 160 mg of oxycodone hydrochloride per unit dose and naloxone in an amount up to and being equivalent to 2.5, 5, 10, 20, 40, 50 or 80 mg of naloxone

- 19 -

hydrochloride per unit dose. These dosage forms may preferably be controlled release dosage forms and be formulated for oral administration.

The present invention in one its most preferred embodiments relates to a controlled release oral pharmaceutical dosage form for treating urinary retention and the pain caused thereby wherein the pharmaceutical dosage form comprises oxycodone hydrochloride and naloxone hydrochloride in a 2:1 weight ratio with oxycodone hydrochloride being present in an amount of 10 to 40 mg per unit dose and naloxone hydrochloride being present in an amount of 5 to 20 mg per unit dose.

10

Preferably such controlled release dosage forms release oxycodone hydrochloride and naloxone hydrochloride by the following *in vitro* dissolution rates when measured according to the European Pharmacopeia paddle test at 50 rpm in 900 ml 0.1 N HCl pH 1.2 using UV detection at 270 nm:

- 15 10 - 30 % by weight of oxycodone hydrochloride at 15 min,
 30 - 50 % by weight of oxycodone hydrochloride at 1 h,
 40 - 65 % by weight of oxycodone hydrochloride at 2 h,
 60 - 85 % by weight of oxycodone hydrochloride at 4 h,
 70 - 95 % by weight of oxycodone hydrochloride at 7 h,
20 $\geq 80\%$ by weight of oxycodone hydrochloride at 10 h,
 10 - 30 % by weight of naloxone hydrochloride at 15 min,
 30 - 50 % by weight of naloxone hydrochloride at 1 h,
 45 - 65 % by weight of naloxone hydrochloride at 2 h,
 60 - 85 % by weight of naloxone hydrochloride at 4 h,
25 70 - 95 % by weight of naloxone hydrochloride at 7 h, and
 $\geq 80\%$ by weight of naloxone hydrochloride at 10 h.

In another embodiment the pharmaceutical dosage forms may display the following *in vitro* dissolution rates when measured according to the United States

30 Pharmacopoeia Basket Method at pH 1.2 using UV detection at 270 nm:

- 20 -

15 to 30 % by weight of oxycodone hydrochloride at 15 min,
45 to 70% by weight of oxycodone hydrochloride at 2 h,
≥ 80% by weight of oxycodone hydrochloride at 7 h,
5 ≥ 90% by weight of oxycodone hydrochloride at 12 h,
15 to 30 % by weight of naloxone hydrochloride at 15 min,
45 to 70% by weight of naloxone hydrochloride at 2 h,
≥ 80% by weight of naloxone hydrochloride at 7 h,
≥ 90% by weight of naloxone hydrochloride at 12 h.

10

Another embodiment of the present invention relates to an oral pharmaceutical composition comprising at least oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof for treatment of pain in patients which otherwise have to discontinue opioid-based pain therapy for development of urinary retention wherein said composition is an oral controlled release dosage form.

15

It has been observed that opioid-based treatment of moderate to severe pain can cause urinary retention as a side effect. In some patients, the impact of this side effect can reach a degree that opioid therapy has to be discontinued.

20

However, by combining the opioid agonist oxycodone and the opioid antagonist naloxone or their pharmaceutically acceptable salts, it is possible to treat patients suffering from pain which otherwise have to discontinue a pain treatment that is based on an opioid agonist as the sole pharmaceutically active agent. Therefore, such pharmaceutical dosage forms can particularly be used to treat patients such as the elderly which suffer from impaired activity of the urinary tract system.

25

Preferably such pharmaceutical compositions comprise oxycodone hydrochloride and naloxone hydrochloride.

30

25

- 21 -

In one embodiment such pharmaceutical compositions comprise oxycodone hydrochloride and naloxone hydrochloride in a 2:1 ratio by weight.

- 5 Such preparations are preferably used for treatment of moderate to severe pain.

The compositions may comprise oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof such as the hydrochloride salt and naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof such as the hydrochloride salt as the sole pharmaceutically active agents.

10

The preparations are controlled release preparations and may be based on a controlled release matrix, a controlled release coating or other controlled release functionalities. As regards the structure, composition, excipients, *in vitro* release data, amount of active agents etc. of such controlled release preparations comprising
15 oxycodone and naloxone, reference is made to the passages mentioned before.

Typically, if oxycodone is used as an opioid analgesic as the additional pharmaceutically active agent, it will be included in an amount being equivalent to 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120 or 160 mg oxycodone hydrochloride per unit dose.

20

If the opioid antagonist is naloxone hydrochloride and the opioid agonist is oxycodone hydrochloride, these pharmaceutically active agents may be combined in a 1:2 ratio by weight of naloxone hydrochloride to oxycodone hydrochloride. In such cases pharmaceutical dosage forms in accordance with the invention may
25 comprise oxycodone in an amount up to and being equivalent to 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120 or 160 mg of oxycodone hydrochloride per unit dose and naloxone in an amount up to and being equivalent to 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 40, 50, 60 or 80 mg of naloxone hydrochloride per unit dose. These dosage forms may preferably be controlled release dosage forms and be formulated for oral administration.

30

26

- The present invention in one its most preferred embodiments relates to a controlled release oral pharmaceutical dosage form for treating urinary retention and the pain caused thereby wherein the pharmaceutical dosage form comprises oxycodone hydrochloride and naloxone hydrochloride in a 2:1 weight ratio with oxycodone hydrochloride being present in an amount of 10 to 40 mg per unit dose and naloxone hydrochloride being present in an amount of 5 to 20 mg per unit dose. Preferably the controlled release dosage forms release oxycodone hydrochloride and naloxone hydrochloride by the following *in vitro* dissolution rates when measured according to the European Pharmacopeia paddle test at 50 rpm in 900 ml 0.1 N HCl pH 1.2 using UV detection at 270 nm:
- 10 - 30 % by weight of oxycodone hydrochloride at 15 min,
 - 30 - 50 % by weight of oxycodone hydrochloride at 1 h,
 - 40 - 65 % by weight of oxycodone hydrochloride at 2 h,
 - 60 - 85 % by weight of oxycodone hydrochloride at 4 h,
 - 15 70 - 95 % by weight of oxycodone hydrochloride at 7 h,
 - ≥ 80% by weight of oxycodone hydrochloride at 10 h,
 - 10 - 30 % by weight of naloxone hydrochloride at 15 min,
 - 30 - 50 % by weight of naloxone hydrochloride at 1 h,
 - 45 - 65 % by weight of naloxone hydrochloride at 2 h,
 - 20 60 - 85 % by weight of naloxone hydrochloride at 4 h,
 - 70 - 95 % by weight of naloxone hydrochloride at 7 h, and
 - ≥ 80% by weight of naloxone hydrochloride at 10 h.

- In another embodiment the pharmaceutical dosage forms may display the following *in vitro* dissolution rates when measured according to the United States Pharmacopoeia Basket Method at pH 1.2 using UV detection at 270 nm:
- 15 to 30 % by weight of oxycodone hydrochloride at 15 min,
 - 45 to 70% by weight of oxycodone hydrochloride at 2 h,
 - 30 ≥ 80% by weight of oxycodone hydrochloride at 7 h,

28

- 23 -

- 5 $\geq 90\%$ by weight of oxycodone hydrochloride at 12 h,
15 to 30 % by weight of naloxone hydrochloride at 15 min,
45 to 70% by weight of naloxone hydrochloride at 2 h,
 $\geq 80\%$ by weight of naloxone hydrochloride at 7 h,
 $\geq 90\%$ by weight of naloxone hydrochloride at 12 h.

10 In a particularly preferred embodiment, the dosage form may comprise 10 mg of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and 5 mg of naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 20 mg of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and 10 mg of naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof or 40 mg of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and 20 mg of naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 Such oral controlled release pharmaceutical dosage forms in accordance with the invention which comprise oxycodone and naloxone or their pharmaceutically acceptable salts in a 2:1 ratio by weight provide a mean $t_{\max}$ for oxycodone at about 1 to about 17 hours, at about 2 to about 15 hours, at about 3 to about 8 hours or at about 4 to about 5 hours after single dose administration to healthy human subjects.

20 Such dosage forms may also provide a mean AUC_t value for oxycodone of about 100 ng•h/mL to about 600 ng•h/mL, about 400 ng•h/mL to about 550 ng•h/mL, or about 450 to about 510 ng•h/mL after single dose administration to healthy human subjects.

25 In yet another embodiment, such dosage forms provide a mean $C_{\max}$ for oxycodone of about 5 ng/mL to about 50 ng/mL, about 30 ng/mL to about 40 ng/mL or about 35 ng/mL after single dose administration to healthy human subjects.

30 The $C_{\max}$ value indicates the maximum blood plasma concentration of the active agents, i.e. oxycodone and/or naloxone (or of their salts).

- 24 -

The $t_{\max}$ value indicates the time point at which the $C_{\max}$ value is reached. In other words, $t_{\max}$ is the time point of the maximum observed plasma concentration.

- 5 The AUC (Area Under the Curve) value corresponds to the area of the concentration curve. The AUC value is proportional to the amount of active agents, i.e. oxycodone and naloxone absorbed into the blood circulation in total and is hence a measure for the bioavailability.
- 10 The AUCt value is the value for the area under the plasma concentration-time curve from the time of administration to the last measurable concentration. AUCt values are usually calculated using the linear trapezoidal method. Where possible, λ_z , which is the terminal phase rate constant, is estimated using those points determined to be in the terminal log-linear phase. $t_{1/2z}$, which is the apparent
- 15 terminal phase half-life, is commonly determined from the ratio of $\ln 2$ to λ_z . The areas under the plasma concentration-time curve between the last measured point and infinity may be calculated from the ratio of the final observed plasma concentration (C_{last}) to λ_z . This is then added to the AUCt to yield AUCinf, which is the area under the plasma concentration-time curve from the time of
- 20 administration to infinity.

The term "bioavailability" is defined for purposes of the present invention as the extent to which active agents such as oxycodone and naloxone or their pharmaceutically acceptable salts are absorbed from the unit dosage forms.

25

- The term $T_{1/2}$ is defined for purposes of the present invention as the amount of time necessary for one half of the absorbable dose of opioid agonist, preferably oxycodone, and opioid antagonist, preferably naloxone, to be transferred to plasma. This value may be calculated as a "true" value (which would take into account the
- 30 effect of elimination processes), rather than an "apparent" absorption half-life.

Parameters describing the blood plasma curve can be obtained in clinical trials, first by once-off administration of the active agent such as oxycodone and naloxone to a number of test persons. The blood plasma values of the individual test persons are then averaged, e.g. a mean AUC, $C_{\max}$ and $t_{\max}$ value is obtained. In the context of the present invention, pharmacokinetic parameters such as AUC, $C_{\max}$ and $t_{\max}$ refer to mean values. Further, in the context of the present invention, *in vivo* parameters such as values for AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, or analgesic efficacy refer to parameters or values obtained after administration at steady state or of a single dose to human patients and/or healthy human subjects.

If pharmacokinetic parameters such as mean $t_{\max}$, $C_{\max}$ and AUC are measured for healthy human subjects, they are typically obtained by measuring the development of blood plasma values over time in a test population of approximately 16 to 24 healthy human subjects. Regulatory bodies such as the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) or the Food and Drug Administration (FDA) will usually accept data obtained from e.g. 20 or 24 test persons. However, initial trials involving fewer participants may also be acceptable.

The term "healthy" human subject in this context refers to a typical male or female of usually Caucasian origin with average values as regards height, weight and physiological parameters such as blood pressure etc. Healthy human subjects for the purposes of the present invention are selected according to inclusion and exclusion criteria which are based on and in accordance with recommendations of the International Conference for Harmonization of Clinical Trials (ICH). For the purposes of the present invention, healthy subjects may be identified according to the inclusion and exclusion criteria as outlined in Example 7.

Thus, inclusion criteria comprise e.g. an age between ≥ 18 and ≤ 45 years; a BMI

within the range 19 - 29 kg/m², and within the weight range 60 - 100 kg for males and 55 - 90 kg for females; that females must be non-nursing, non-pregnant, and provide a negative urine β -hCG pregnancy test within 24 hours before receiving the study medication; generally good health, evidenced by a lack of significantly
5 abnormal findings on medical history, physical examination, clinical laboratory tests, vital signs, and ECG etc.

Exclusion criteria comprise e.g. exposure to any investigational drug or placebo within 3 months of the first dose of study medication, any significant illness within
10 the 30 days before the first dose of study medication, any clinically significant abnormalities identified at prestudy screening for medical history, physical examination or laboratory analyses, use of any prescription medication (except HRT for postmenopausal females and contraceptive medication) in the 21 days, or over the counter medication including acid controllers, vitamins, herbal products and/or
15 mineral supplements in the 7 days, before first dose of study medication, concurrent medical condition known to interfere with gastrointestinal drug absorption (e.g. delayed gastric emptying, mal absorption syndromes), distribution (e.g. obesity), metabolism or excretion (e.g. hepatitis, glomerulonephritis), history of or concurrent medical condition, which in the opinion of the investigator would compromise the
20 ability of the subject to safely complete the study, history of seizure disorders for which subjects required pharmacologic treatment, current history of smoking more than 5 cigarettes a day, subjects with evidence of active or past history of substance or alcohol abuse according to DSM-IV criteria, subjects who reported regular consumption of 2 or more alcoholic drinks per day or have blood alcohol levels of
25 $\geq 0.5\%$ at screening, donation of more than 500 mL of blood or blood products or other major blood loss in the 3 months before first dose of study medication, any positive results in the prestudy screen for ethanol, opiates, barbiturates, amphetamines, cocaine metabolites, methadone, propoxyphene, phencyclidine, benzodiazepines, and cannabinoids in the specimen of urine collected at screening,
30 known sensitivity to oxycodone, naloxone, or related compounds etc.

31

If pharmacokinetic parameters such as mean t_{max} , c_{max} and AUC are obtained in patients, the patient group will comprise typically between 10 to 200 patients. A reasonable number of patients will e.g. be 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125 or 150 patients. Patients will be selected according to symptoms of the condition to be treated. For the purposes of the present invention, patients may be selected according to the inclusion and exclusion criteria of Example 7. Thus patients will be e.g. ≥ 18 years, suffer from severe chronic pain of tumor and non-tumor origin, will show insufficient efficacy and/or tolerability with a WHO step II or III analgesic etc. A patient will not be considered for determination of pharmacokinetic parameters if there are indications of current alcohol or drug abuse, of current severe cardiovascular and respiratory diseases, of severe liver and renal insufficiency etc.

It is to be understood that values of pharmacokinetic parameters as indicated above and below have been deduced on the basis of the data which were obtained in Example 7, all of which relate to single dose studies in healthy human subjects. However, it is assumed that comparable results will be obtained upon steady state administration in healthy human subject or single dose and steady state administration in human patients.

20

Pharmacokinetic parameter calculations may be performed with WinNonlin Enterprise Edition, Version 4.1.

The term "steady state" means that a plasma level for a given drug has been achieved and which is maintained with subsequent doses of the drug at a level which is at or above the minimum effective therapeutic level and is below the minimum toxic plasma level for oxycodone. For opioid analgesics such as oxycodone, the minimum effective therapeutic level will be partially determined by the amount of pain relief achieved in a given patient. It will be well understood by those skilled in the medical

32

- 28 -

art that pain measurement is highly subjective and great individual variations may occur among patients. It is clear that after the administration of each dose the concentration passes through a maximum and then again drops to a minimum.

- 5 The steady state may be described as follows: At the time $t = 0$, the time the first dose is administered, the concentration C is also 0. The concentration then passes through a first maximum and then drops to a first minimum. Before the concentration drops to 0, another dose is administered, so that the second increase in concentration doesn't start at 0. Building on this first concentration minimum, the
- 10 curve passes through a second maximum after the second dose has been administered, which is above the first maximum, and drops to a second minimum, which is above the first minimum. Thus, the blood plasma curve escalates due to the repeated doses and the associated step-by-step accumulation of active agent, until it
- 15 levels off to a point where absorption and elimination are in balance. This state at which absorption and elimination are in equilibrium and the concentration oscillates constantly between a defined minimum and a defined maximum, is called steady state.

- The terms "maintenance therapy" and "chronic therapy" are defined for purposes of
- 20 the present invention as the drug therapy administered to a patient after a patient is titrated with an opioid analgesic to a steady state as define above.

The present invention has been described above with respect to some of its preferred embodiments. This however is not meant to limit the invention in any way.

EXAMPLES

Example 1: Production of tablets with different oxycodone/naloxone amounts
in a non-swellable diffusion matrix by spray granulation

The following amounts of the listed components were used for the production of oxycodone/naloxone tablets according to the invention.

Table 1

Preparation (designation)	OXN_1	OXN_2	OXN-3
Oxycodone HCl	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg
Naloxone HCl	-	5.0 mg	10.0 mg
Lactose Flow Lac 100	59.25 mg	54.25 mg	49.25 mg
Povidone 30	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
Surelease®	10.0 mg solid material	10.0 mg solid material	10.0 mg solid material
Stearyl alcohol	25.0 mg	25.0 mg	25.0 mg
Talcum	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg
Mg-Stearate	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg

The Surelease® E-7-7050 polymer mixture used had the following composition.

Table 2

Surelease®
Ethylcellulose 20 cps
Dibutylsebacate
Ammoniumhydroxide
Oleic acid
Siliciumdioxide
Water

For the production of tablets oxycodone HCl, naloxone HCl, Povidone 30 and Lactose Flow Lac 100 were mixed in a tumbling mixer (Bohle) and subsequently

34

spray-granulated with Surelease® E-7-7050 in a fluidized bath granulating device (GPCG3). The material was sieved over a Comill 1.4 mm sieve. An additional granulation step was carried out with melted fatty alcohol in a high-shear mixer (Collette). All tablet cores produced by this approach had a weight of 123 mg, based on dry substance.

Example 2: Production of tablets with oxycodone and naloxone in a non-swelling diffusion matrix by extrusion

10 The following amounts of the listed components were used for the production of the oxycodone/naloxone tablets according to the invention.

Table 3

Preparation (designation)	OXN_4
Oxycodone HCl	20 mg
naloxone HCl	10 mg
Kollidon 30	6 mg
Lactose Flow Lac 100	49.25 mg
Ethylcellulose 45 cpi	10 mg
Stearyl alcohol	24 mg
Talcum	2.5 mg
Mg-Stearate	1,25 mg

15 The listed amounts of oxycodone HCl, naloxone HCl, ethylcellulose 45 cpi, Povidone 30, stearyl alcohol and Lactose Flow Lac 100 were mixed in a tumbling mixer (Bohle). This mixture was subsequently extruded with a counter-rotating twin screw extruder of the type Micro 18 GGL (Leistritz AG, Nürnberg, Germany). The temperature of heating zone 1 was 25°C, of heating zone 2, 50°C, of heating zones 3 to 5, 60°C, of heating zones 6 to 8, 55°C, of heating zone 9, 60°C and of heating zone 10, 65°C. The screw rotating speed was 150 revolutions per minute (rpm), the resulting melt temperature was 87°C, the feed rate was 1.5 kg/h and the diameter of the nozzle opening was 3 mm. The extruded material was sieved with a Frewitt 0.68

35

x 1.00 mm sieve. The grinded extrudate was then mixed with talcum and magnesium stearate that had been added over a 1 mm hand sieve and was subsequently pressed into tablets.

- 5 In comparison to the oxycodone/naloxone tablets which also have the Surecase®-based non-swelling diffusion matrix produced by spray granulation (see Example 1), extruded preparations comprise less components.

Example 3: Release profile of the oxycodone/naloxone tablets from Example 1

10

The release of the active compounds was measured over a time period of 12 hours, applying the Basket Method according to USP at pH 1.2 using HPLC. Tablets OXN_1, OXN_2 and OXN_3 were tested.

- 15 The release rates of different oxycodone amounts, independent of the naloxone amount, remain equal (invariant). Correspondingly, invariant release profiles are observed for naloxone at different oxycodone amounts.

Table 4

Time (min)	OXN_1	OXN_2	OXN_2	OXN_3	OXN_3
	Oxyc.	Oxyc.	Nal.	Oxyc.	Nal.
0	0	0	0	0	0
15	26.1	24.9	23.5	22.8	24.1
120	62.1	63	61	57.5	60.2
420	91.7	94.5	91.9	89.4	93.5
720	98.1	99.6	96.6	95.7	100.6

20

The release values refer to oxycodone or naloxone (line 2) and are given as percentages. Oxyc. and Nal. stand for oxycodone and naloxone and indicate the compound measured.

36

Example 4: Release profile of oxycodone/naloxone tablets from Example 2 at different pH-values

5 The release of active compounds from the tablets was measured over a time period of 12 hours at pH 1.2 or for 1 hour at 1.2 and subsequently for 11 hours at pH 6.5. Release rates were determined by the basket method according to USP using HPLC.

The following release rates were measured for 12 hours at pH 1.2:

10

Table 5

Time (min)	OXN 4	OXN 4
	Oxyc.	Nal.
0	0	0
15	24.1	24.0
120	62.9	63.5
420	92.9	93.9
720	96.9	98.1

The following release rates were measured for 1 hour at pH 1.2 and 11 hours at pH 6.5:

15

Table 6

Time (min)	OXN 4	OXN 4
	Oxyc.	Nal.
0	0	0
60	48.1	49.2
120	65.0	64.7
240	83.3	81.8
420	94.1	92.3

The release rates refer to oxycodone and naloxone (line 2) and are given as percentages. Oxyc. and Nal. stand for oxycodone and naloxone and indicate the compound measured.

20

35

Example 5: Production of tablets with different oxycodone/naloxone amounts in a non-swellable diffusion matrix by extrusion

5 The following amounts of the listed components were used for the production of oxycodone/naloxone tablets according to the invention.

Table 7

Preparation (designation)	OXN_5	OXN_6	OXN_7	OXN_8
Oxycodone HCl	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Naloxone HCl	1 mg	1 mg	1 mg	10 mg
Lactose Flow Lac 100	58.25 mg	58.25 mg	58.25 mg	49.25 mg
Kollidon® 30	6 mg	6 mg	6 mg	6 mg
Ethylcellulose	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Stearly alcohol	24 mg	24 mg	24 mg	24 mg
Talcum	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg
Mg-Stearate	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg

10 Extrusion was performed as described above (Example 2) with the following parameters:

OXN_5: temperature: 55-63 °C
 rpm (screw): 150 rpm
 15 feeding rate: 1.5 kg/h

OXN_6: temperature: 55-63 °C
 rpm (screw): 155 rpm
 feeding rate: 1.5 kg/h

- 34 -

OXN_7: temperature: 55-63 °C
 rpm (screw): 155 rpm
 feeding rate: 1.5 kg/h

5

OXN_8: temperature: 55-63 °C
 rpm (screw): 160 rpm
 feeding rate: 1.75 kg/h

10 Tablet production was performed with a common tableting device with the following parameters:

OXN_5: rpm: 40 rpm
 Pressure power: 9 kN

15

OXN_6: rpm: 42 rpm
 Pressure power: 8.9 kN

OXN_7: rpm: 36 rpm
20 Pressure power: 9 kN

OXN_8: rpm: 36 rpm
 Pressure power: 7.5 kN

25 The release of the active compounds was measured over a time period of 12 hours, applying the Basket Method according to USP at pH 1.2 using HPLC. Tablets OXN_5, OXN_6, OXN_7 and OXN_8 were tested.

Table 8

Time (min)	OXN_5		OXN_6		OXN_7		OXN_8	
	Oxyc.	Nal.	Oxyc.	Nal.	Oxyc.	Nal.	Oxyc.	Nal.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	21.2	25.8	21.7	21.1	19.7	19.3	23.3	24.3
120	56.6	53.8	58.8	57.3	57.7	56.2	64.5	66.9
420	87.2	84.5	94.2	92.6	93.7	91.5	92.7	96.3
720	99.7	96.8	100.1	98	100.6	97.5	93.6	97.4

5 The release values refer to oxycodone or naloxone (line 2) and are given as percentages. Oxyc. and Nal. stand for oxycodone and naloxone and indicate the active compound which has been measured.

Example 6: Production of tablets with oxycodone/naloxone in a non-swellable diffusion matrix by extrusion

10

In the following example it is set out that using formulations according to the present invention, preparations comprising oxycodone and naloxone with particular release behaviours may be obtained.

15 The following amounts of the listed components were used for the production of oxycodone/naloxone tablets according to the invention.

Table 9

Preparation (designation)	OXN_9	OXN_10	OXN_11	OXN_12	OXN_13	OXN_14
Oxycodone HCl	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
naloxone HCl	1 mg	1 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Lactose Flow Lac 100	56.25mg	56.25 mg	54.25 mg	65.25 mg	60.25 mg	55.25mg
Kollidon® 30	7 mg	6 mg	6 mg	7.25 mg	7.25 mg	7.25 mg
Ethylcellulose	11 mg	12 mg	10 mg	12 mg	12 mg	12 mg
Stearyl alcohol	24 mg	24 mg	24 mg	28.75 mg	28.75 mg	28.75 mg
Talcum	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg
Mg-Stearate	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg

Extrusion was performed as described above with the following parameters:

- 5

OXN_9:

temperature:

55-63 °C

rpm (screw):

150 rpm

feeding rate:

1.5 kg/h
- 10

OXN_10:

temperature:

55-63 °C

rpm (screw):

150 rpm

feeding rate:

1.5 kg/h
- 15

OXN_11:

temperature:

55-63 °C

rpm (screw):

160 rpm

feeding rate:

1.75 kg/h
- 20

OXN_12:

temperature:

55-63 °C

rpm (screw):

160 rpm

feeding rate:

1.75 kg/h

	OXN_13:	temperature:	55-63 °C
		rpm (screw):	150 rpm
		feeding rate:	1.5 kg/h
5	OXN_14:	temperature:	55-63 °C
		rpm (screw):	150 rpm
		feeding rate:	1.5 kg/h

10 Tablet production was performed with a common tableting device with the following parameters:

	OXN_9:	rpm:	39 rpm
		Pressure power:	11 kN
15	OXN_10:	rpm:	39 rpm
		Pressure power:	10.5 kN
	OXN_11:	rpm:	36 rpm
		Pressure power:	9.5 kN
20	OXN_12:	rpm:	36 rpm
		Pressure power:	7.8 kN
	OXN_13:	rpm:	39 rpm
25		Pressure power:	9 kN
	OXN_14:	rpm:	39 rpm
		Pressure power:	7.5 kN

The release of the active compounds was measured over a time period of 12 hours, applying the Basket Method according to USP at pH 1.2 using HPLC. Tablets OXN_9, OXN_10, OXN_11, OXN_12, OXN_13 and OXN_14 were tested.

5 Table 10

Time (min)	OXN_9		OXN_10		OXN_11		OXN_12		OXN_13		OXN_14	
	Oxyc.	Nal	Oxyc.	Nal	Oxyc.	Nal	Oxyc.	Nal	Oxyc.	Nal	Oxyc.	Nal
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	16.6	16.2	17.4	17.2	26.1	26.8	21.8	21.9	18.5	18.2	18.4	18.2
120	47.6	46.9	49.6	49.7	71.1	73.0	61.2	61.8	52.8	52.8	53.3	53.3
420	82.7	84.5	84.6	85.7	94.3	96.6	93.2	94.7	86.3	86.3	87.2	88.2
720	95	97	95.2	95.8	94.9	97.9	96.4	97.9	94.8	94.8	95.7	96.5

The release values refer to oxycodone or naloxone (line 2) and are given as percentages. Oxyc. and Nal. stand for oxycodone and naloxone and indicate the active compound which has been measured.

10

Example 7: Pharmacokinetic and bioavailability characteristics of different strengths of a fixed combination of oxycodone and naloxone and a combination of Oxygesic® plus Naloxone CR

15 1. Objective

The objectives of this study were to (i) evaluate the pharmacokinetic and bioavailability parameters of oxycodone and naloxone and their main metabolites when administered as a controlled-release fixed combination tablet formulation; (ii)
 20 assess the interchangeability between the 3 different strengths of the fixed combination, OXN 10/5, OXN 20/10 and OXN 40/20; and (iii) compare the pharmacokinetics and bioavailability of the fixed combination formulation with marketed Oxygesic® given together with Naloxone CR tablets;

2. Test population

5 A total of 28 healthy adult, male and female subjects were randomized to receive the study drugs with the aim that 24 subjects would complete the study and provide valid pharmacokinetic data.

Inclusion Criteria

10 Subjects who were included in the study were those who met all of the following criteria:

- Males or females of any ethnic group;
- Aged between ≥ 18 and ≤ 45 years;
- 15 • BMI within the range 19 - 29 kg/m², and within the weight range 60 - 100 kg for males and 55 - 90 kg for females;
- Females must be non-nursing, non-pregnant, and provide a negative urine β -hCG pregnancy test within 24 hours before receiving the study medication. Female subjects of childbearing potential must be using a reliable form of
- 20 contraception (e.g. intrauterine device, oral contraceptive, barrier method). Female subjects who were postmenopausal must have been postmenopausal for ≥ 1 year and, in the absence of HRT, have elevated serum FSH;
- Generally good health, evidenced by a lack of significantly abnormal findings on medical history, physical examination, clinical laboratory tests, vital signs,
- 25 and ECG. Vital signs (after 3 minutes resting in a supine position) must be within the following ranges: oral body temperature between 35.0 - 37.5 °C; systolic blood pressure, 90 - 140 mmHg; diastolic blood pressure, 50 - 90 mmHg; and pulse rate, 40 - 100 bpm. Blood pressure and pulse were taken again after 3 minutes in a standing position. After 3 minutes standing from a

44

supine position, there should be no more than a 20 mmHg drop in systolic blood pressure, 10 mmHg drop in diastolic blood pressure, and no greater than 20 bpm increase in pulse rate; Written informed consent obtained; Willing to eat all the food supplied during the study.

5

Exclusion Criteria

Subjects who were excluded from the study were those who met any of the following criteria:

10

- Exposure to any investigational drug or placebo within 3 months of their first dose of study medication;
- Any significant illness within the 30 days before their first dose of study medication;

15

- Any clinically significant abnormalities identified at prestudy screening for medical history, physical examination or laboratory analyses;
- Use of any prescription medication (except HRT for postmenopausal females and contraceptive medication) in the 21 days, or over the counter medication including acid controllers, vitamins, herbal products and/or mineral supplements in the 7 days, before their first dose of study medication;

20

- Concurrent medical condition known to interfere with gastrointestinal drug absorption (e.g. delayed gastric emptying, mal absorption syndromes), distribution (e.g. obesity), metabolism or excretion (e.g. hepatitis, glomerulonephritis);

25

- History of, or concurrent medical condition, which in the opinion of the Investigator would compromise the ability of the subject to safely complete the study;
- History of seizure disorders for which subjects required pharmacologic treatment;

45

- Current history of smoking more than 5 cigarettes a day;
- Subjects with evidence of active or past history of substance or alcohol abuse, according to DSM-IV criteria³, or subjects who, In the investigator's opinion, have demonstrated addictive or substance abuse behaviors;
- 5 • Subjects who reported regular consumption of 2 or more alcoholic drinks per day or have blood alcohol levels of $\geq 0.5\%$ at screening;
- Donation of more than 500 mL of blood or blood products or other major blood loss in the 3 months before their first dose of study medication;
- At risk of transmitting infection via blood samples such as producing a
- 10 positive HIV test at screening or having participated in a high risk activity for contracting HIV; producing a positive Hepatitis B surface antigen test at screening; producing a positive Hepatitis C antibody test at screening;
- Any positive results in the prestudy screen for ethanol, opiates, barbiturates, amphetamines, cocaine metabolites, methadone, propoxyphene,
- 15 phencyclidine, benzodiazepines, and cannabinoids in the specimen of urine collected at screening;
- Known sensitivity to oxycodone, naloxone, or related compounds;
- Contraindications and precautions as detailed in the datasheet for Oxygesic®;
- 20 • Refusal to allow their primary care physician (if applicable) to be informed;
- The Investigator believed the subject to be unsuitable for a reason not specifically stated in the exclusion criteria.

The demographic data are shown in Table 11.

46

Table 11: Subject Demographics and Other Baseline Characteristics: Safety Population

	Male (N = 22)	Female (N = 6)	Overall (N = 28)
5 Characteristics			
Race, n (%)			
Caucasian	22 (100%)	6 (100%)	28 (100%)
Age (y)			
10 Mean $\pm$ SD	32.6 $\pm$ 5.28	31.0 $\pm$ 6.32	32.3 $\pm$ 5.44
Range (min, max)	25,41	24,42	24,42
Height (cm)			
Mean $\pm$ SD	179.1 $\pm$ 4.84	168.0 $\pm$ 8.72	176.7 $\pm$ 7.33
15 Range (min, max)	165,187	159,181	159,187
Weight (kg)			
Mean $\pm$ SD	77.8 $\pm$ 9.04	67.0 $\pm$ 3.03	75.5 $\pm$ 9.25
Range (min, max)	62,97	63,71	62,97
Body Mass Index (kg/m ²)			
20 Mean $\pm$ SD	24.2 $\pm$ 2.56	23.9 $\pm$ 2.50	24.2 $\pm$ 2.50
Range (min, max)	20,29	20,27	20,29

3. Study Design, Test Treatment Dose and Mode of Administration

25 *Preparation of tested products*

A melt extrusion oxycodone/naloxone controlled-release tablet formulation with an oxycodone:naloxone ratio of 2:1 was produced. There are three dose strengths available, namely OXN 10/5, OXN 20/10, and OXN 40/20, where the first number is the mg amount of oxycodone hydrochloride and the second number is the mg amount of naloxone hydrochloride (see Table 12). OXN 20/10 and OXN 40/20 are from the same granulate, while OXN 10/5 has a slightly different formula in regard to the ratio of active ingredients to excipients.

97

Oxycodone/naloxone tablets (OXN Tablets) according to this example contain a fixed combination of oxycodone and naloxone in the ratio of 2:1. Tablets formulations are summarized below (see Table 12).

- 5 The 20/10 mg and 40/20 mg tablets are manufactured from the same granulation with these two tablet strengths being compositionally proportional. Oxycodone/Naloxone prolonged release tablets (OXN) tablets according to this example are controlled release tablets using a matrix of stearyl alcohol and ethylcellulose as the retardant. The tablets contain the combination of oxycodone hydrochloride and naloxone
- 10 hydrochloride in the strengths 10/5 mg, 20/10 mg and 40/20 mg (both as the hydrochloride). The complete statement of the components and quantitative composition of Oxycodone/Naloxone prolonged release tablets is given below in Table 12.
- 15 Table 12: Oxycodone/Naloxone prolonged release tablets.

Component	Quantity (mg/tablet)			Function	Reference to Standard
	OXN 10/5	OXN 20/10	OXN 40/20		
Oxycodone hydrochloride ¹⁾	10.50	21.00	42.00	Active	USP*/ H.S.E.
<i>corresponding to</i>					
<i>Oxycodone hydrochloride anhydrous</i>	<i>10.00</i>	<i>20.00</i>	<i>40.00</i>		
<i>Oxycodone base</i>	<i>9.00</i>	<i>18.00</i>	<i>36.00</i>		
Naloxone hydrochloride Dihydrate	5.45	10.90	21.80	Active	Ph. Eur.*
<i>corresponding to</i>					
<i>Naloxone hydrochloride anhydrous</i>	<i>5.00</i>	<i>10.00</i>	<i>20.00</i>		
<i>Naloxone base</i>	<i>4.50</i>	<i>9.00</i>	<i>18.00</i>		
Povidone K30	5.00	7.25	14.50	Binder	Ph. Eur.*

48

Ethylcellulose N 45	10.00	12.00	24.00	Retardant	Ph. Eur.*
Stearyl alcohol	25.00	29.50	59.00	Retardant	Ph. Eur.*
Lactose monohydrate	64.25	54.50	109.00	Diluent	Ph. Eur.*
Purified talc	2.50	2.50	5.00	Glidant	Ph. Eur.*
Magnesium stearate	1.25	1.25	2.50	Lubricant	Ph. Eur.*
Total core	123.95	138.90	277.80		
Film Coat °					
Opadry II HP white – 85F18422	3.72			Coating	supplier specification
Opadry II HP pink – 85F24151		4.17		Coating	supplier specification
Opadry II HP yellow 85F32109			8.33	Coating	supplier specification
Purified talc	0.12	0.14	0.28	Gloss	Ph. Eur.*
Total filmtablet	127,79	143.21	286.41		* current Edition

1) calculated based on expected moisture content
 ° qualitative composition : see Table 12

49

Table 13: Qualitative composition of the film coat

Opadry II HP	white 85F1842 2	pink 85F2415 1	yellow 85F3210 9	Reference to Standard
Polyvinylalcohol part. hydrolized	+	+	+	Ph. Eur. *
Titanium dioxide (E 171)	+	+	+	Ph. Eur. *
Macrogol 3350	+	+	+	Ph. Eur. *
Talcum	+	+	+	Ph. Eur. *
Iron oxide red (E 172)		+		NF* /EC Directive
Iron oxide yellow (E 172)			+	NF* /EC Directive
				* current Edition

5 *Study Design*

The study was an open-label, single dose, 4-treatment, 4-period, randomized across over study and healthy subjects. The treatments were given orally in the fasted state as follows:

10

- Treatment A: 4 x tablets of Oxn 10/5
- Treatment B: 2 x tablets of Oxn 20/10
- Treatment C: 1 x tablets of Oxn 40/20

15

The reference treatment was an Oxygesic® 20 mg tablet. Naloxone was used in the form of Naloxone 10 mg CR spray granulation tablet. Reference treatment was thus

- Treatment D: 2 tablets of Oxygesic® 20 mg and two tablets of Naloxone CR 10 mg.

20

50

- 46 -

Duration of treatment included 21 days screening period and four study periods each with a single dose of study drug followed by a seven day wash-out period. There were post study medical 7 to 10 days after dosing of study period 4 and there were 7 to 10 days after discontinuation from the study. The total duration was 49 to 52 days.

5

The treatment schedule was a single dose of study drug in each of the four study periods. Each dose of study drug was separated by a 7 day wash-out period.

The enrolled population was defined as the subject population that provided the written informed consent to anticipate in the study. The full analysis population for pharmacokinetics was defined as those subjects, who had at least one valid pharmacokinetic parameter calculated on at least one treatment.

10

4. Pharmacokinetic Assessments

15

Drug Concentration Measurements

Blood samples for determining oxycodone, noroxycodone, oxymorphone, noroxymorphone, naloxone, 6 β -naloxol and naloxone-3-glucuronide concentrations were obtained for each subject during each of the 4 study periods immediately before dosing; and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, 72 and 96 hours (22 blood samples per study period) after dosing. Blood was also drawn where possible at the first report of a serious or severe unexpected adverse event and at its resolution.

20

At each time of plasma determination, 6 mL venous blood was drawn from a forearm vein into a tube containing K2 EDTA anticoagulant. All samples were processed according to common sample handling procedures.

25

Pharmacokinetic Parameters

The following pharmacokinetic parameters were calculated from the plasma concentrations of oxycodone, noroxycodone, oxymorphone, noroxymorphone, 5 naloxone, 6 β -naloxol and naloxone-3-glucuronide:

- Area under the plasma concentration time curve calculated to the last measurable concentration (AUCt);
- Area under the plasma concentration-time curve, from the time of 10 administration to infinity (AUCINF);
- Maximum observed plasma concentration (C_{max});
- Time point of maximum observed plasma concentration (t_{max});
- Terminal phase rate constant (λ_z);
- Apparent terminal phase half life ($t_{1/2}$).

15

For oxycodone, noroxycodone, oxymorphone, noroxymorphone, and naloxone-3-glucuronide, AUC values were given in ng·h/mL, and C_{max} values in ng/mL. For naloxone and 6 β -naloxol, AUC values, due to the low concentrations, were given in 20 pg·h/mL and C_{max} values in pg/mL.

20

AUCt, AUCINF and C_{max} were regarded as the primary parameters.

AUCt were calculated using the linear trapezoidal method. Where possible, λ_z was estimated using those points determined to be in the terminal log- 25 linear phase. $t_{1/2}$ was determined from the ratio of $\ln 2$ to λ_z . The areas under the plasma concentration-time curve between the last measured point and infinity were calculated from the ratio of the final observed plasma concentration (C_{last}) to λ_z . This was then added to the AUCt to yield AUCINF.

52

All pharmacokinetic calculations were performed with WinNonlin Enterprise Edition, Version 4.1.

Statistical Methods

5

- C_{max} and AUCINF of oxycodone were important in order to assess the equivalence of the 4 treatments. AUCt was calculated using the linear trapezoidal method. Where possible, LambdaZ was estimated using those points determined to be in the terminal log-linear phase. $t_{1/2}$ were determined from the ratio of $\ln 2$ to LambdaZ. The areas under the plasma concentration-time curve between the last measured point and infinity were calculated from the ratio of the final observed plasma concentration (C_{last}) to LambdaZ. This was added to the AUCt to yield the area under the plasma concentration-time curve between the time of administration and infinity (AUCINF).
- 15 The dose adjusted relative systemic availabilities (Frelt, and FrelINF) and the C_{max} ratio were obtained from the ratio of AUCt, AUCINF and C_{max} values, respectively, for differences defined in the following comparisons of interest:

- fixed combination A vs. open combination D
- 20 fixed combination B vs. open combination D
- fixed combination C vs. open combination D
- fixed combination A vs. fixed combination B
- fixed combination A vs. fixed combination C
- fixed combination B vs. fixed combination C

25

The full analysis population for pharmacokinetics were used for these analyses.

The metabolite: parent drug AUCt and AUCINF ratios were estimated for each treatment, where possible.

30

53

5. Clinical Pharmacology Results

Mean observed plasma concentration – time curves for oxycodone, naloxone-3-glucuronide, naloxone, noroxycodone, oxymorphone, noroxymorphone and 6-β-naloxol are presented in Figures 1 to 7.

Pharmacokinetic parameters for oxycodone, naloxone-3-glucuronide and naloxone are presented in Tables 14 to 19 respectively.

10 Table 14: Summary of Pharmacokinetic Parameters for Oxycodone by Treatment: Full Analysis Population for Pharmacokinetics

Pharmacokinetic parameter	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxone 10
AUCt (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Arithmetic Mean	473.49	491.22	488.89	502.28
(SD)	(72.160)	(82.181)	(91.040)	(84.128)
Geometric Mean	468.29	484.58	481.08	495.72
AUCINF (ng.h/mL)				
N	24	22	22	22
Arithmetic Mean	475.06	497.17	491.22	509.11
(SD)	(72.182)	(81.687)	(93.458)	(82.963)
Geometric Mean	469.87	490.65	483.04	502.80
Cmax (ng/mL)				
N	24	23	23	23
Arithmetic Mean	34.91	35.73	34.46	40.45
(SD)	(4.361)	(4.931)	(5.025)	(4.706)
Geometric Mean	34.66	35.41	34.12	40.19
tmax (h)				
N	24	23	23	23
Median	3.5	4.0	3.0	2.5
(Min,Max)	(1.0, 6.0)	(2.0, 8.0)	(1.0, 6.0)	(0.5, 8.0)
t1/2Z				
N	24	22	22	22
Arithmetic Mean	4.69	4.87	4.83	5.01
(SD)	(0.775)	(0.995)	(0.975)	(0.802)

54

Table 15: Oxycodone Summary of Ratios for AUCt, AUCINF, C_{max} and Differences for t_{max} and Half-Life - Full Analysis Population for Pharmacokinetics

Pharmacokinetic metric	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxone 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxone 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxone 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (ng.h/mL)						
Ratio (%)	94.9	98.2	98.0	96.7	96.8	100.2
90%CI	91.5, 98.5	94.5, 102.0	94.4, 101.7	93.1, 100.4	93.3, 100.5	96.5, 104.0
AUCINF(ng.h/ mL)						
Ratio (%)	94.5	98.2	97.8	96.2	96.5	100.4
90%CI	90.9, 98.1	94.5, 102.1	94.1, 101.7	92.6, 99.9	92.9, 100.3	96.5, 104. .3
Cmax (ng/mL)						
Ratio (%)	86.2	88.4	85.8	97.5	100.5	103.1
90%CI	82.2, 90.4	84.2, 92.8	81.8, 90.0	92.9, 102.3	95.8, 105.4	98.2, 108.1
tmax (h)						
Difference	0.49	1.11	0.14	-0.63	0.35	0.97
90%CI	-0.19, 1.16	0.42, 1.80	-0.54, 0.82	-1.31, 0.05	-0.33, 1.02	0.29, 1.6 6
t1/2Z (h)						
Difference	-0.27	-0.11	-0.11	-0.16	-0.16	0.00
90%CI	-0.60, 0.05	-0.44, 0.23	-0.44, 0.22	-0.49, 0.16	-0.49, 0.16	-0.33, 0.33

5 Table 16: Summary of Pharmacokinetic Parameters for Naloxone-3-glucuronide by Treatment: Full Analysis Population for Pharmacokinetics

Pharmacokinetic parameter	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxone 10
AUCt (pg.h/mL)				
N	24	23	23	23
Arithmetic Mean	539.93	522.45	520.10	523.37
(SD)	(142.241)	(128.569)	(133.175)	(119.752)
Geometric Mean	520.14	506.63	502.26	509.38
AUCINF(pg.h/mL)				
N	22	21	22	22
Arithmetic Mean	562.53	520.97	527.94	537.25
(SD)	(130.732)	(133.172)	(135.424)	110.829
Geometric Mean	546.73	504.34	509.62	525.91
Cmax (pg/mL)				
N	24	23	23	23
Arithmetic Mean	62.01	63.62	61.95	63.55

SS

(SD)	(15.961)	(19.511)	(18.369)	(16.748)
Geometric Mean	59.93	60.70	59.34	61.55
tmax (h)				
N	24	23	23	23
Median	1.0	0.5	1.0	1.0
(Min,Max)	(0.5, 3.0)	(0.5, 6.0)	(0.5, 3.0)	(0.5, 6.0)
t1/2Z				
N	22	21	22	22
Arithmetic Mean	8.48	7.93	7.81	7.66
(SD)	(3.066)	(2.402)	(2.742)	(1.717)

5 Table 17: Naloxone-3-Glucuronide Summary of Ratios for AUCt, AUCINF, C_{max} and Differences for T_{max} and Half-Life - Full Analysis Population for Pharmacokinetics

Pharmacokinetic metric	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxone 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxone 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxone 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (pg.h/mL)						
Ratio (%)	101.0	98.8	98.6	102.2	102.4	100.2
90%CI	95.6, 106.8	93.4, 104.5	93.3, 104.3	96.7, 108.1	97.0, 108.2	94.8, 105.9
AUCINF (pg.h/mL)						
Ratio (%)	102.1	98.2	99.0	104.0	103.1	99.2
90%CI	96.3, 108.3	92.3, 104.2	93.4, 105.0	97.9, 110.5	97.3, 109.3	93.5, 105.2
Cmax (pg/mL)						
Ratio (%)	95.4	96.5	95.1	98.8	100.3	101.5
90%CI	88.5, 102.8	89.4, 104.1	88.2, 102.5	91.7, 106.6	93.1, 108.0	94.1, 109.3
tmax (h)						
Difference	-0.34	-0.16	-0.42	-0.18	0.08	0.26
90%CI	-0.84, 0.17	-0.67, 0.35	-0.93, 0.10	-0.69, 0.33	-0.43, 0.59	-0.26, 0.77
t1/2Z (h)						
Difference	0.87	0.37	0.32	0.50	0.56	0.06
90%CI	-0.02, 1.77	-0.53, 1.28	-0.58, 1.21	-0.41, 1.41	-0.33, 1.45	-0.85, 0.96

56

Table 18: Summary of Pharmacokinetic Parameters for Naloxone by Treatment:
Full Analysis Population for Pharmacokinetics.

Pharmacokinetic parameter	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxone 10
AUCt (pg.h/mL)				
N	24	23	23	23
Arithmetic Mean	0.84	0.89	0.87	0.97
(SD)	(0.656)	(0.749)	(0.718)	(0.976)
Geometric Mean	0.67	0.70	0.68	0.72
AUCINF(pg.h/mL)				
N	2	6	0	1
Arithmetic Mean	-	1.64	-	-
(SD)	-	(1.043)	-	-
Geometric Mean	-	1.45	-	-
Cmax (pg/mL)				
N	24	23	23	23
Arithmetic Mean	0.07	0.08	0.08	0.08
(SD)	(0.065)	(0.106)	(0.071)	(0.101)
Geometric Mean	0.06	0.06	0.06	0.06
tmax (h)				
N	24	23	23	23
Median	4.0	5.0	2.0	1.0
(Min,Max)	(0.5, 12.0)	(0.5, 24.0)	(0.5, 12.0)	(0.5, 24.0)
t1/2Z				
N	4	9	4	4
Arithmetic Mean	9.89	12.85	13.83	11.02
(SD)	(3.137)	(11.924)	(1.879)	(1.075)

57

Table 19: Naloxone Summary of Ratios for AUCt, AUCINF, C_{max} and Differences for T_{max} and Half-Life - Full Analysis Population for Pharmacokinetics.

Pharmaco kinetic metric	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxone 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxone 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxone 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (pg.h/mL)						
Ratio (%)	94.2	99.4	94.1	94.7	100.1	105.7
90%CI	82.0, 108.2	86.3, 114.5	81.8, 108.1	82.4, 108.9	87.3, 114.9	92.0, 121.5
AUCINF (pg.h/mL)						
Ratio (%)	-	-	-	-	-	-
90%CI	--	--	--	--	--	--
Cmax (pg/mL)						
Ratio (%)	102.4	108.8	104.1	94.1	98.4	104.5
90%CI	88.0, 119.2	93.1, 127.0	89.3, 121.2	80.8, 109.7	84.6, 114.4	89.7, 121.8
tmax (h)						
Difference	-0.71	0.12	-2.03	-0.83	1.32	2.15
90%CI	-2.96, 1.54	-2.17, 2.42	-4.31, 0.24	-3.10, 1.44	-0.93, 3.57	-0.12, 4.43
t1/2Z (h)						
Difference	-3.55	0.79	2.30	-4.35	-5.85	-1.51
90%CI	-12.92, 5.82	-23.09, 24.67	-22.06, 26.67	-28.49, 19.80	-30.48, 18.77	-8.80, 5.78

5

6. Data Analysis

- a) Oxycodone Results
- AUCt

10 The AUCt values obtained for oxycodone were very consistent between the treatments. Each of the treatments had a mean AUCt value of between 473 ng.h/mL (4 x OXN 10/5) and 502 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxone CR 10 mg).

In terms of AUCt, each of the fixed combination tablets provided an equivalent
15 availability of oxycodone to the reference treatment, and to each other. All of the

58

- 54 -

relative bioavailability calculations had 90% confidence intervals that were within the 80 - 125% limits of acceptability for bioequivalence.

- $t_{1/2Z}$

- 5 The $t_{1/2Z}$ values obtained for oxycodone were consistent between the treatments. Each of the treatments had a mean $t_{1/2Z}$ value of between 4.69 h (4 x OXN 10/5), and 5.01 h (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxone CR 10 mg). There were no statistical differences between the $t_{1/2Z}$ values for the treatments for any of the comparisons that were made.

10

- AUCINF

The AUCINF values obtained for oxycodone were very consistent between the treatments. Each of the treatments had a mean AUCINF value of between 475 ng.h/mL (4 x OXN 10/5) and 509 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxone
15 CR 10 mg).

- In terms of AUCINF, each of the fixed combination tablets provided an equivalent availability of oxycodone to the reference treatment, and to each other. All of the relative bioavailability calculations had 90% confidence intervals that were within
20 the 80 - 125% limits of acceptability for bioequivalence.

- C_{max}

- The C_{max} values obtained for oxycodone were consistent between the fixed combination treatments, and ranged from 34.46 ng/mL (1 x OXN 40/20) to
25 35.73 ng/mL (2 x OXN 20/10). The mean C_{max} value for 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxone CR 10 mg was slightly higher at 40.45 ng/mL.

- The C_{max} ratios comparing the fixed combination tablets with each other ranged from 97.5% to 103.1%, and each had 90% confidence intervals within 80 - 125%. The
30 higher mean C_{max} value for 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxone CR 10 mg meant

59

- 55 -

that the C_{max} ratios comparing the fixed combination tablet with the reference product were lower, ranging from 85.8% to 88.4%. However, these C_{max} ratios were still associated with 90% confidence intervals that were within 80 - 125%.

5 - t_{max}

The median t_{max} values for the fixed combination tablets ranged from 3 h (1 x OXN 40/20) to 4 h (2 x OXN 20/10). The difference between these two treatments, although apparently small, was statistically significant. The median t_{max} for 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxone CR 10 mg was 2.5 h, and there was a statistically
10 significant difference between this reference treatment and 2 x OXN 20/10.

b) Naloxone-3-Glucuronide Results

- AUCt

15 The AUCt values obtained for naloxone-3-glucuronide were very consistent between the treatments. Each treatment had a mean AUCt value of between 520 ng.h/mL (1 x OXN 40/20) and 540 ng.h/mL (4 x OXN 10/5).

In terms of AUCt, each of the fixed combination tablets provided an equivalent
20 availability of naloxone-3-glucuronide to the reference treatment, and to each other. All of the relative bioavailability calculations had 90% confidence intervals that were within the 80 - 125% limits of acceptability for bioequivalence.

- $t_{1/2Z}$

25 The $t_{1/2Z}$ values obtained for naloxone-3-glucuronide were consistent between the treatments. Each of the treatments had a mean $t_{1/2Z}$ value of between 7.66 h (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxone CR 10 mg) and 8.48 h (4 x OXN 10/5). There were no statistical differences between the $t_{1/2Z}$ values for the treatments for any of the comparisons that were made.

30

60

- 56 -

- AUCINF

The AUCINF values obtained for naloxone-3-glucuronide were very consistent between the treatments. Each of the treatments had a mean AUCINF value of between 521 ng.h/mL (2 x OXN 20/10) and 563 ng.h/mL (4 x OXN 10/5).

5

In terms of AUCINF, each of the fixed combination tablets provided an equivalent availability of naloxone-3-glucuronide to the reference treatment, and to each other. All of the bioavailability calculations had 90% confidence intervals that were within the 80 - 125% limits of acceptability for bioequivalence.

10

- $C_{\max}$

The $C_{\max}$ values obtained for naloxone-3-glucuronide were consistent between the treatments. Each of the treatments had a mean $C_{\max}$ value that range from 61.95 ng.mL (1 x OXN 40/20) to 63.62 ng.mL (2 x OXN 20/10).

15

Each of the fixed combination tablets provided an equivalent naloxone-3-glucuronide $C_{\max}$ to the reference treatment, and to each other. All of the $C_{\max}$ ratio calculations had 90% confidence intervals that were within the 80 - 125% limits of acceptability for bioequivalence.

20

- $t_{\max}$

The median $t_{\max}$ values for all the treatments ranged from 0.5 h (2 x OXN 20/10) to 1 h (4 x OXN 10/5, 1 x OXN 40/20 and 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxone CR 10 mg). There were no significant differences between the median $t_{\max}$ values for any of the treatments.

25

- Naloxone-3-glucuronide : naloxone AUCt ratios

The mean naloxone-3-glucuronide : naloxone AUCt ratios ranged from 852.25 (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxone CR 10 mg) to 933.46 (4 x OXN 10/5).

30

61

- 57 -

- Naloxone-3-glucuronide : naloxone AUCINF ratios

The lack of AUCINF estimates for naloxone meant that mean naloxone-3-glucuronide : naloxone AUCINF ratios were only able to be calculated for 2 x OXN 20/10 tablets. These provided a mean naloxone-3-glucuronide : naloxone AUCINF ratio of 414.56, based on 5 subjects' data.

c) Naloxone Results

Naloxone concentrations were low, as was anticipated; therefore these results did not support a full pharmacokinetic assessment.

- AUCt

The AUCt values obtained for naloxone were consistent between the treatments. Each of the treatments had a mean AUCt value of between 0.84 ng.h/mL (2 x OXN 20/10) and 0.97 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxone CR 10 mg).

In terms of AUCt, each of the fixed combination tablets provided an equivalent availability of naloxone to the reference treatment, and to each other. All of the bioavailability calculations had 90% confidence intervals that were within the 80 - 125% limits of acceptability for bioequivalence.

- t1/2Z

It was not possible to calculate t1/2Z values for naloxone for all of the subjects with confidence, because the plasma concentrations in the terminal part of the profile did not always approximate to a straight line when plotted on a semi-logarithmic scale.

The mean values were based on numbers of subjects ranging from 4 to 9.

The mean t1/2Z values obtained for naloxone ranged from between 9.89 h (4 x OXN 10/5) to 13.83 h (1 x OXN 40/20). There were a wide range of t1/2Z values contributing to the means, however, there were no statistical differences between the t1/2Z values for the treatments for any of the comparisons that were made.

62

- 58 -

- AUCINF

AUCINF values were calculated for those subjects with an estimable $t_{1/2Z}$ value. Some of the AUCINF values were not reportable because the extrapolated portion of the AUC accounted for more than 20% of the AUCINF value. A mean AUCINF value, of 1.64 ng.h/mL, was reportable for 2 x OXN 20/10 tablets only. None of the other treatments had sufficient data to report a mean AUCINF value. There were insufficient data to make comparisons between the treatments.

10 - C_{max}

Each of the treatments had a mean C_{max} value of between 0.07 ng/mL (4 x OXN 10/5) and 0.08 ng/mL (2 x OXN 20/10, 1 x OXN 40/20 and 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxone CR 10 mg).

15 Each of the fixed combination tablets provided an equivalent naloxone C_{max} to each other. All of the C_{max} ratios comparing the fixed combination tablets had 90% confidence intervals that were within the 80 - 125% limits of acceptability for bioequivalence.

20 When the fixed combination tablets were compared with the reference product, the 2 x OXN 20/10 tablets versus 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxone CR 10 mg had a 90% confidence interval that was above the 80 - 125% limit of acceptability for bioequivalence. The remaining fixed combination tablets provided an equivalent naloxone C_{max} to the reference product.

25

- t_{max}

The median t_{max} values for the treatments ranged from 1 h (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxone CR 10 mg) to 5 h (2 x OXN 20/10). There were a wide range of t_{max} values for each of the treatments. There were no significant differences between the median t_{max} values for any of the treatments.

30

7. Clinical Pharmacology Discussion and Conclusions

Low oral bioavailability prevents the complete pharmacokinetic assessment of
5 naloxone. This was confirmed as the low plasma concentrations meant that it was
not possible to estimate AUCINF values for naloxone for most of the subjects.
Naloxone-3-glucuronide was present in the plasma in much higher concentrations,
and AUCINF estimates were obtained for naloxone-3-glucuronide for the majority of
10 subjects. The conclusions for the naloxone component of the fixed combination
tablets were based on naloxone-3-glucuronide parameters.

a) Oxycodone

The mean plasma oxycodone concentration-time curves for 2 x Oxygesic 20 mg & 2
15 x naloxone CR 10 mg and the fixed combination tablets were almost superimposable.

A bioequivalence assessment was made for oxycodone. Each of the bioequivalence
comparisons had 90% confidence intervals that were within the limits of
acceptability for bioequivalence for Frelt, FrelINF and C_{max} ratio. The oxycodone
20 results indicate that each of the fixed combination tablet strengths were
bioequivalent, both to each other and also to Oxygesic given together with naloxone
CR tablet. There were no statistical differences between any of the t_{max} or $t_{1/2Z}$
values for any of the treatments, further confirming the similarity of the products.

25 The plasma oxycodone concentrations achieved after administration of the reference
product were similar to dose-adjusted oxycodone concentrations seen after
administration of OxyContin in a previous study. The mean C_{max} values for the fixed
combination tablets were slightly lower, but when these were compared with the
reference product, the C_{max} ratios had confidence intervals that were within the limits
30 of acceptability for bioequivalence.

64

- 60 -

b) Naloxone

The mean plasma naloxone concentrations were low, less than 0.1 ng/mL, and
5 appeared to be biphasic, with a second peak occurring at between 8 to 16 hours.

Even though all of the subjects did have quantifiable plasma naloxone
concentrations, individual subjects' plasma naloxone concentrations were low and
highly variable. The maximum observed plasma naloxone concentrations were 0.07
10 to 0.08 ng/mL.

The pharmacokinetic profiles of naloxone from earlier studies were examined. On
average, the mean C_{max} values from these studies, dose-adjusted to a single dose of 1
mg, ranged between 4 and 15 pg/mL confirming that the low plasma naloxone
15 concentrations observed here were consistent with those levels measured in earlier
studies.

A bioequivalence assessment was made for naloxone. The variability of the plasma
naloxone concentrations did not allow for an estimate of AUCINF, or therefore
20 FrelINF values. The bioavailability estimate was based on Frelt values. Each of the
bioavailability comparisons had 90% confidence intervals that were within the limits
of acceptability for bioequivalence. The mean C_{max} values for naloxone were
comparable, and five out of the six bioavailability comparisons had 90% confidence
intervals that met the criteria for bioequivalence.

25

The t_{max} and $t_{1/2Z}$ values for the treatments were variable, however there were no
significant differences between any of the treatments for these two parameters.

As expected, the levels of naloxone-3-glucuronide seen in the plasma after
30 administration of the fixed combination tablets and Oxygesic plus naloxone, were

GS

much higher than the levels of naloxone that were achieved, resulting in naloxone-3-glucuronide : naloxone AUCt ratios of around 900. 6 β -naloxol was also measured in higher quantities than naloxone, resulting in 6 β -naloxol : naloxone AUCt ratios of around 22. These metabolite : parent AUCt ratios were consistent across the fixed combination tablets and the reference treatment.

c) Naloxone-3-glucuronide

The mean plasma naloxone-3-glucuronide levels were higher than naloxone, and it was possible to make a bioavailability assessment based on FrelINF values.

A bioequivalence assessment was made for naloxone-3-glucuronide. Each of the bioequivalence comparisons had 90% confidence intervals that were within the limits of acceptability for bioequivalence for Frelt, FrelINF and C_{max} ratio. The naloxone-3-glucuronide results indicate that each of the fixed combination tablet strengths were bioequivalent to each other, and to Oxygesic plus naloxone. There were no statistical differences between any of the t_{max} or t_{1/2Z} values for any of the treatments, further confirming the similarity of the products.

Such formulations were then tested in clinical studies and pharmacovigilance studies versus a controlled release oxycodone hydrochloride formulation, Oxygesic® for analgesic efficacy. These clinical trials and pharmacovigilance studies involving more than 1000 patients have shown that for treatment with the oxycodone/naloxone combination, typical opioid-induced side effects such as urinary disorders including urinary retention are reduced to rare frequency. This illustrates that naloxone is capable of treating urinary retention.

5b

- 62 -

CLAIMS

1. Pharmaceutical composition comprising at least one opioid antagonist or a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof for treating urinary retention.
2. Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein said opioid
antagonist is selected from the group comprising naloxone, naltrexone, nalbuphine
and pharmaceutically acceptable salts thereof.
10
3. Pharmaceutical composition according to claim 2, wherein said opioid
antagonist is naloxone hydrochloride.
4. Pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 3, wherein said
15 dosage form is an immediate release dosage form.
5. Pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 3, wherein said
dosage form is a controlled release dosage form.
- 20 6. Pharmaceutical composition according to claim 5, wherein said controlled
release dosage form comprises a controlled release matrix.
7. Pharmaceutical composition according to claim 5, wherein said controlled
release dosage form comprises a controlled release coating.
25
8. Pharmaceutical composition according to any claims 6 to 7, wherein said
dosage form comprises naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
wherein said dosage form releases naloxone or a pharmaceutically acceptable salt
thereof when measured according to the European Pharmacopoeia paddle test at a
30 rate of:

67

- 63 -

- 10 - 30 % by weight of naloxone or said salt thereof at 15 min,
30 - 50 % by weight of naloxone or said salt thereof at 1 h,
45 - 65 % by weight of naloxone or said salt thereof at 2 h,
60 - 85 % by weight of naloxone or said salt thereof at 4 h,
5 70 - 95 % by weight of naloxone or said salt thereof at 7 h, and
80% by weight of naloxone or said salt thereof at 10 h.
9. Pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 8, wherein said dosage form comprises at least one additional pharmaceutically active agent.
- 10 10. Pharmaceutical composition according to claim 9, wherein said additional pharmaceutically active agent is an opioid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 11. Pharmaceutical composition according to claim 10 is selected from the group comprising oxycodone, morphine, hydromorphone, oxymorphone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 12. Pharmaceutical composition according to claim 11 wherein said additional pharmaceutically active agent is oxycodone hydrochloride.
13. Pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 12 wherein said dosage comprises naloxone hydrochloride and oxycodone hydrochloride as the sole pharmaceutically active agents in a 1:2 ratio by weight.
- 25 14. Use of at least one opioid antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for treating urinary retention.

68

- 64 -

15. Use according to claim 14, wherein said opioid antagonist is selected from the group comprising naloxone, naltrexone, nalbuphine and pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 5 16. Use according to claim 15, wherein said opioid antagonist is naloxone hydrochloride.
17. Use according to any of claims 14 to 16, wherein said dosage form is an immediate release dosage form.
- 10 18. Use according to any of claims 14 to 16, wherein said dosage form is a controlled release dosage form.
- 15 19. Use according to claim 18, wherein said controlled release dosage form comprises a controlled release matrix.
20. Use according to claim 18, wherein said controlled release dosage form comprises a controlled release coating.
- 20 21. Use according to any claims 18 to 20, wherein said dosage form comprises naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and wherein said dosage form releases naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof when measured according to the European Pharmacopoeia paddle test at a rate of:
- 25 10 - 30 % by weight of naloxone or said salt thereof at 15 min,
30 - 50 % by weight of naloxone or said salt thereof at 1 h,
45 - 65 % by weight of naloxone or said salt thereof at 2 h,
60 - 85 % by weight of naloxone or said salt thereof at 4 h,
70 - 95 % by weight of naloxone or said salt thereof at 7 h, and
80% by weight of naloxone or said salt thereof at 10 h.

30

69

- 65 -

22. Use according to any of claims 14 to 21, wherein said dosage form comprises at least one additional pharmaceutically active agent.
23. Use according to claim 22, wherein said additional pharmaceutically active agent is an opioid.
24. Use according to claim 23 is selected from the group comprising oxycodone, morphine, hydromorphone, oxymorphone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
25. Use according to claim 24 wherein said additional pharmaceutically active agent is oxycodone hydrochloride.
26. Use according to any of claims 14 to 25 wherein said dosage comprises naloxone hydrochloride and oxycodone hydrochloride as the sole pharmaceutically active agents in a 1:2 ratio by weight.
27. Oral pharmaceutical composition comprising at least oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof for treatment of pain in patients which otherwise have to discontinue opioid-based pain therapy for development of urinary retention wherein said composition is a controlled release dosage form.
28. Pharmaceutical composition according to claim 27 wherein said composition comprises oxycodone hydrochloride and naloxone hydrochloride.
29. Pharmaceutical composition according to claim 27 or 28 wherein said composition comprises oxycodone and naloxone or their hydrochloride salts in a 2:1 ratio by weight.



- 66 -

30. Pharmaceutical dosage form according to any of claims 27 to 30 comprising oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount of 5 to 160 mg per unit dose and naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount of 2.5 to 80 mg per unit dose.
- 5
31. Pharmaceutical composition according to any of claims 27 to 30, wherein said dosage form is an immediate release dosage form.
32. Pharmaceutical composition according to any of claims 27 to 30, wherein
- 10 said dosage form is a controlled release dosage form.
33. Pharmaceutical composition according to claim 32, wherein said controlled release dosage form comprises a controlled release matrix.
- 15 34. Pharmaceutical composition according to claim 32, wherein said controlled release dosage form comprises a controlled release coating.
35. Pharmaceutical composition according to any claims 32 to 34, wherein said dosage form comprises oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- 20 naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and wherein said dosage form releases oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof when measured according to the European Pharmacopoeia paddle test at a rate of:
- 25 10 - 30 % by weight of oxycodone or said salt thereof at 15 min,
- 30 - 50 % by weight of oxycodone or said salt thereof at 1 h,
- 45 - 65 % by weight of oxycodone or said salt thereof at 2 h,
- 60 - 85 % by weight of oxycodone or said salt thereof at 4 h,
- 70 - 95 % by weight of oxycodone or said salt thereof at 7 h, and
- 80% by weight of oxycodone or said salt thereof at 10 h, and
- 30 10 - 30 % by weight of naloxone or said salt thereof at 15 min,

- 67 -

- 30 - 50 % by weight of naloxone or said salt thereof at 1 h,
45 - 65 % by weight of naloxone or said salt thereof at 2 h,
60 - 85 % by weight of naloxone or said salt thereof at 4 h,
70 - 95 % by weight of naloxone or said salt thereof at 7 h, and
5 80% by weight of naloxone or said salt thereof at 10 h.

36. Use of at least oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of an oral pharmaceutical composition for treatment of pain in patients which otherwise have to
10 discontinue opioid-based pain therapy for development of urinary retention wherein said composition is a controlled release dosage form.

37. Use according to claim 35 wherein said composition comprises oxycodone hydrochloride and naloxone hydrochloride.
15

38. Use according to claim 37 wherein said composition comprises oxycodone hydrochloride and naloxone hydrochloride in a 2:1 ratio by weight.

39. Use according to any of claims 36 to 38 comprising oxycodone or a
20 pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount of 5 to 160 mg per unit dose and naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount of 2.5 to 80 mg per unit dose.

40. Use according to any of claims 36 to 39, wherein said dosage form is an
25 immediate release dosage form.

41. Use according to any of claims 36 to 39, wherein said dosage form is a controlled release dosage form.

- 68 -

42. Use according to claim 41, wherein said controlled release dosage form comprises a controlled release matrix.

43. Use according to claim 41, wherein said controlled release dosage form
5 comprises a controlled release coating.

44. Use according to any claims 41 to 43, wherein said dosage form comprises oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and wherein said dosage form releases
10 oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof when measured according to the European Pharmacopoeia paddle test at a rate of:

10 - 30 % by weight of oxycodone or said salt thereof at 15 min,
30 - 50 % by weight of oxycodone or said salt thereof at 1 h,
15 45 - 65 % by weight of oxycodone or said salt thereof at 2 h,
60 - 85 % by weight of oxycodone or said salt thereof at 4 h,
70 - 95 % by weight of oxycodone or said salt thereof at 7 h, and
80% by weight of oxycodone or said salt thereof at 10 h, and
10 - 30 % by weight of naloxone or said salt thereof at 15 min,
20 30 - 50 % by weight of naloxone or said salt thereof at 1 h,
45 - 65 % by weight of naloxone or said salt thereof at 2 h,
60 - 85 % by weight of naloxone or said salt thereof at 4 h,
70 - 95 % by weight of naloxone or said salt thereof at 7 h, and
80% by weight of naloxone or said salt thereof at 10 h.

25

73

USO DE ANTAGONISTAS OPIOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE RETENCIÓN URINARIA

ÁREA TÉCNICA DE LA INVENCIÓN

La invención hace referencia al uso de antagonistas opioides para el tratamiento de retención urinaria.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La retención urinaria es una condición que afecta a un número considerable de pacientes y que es resultado de diversas causas, a menudo ocultas y sin relación entre ellas.

Se define mediante síntomas de flujo urinario reducido con intermitencia, estreñimiento, urgencia y vaciamiento incompleto. Se debe diferenciar entre retención aguda y retención crónica.

La retención urinaria puede causar urgencia urinaria o incontinencia por rebosamiento. Puede causar dolor y distensión abdominal. La retención urinaria a largo plazo predispone a infecciones del tracto urinario (ITU) y puede aumentar la presión en la vejiga, provocando uropatía obstructiva. Por lo tanto, entre las consecuencias de la retención urinaria crónica se pueden incluir el desarrollo de cálculos en la vejiga, pérdida del tono muscular del detrusor, hidronefrosis, hipertrofia del músculo detrusor y divertículos en la pared de la vejiga. En particular, la retención urinaria aguda puede ser muy dolorosa.

El desarrollo de la retención urinaria puede basarse en diversos motivos, enfermedades y condiciones. Por ejemplo,

74

hipertrofia prostática benigna, cáncer a la próstata u otro cáncer pélvico, anomalías congénitas tales como anomalías en la válvula de la uretra, disinergia del músculo detrusor, circuncisión, daño en la vejiga, obstrucción en la uretra, paruresis, retención fecal, prostatitis aguda o crónica, coágulos sanguíneos en la vejiga, útero grávido retrovertido, anestesia en la columna vertebral o condiciones postoperatorias, daño en la columna vertebral, ruptura uretral, dolor anal y cálculos uretrales. Medicamentos tales como anticolinérgicos, antidepresivos y opioides también pueden provocar retención urinaria debido al efecto del sistema neuronal y de los músculos lisos.

La retención urinaria suele ocurrir incluso cuando la función renal es normal, ya que se producirá orina pero no podrá ser excretada. Por lo tanto, el objetivo terapéutico generalmente implica no aumentar la producción de orina sino que facilitar su excreción.

Los tratamientos para la retención urinaria aguda y crónica pueden ser diferentes. En el caso de la retención urinaria aguda, la primera intervención terapéutica puede consistir en cateterismo intravesicular a través de la uretra o cistotomía suprapúbica. Para la retención urinaria crónica, basada en hipertrofia prostática, por ejemplo, la primera opción puede consistir en tratamientos farmacéuticos, tales como inhibidores de la alfa reductasa o una ectomización operacional de la glándula prostática mediante prostatectomía o resección transuretral (RTUP).

75

Aunque estos principios están establecidos como vías de tratamiento generales, las opciones de terapia pueden diferir y tienen que adaptarse dependiendo de las diferentes causas patofisiológicas que generan la retención urinaria. Como se señaló anteriormente, los medicamentos que se emplean en el tratamiento de la retención urinaria son, por ejemplo, bloqueadores del receptor alfa 1 (doxazosina, prazosina, fenoxibenzamina, fentolamina, tamsulosina, alfuzosina y terazosina) o inhibidores de la 5 alfa reductasa (finasterida, dutasterida). No hay un tratamiento específico disponible para la retención urinaria inducida por opioides.

Sin embargo, existe una necesidad continua de formas de dosificación farmacéuticas y regímenes de tratamiento.

OBJETIVO Y RESUMEN DE LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevas formas de dosificación farmacéuticas que permiten el tratamiento de la retención urinaria en seres humanos.

Adicionalmente, un objetivo es proporcionar usos novedosos de preparaciones farmacéuticas conocidas para el tratamiento de la retención urinaria.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar métodos para el tratamiento de la retención urinaria en seres humanos.

Estos y otros objetivos que serán evidentes a partir de la siguiente descripción se obtienen mediante la materia de las reivindicaciones independientes. Algunas de las

76

realizaciones preferidas de la invención constituyen la materia de las reivindicaciones dependientes.

En una modalidad, la presente invención corresponde a una composición farmacéutica que comprende al menos un antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la retención urinaria.

En otra modalidad, la presente invención se relaciona con el uso de al menos un opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de la retención urinaria.

En una modalidad adicional, la presente invención se relaciona con un método para tratar a un ser humano que sufre retención urinaria mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende al menos un antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones farmacéuticas que puedan ser usadas y/o preparadas de acuerdo con la presente invención comprenden de preferencia un antagonista opioide que se selecciona a partir del grupo que comprende naloxona, metilnaltrexona, naltrexona o nalbufina.

De preferencia, el antagonista opioide es naloxona. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida de naloxona es clorhidrato de naloxona.

Una modalidad particularmente preferida se relaciona con una composición farmacéutica que comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como la sal de clorhidrato, como el único antagonista opioide o incluso como el único agente farmacéuticamente activo.

47

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden usarse para tratar la retención urinaria no inducida por opioides.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden liberar el antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de manera inmediata o de manera controlada.

Una composición farmacéutica de liberación controlada, que comprende al menos un antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede comprender hasta aproximadamente 30% de al menos un antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estando formulada para liberación inmediata y, sin embargo, puede estar clasificada como una forma de dosificación de liberación controlada.

Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden al menos un antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden comprender una matriz y/o un recubrimiento para proporcionar las propiedades de liberación controlada.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, además de comprender el al menos un antagonista opioide o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también pueden comprender agentes farmacéuticamente activos adicionales. Dichos agentes pueden incluir de preferencia analgésicos opioides o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular si la retención urinaria que sufre el paciente causa dolor severo o moderado. Los analgésicos

opioides se seleccionan de preferencia a partir del grupo que comprende oxycodina, morfina, hidromorfona, oximorfona, buprenorfina, noroximorfona, tramadol o similares.

Un agente adicional farmacéuticamente activo preferido es oxycodina. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida del mismo es clorhidrato de oxycodina.

Las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención en una modalidad preferida comprenden clorhidrato de naloxona y clorhidrato de oxycodina en una relación en peso de 1:2. De preferencia, las formas de dosificación comprenden los agentes activos anteriormente mencionados como los únicos agentes farmacéuticamente activos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención de preferencia pueden formularse para aplicación oral. Por lo tanto, pueden tomar la forma de un líquido, una tableta, una pastilla, una cápsula, un gránulo, un esferoide, etc. Las formas farmacéuticas de dosificación pueden ser formas de dosificación multiparticuladas.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende al menos oxycodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el tratamiento de dolor en pacientes que tienen que discontinuar la terapia contra el dolor basada en opioides para el desarrollo de retención urinaria, donde dicha composición es una forma de dosificación de liberación controlada.

De preferencia dichas composiciones farmacéuticas comprenden clorhidrato de oxycodina y clorhidrato de naloxona.

79

En una modalidad, dichas composiciones farmacéuticas comprenden clorhidrato de oxicodina y clorhidrato de naloxona en una razón en peso de 2:1.

Las composiciones pueden comprender oxicodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como la sal de clorhidrato, y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como la sal de clorhidrato, como los únicos agentes farmacéuticamente activos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los inventores de la invención han descubierto que la administración oral de naloxona en la forma de una composición de liberación controlada que comprende los agentes activos clorhidrato de oxicodina y clorhidrato de naloxona conduce a una reducción considerable de retención urinaria inducida por opioides. Sobre la base de estos descubrimientos, la presente invención está dirigida al uso de un antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la retención urinaria, que incluye la retención urinaria no inducida por opioides en pacientes humanos.

Antes de describir en mayor detalle aspectos específicos y algunas de las realizaciones preferidas señaladas anteriormente, se ofrecen las siguientes definiciones que tendrán el significado indicado a lo largo de la memoria descriptiva, salvo que se indique explícitamente algo diferente por el contexto respectivo.

La presente invención como se describe ilustrativamente, puede ser llevada a cabo de manera adecuada

70

ante la ausencia de cualquier elemento o elementos considerando la limitación o limitaciones no divulgadas específicamente en la presente solicitud.

La presente invención se describirá con respecto a realizaciones particulares, pero sin limitarse a ellas, salvo por las reivindicaciones.

Cuando se usa el término "que comprende" en la presente memoria descriptiva y pliego de reivindicaciones, esto no excluye otros elementos. Para fines de la presente invención, el término "que consiste en" será preferirá al término "que comprende". Si de aquí en adelante se define un grupo que comprenda al menos una cierta cantidad de elementos, también se debe entender que se divulga un grupo que de preferencia consiste solo en estos elementos.

Cuando se usa un artículo indefinido o definido al referirse a un sustantivo singular, es decir, "un", "una", o "el", "la", esto incluye un plural de dicho sustantivo salvo que se describa específicamente algo diferente. Los términos "alrededor de" y "aproximadamente" en el contexto de la presente invención denotan un intervalo de precisión que una persona experta en la técnica entenderá que aun así asegura el efecto técnico de la característica en cuestión. El término típicamente indica la desviación de un valor numérico especificado de $\pm 10\%$, y de preferencia de $\pm 5\%$.

Como ya se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un antagonista opioide o una sal

81

farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la retención urinaria.

Según la presente invención, los "antagonistas opioides" comprenden compuestos que contrarrestan el efecto de los agonistas opioides, estos últimos siendo denominados analgésicos opioides. Dichos compuestos también pueden encontrarse en la clasificación ATC de la OMS. Los antagonistas opioides de acuerdo con la presente invención pueden seleccionarse a partir del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmeveno, nalorfen, nalbufeno, naloxonaazeno, metil naltrexona, ketilciclazoceno, norbenaltorfineno, naltrendol, 6- β -naloxola y 6- β -naltroxona. Un antagonista opioide preferido es naloxona.

El antagonista opioide o cualquiera de los otros agentes farmacéuticamente activos mencionados en la presente solicitud pueden estar presentes en las formas farmacéuticas de dosificación de la presente invención como una base libre. Sin embargo, un antagonista opioide o cualquiera de los otros agentes farmacéuticamente activos mencionados en la presente solicitud pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen, por ejemplo, la sal de clorhidrato, la sal de sulfato, la sal de bisulfato, la sal de tartrato, la sal de nitrato, la sal de citrato, la sal de bitartrato, la sal de fosfato, la sal de malato, la sal de maleato, la sal de hidrobromuro, la sal de hidroyoduro, la sal de fumarato, la sal de succinato y similares. Un agente farmacéuticamente activo como se menciona en la presente solicitud también puede estar presente como

82

sales de adición de base, como sales metálicas de metales alcalinos incluyendo litio, sodio y potasio. Los agentes farmacéuticamente activos también pueden estar presentes en la forma de derivados de la base libre. Dichos derivados incluyen, por ejemplo, ésteres.

En una modalidad preferida, la presente invención usa clorhidrato de naloxona como el antagonista opioide. En una modalidad de mayor preferencia de la invención, las formas farmacéuticas de dosificación usan un antagonista opioide y de preferencia naloxona y de mayor preferencia clorhidrato de naloxona como el único agente farmacéuticamente activo.

Las formas farmacéuticas de dosificación pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. Estos excipientes farmacéuticos al igual que los métodos de preparación pueden seleccionarse de modo de impartir determinadas propiedades de liberación a las formas farmacéuticas de dosificación de acuerdo con la invención. Dependiendo de las características de liberación, las formas farmacéuticas de dosificación de acuerdo con la invención pueden clasificarse como formas de dosificación de liberación inmediata o formas de dosificación de liberación controlada.

El término "forma de dosificación de liberación inmediata" se suele usar para describir una forma farmacéutica de dosificación que libera alrededor de 70% en peso del agente farmacéuticamente activo, como un antagonista opioide o sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro de 30 minutos después de su administración. La liberación suele medirse usando la prueba de paletas de agitación de Farmacopea Europea

83

a 50 rpm en 900 ml 0,1 N HCl pH 1,2 usando detección UV a 270 nm.

El término "forma de dosificación de liberación controlada" se suele usar para destacar que una forma farmacéutica de dosificación no es una forma farmacéutica de dosificación de liberación inmediata (LI), pero libera el agente activo o los agentes activos desde la forma de dosificación a lo largo de períodos más prolongados que los mencionados anteriormente, de modo que se logra una actividad terapéutica prolongada. En este caso, las formas de dosificación de liberación controlada también se denominan "formas de dosificación de liberación sostenida".

Los términos "liberación controlada" y "liberación sostenida" se refieren, por lo tanto, a la liberación de un compuesto farmacéuticamente activo desde una forma de dosificación a lo largo de un período extendido. En general, las formas de dosificación de liberación controlada en el contexto de la presente invención implican que el antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o agentes farmacéuticamente activos adicionales o sus sales farmacéuticamente aceptables como se mencionan en la presente solicitud son liberadas desde la forma farmacéutica de dosificación a lo largo de un período de al menos 4 horas. De preferencia, la liberación de los agentes farmacéuticamente activos desde la forma de dosificación puede llevarse a cabo a lo largo de períodos de al menos 6 horas, al menos 8 horas, al menos 10 horas, al menos 12 horas o al menos 14 horas.

74

La prueba de paletas de agitación de Farmacopea Europea señalado anteriormente puede usarse para determinar la liberación del agente activo o de los agentes activos. La mención a la prueba de paletas de agitación de Farmacopea Europea en el contexto de los datos *in vitro* de liberación se refiere sólo al método de medición, pero de ninguna manera a la evaluación de los datos medidos incluso si dichos enfoques de evaluación se mencionan en la Farmacopea. Por lo tanto, los valores de liberación indicados no tienen relación con valores promedio de dichas mediciones salvo que se indique de otra manera.

Las formas farmacéuticas de dosificación de liberación controlada de acuerdo con la invención pueden liberar el agente farmacéuticamente activo a lo largo de períodos prolongados de modo que las formas de dosificación pueden administrarse a una frecuencia reducida en comparación con las formas de dosificación de liberación inmediata. Dependiendo de la frecuencia de administración, las preparaciones farmacéuticas de liberación controlada de acuerdo con la invención pueden clasificarse como formas de dosificación de tres veces al día, dos veces al día, o una vez al día. Se prefieren las formas de dosificación de dos veces al día o una vez al día.

El término "forma farmacéutica de dosificación de liberación controlada" se refiere a una forma de dosificación como tal. Por lo tanto, la clasificación de una forma de dosificación proveyendo una liberación controlada debe decidirse sobre la base de los datos *in vitro* de liberación de

85

la forma de dosificación completa. Por consiguiente, si la forma de dosificación libera el agente activo o los agentes activos a lo largo de un período extendido, como se mencionó anteriormente y como se describe con mayor detalle a continuación, se considerará como una forma de dosificación de liberación controlada incluso si comprende adicionalmente una porción del agente o de los agentes farmacéuticamente activos que haya sido formulada para impartir características de liberación inmediata. Por lo general, la cantidad de agente farmacéuticamente activo dentro de una forma de dosificación que puede formularse para liberación inmediata puede ascender hasta a 30% con la forma de dosificación general incluso siendo clasificada como una forma de dosificación de liberación controlada. Dichas fases de liberación inmediata pueden permitir la rápida obtención de un efecto terapéutico, mientras que la porción de liberación controlada garantizará que los agentes activos se liberen a lo largo de un período prolongado de modo que el efecto terapéutico se mantenga por un tiempo más largo que lo normal para una forma dosificación liberación puramente inmediata.

Las características de liberación controlada pueden lograrse mediante diferentes enfoques de formulación.

Por ejemplo, una forma farmacéutica de dosificación puede comprender una matriz de liberación controlada en donde el agente farmacéuticamente activo es introducido con el fin de lograr las propiedades de liberación sostenida de la forma de dosificación.

En otra modalidad, se puede usar un enfoque de recubrimiento para garantizar las características de liberación controlada de una forma farmacéutica de dosificación.

Estos enfoques para lograr una liberación controlada del agente activo, es decir, el uso de una matriz o el uso de un recubrimiento también pueden combinarse. La persona experta en la técnica conoce otros enfoques técnicos para lograr una liberación sostenida de la forma de dosificación, incluyendo, a modo de ejemplo, una forma de dosificación de liberación controlada regulada osmóticamente.

En una modalidad preferida, la presente invención contempla formas farmacéuticas de dosificación que comprenden una matriz para lograr la liberación controlada del antagonista y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo. Para ello, la matriz de liberación controlada puede comprender una cantidad considerable del antagonista opioide que está presente dentro de la forma de dosificación. Usualmente, si se usa una matriz de liberación controlada, los agentes farmacéuticamente activos, como el antagonista opioide, serán dispersados en un material formador de matriz.

Los materiales formadores de matriz pueden elegirse para lograr una matriz erosiva, una matriz de difusión o un sistema de matrices que combina las características de una matriz erosiva y de una matriz de difusión. Los materiales adecuados para incorporar en una matriz de liberación controlada incluyen:

(a) Polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos, como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas y materiales

87

derivados de proteína. Entre estos polímeros se prefieren los éteres de celulosa, en especial, alquil celulosas. La preparación puede contener convenientemente entre 1% y 80% (en peso) de uno o más polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos.

(b) Hidrocarburos digeribles, de cadena larga (C_8 - C_{50} , especialmente C_{12} - C_{40}), sustituidos o no sustituidos, como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerol de ácidos grasos, ceras y aceites minerales y vegetales. Se prefieren los hidrocarburos con un punto de fusión entre 25 y 90°C. Entre estos materiales hidrocarburos de cadena larga se prefieren los alcoholes (alifáticos) grasos. La preparación puede contener convenientemente hasta 60% (en peso) de al menos un hidrocarburo digerible, de cadena larga.

(c) Glicoles de polialquilenos. La preparación puede contener convenientemente hasta 60% (en peso) de uno o más glicoles de polialquilenos.

En una modalidad preferida, las formas farmacéuticas de dosificación descritas en la presente invención usarán una matriz de difusión para lograr la liberación sostenida del antagonista opioide o su sal farmacéuticamente aceptable desde la forma farmacéutica de dosificación.

Para ello, la matriz de difusión puede estar hecha de un polímero hidrofóbico y/o un alcohol graso C_{12} - C_{36} .

Con respecto al polímero hidrofóbico, se prefiere el uso de un éter de celulosa hidrofóbico y en particular etilcelulosa.

En lo referente al alcohol graso, se considera de preferencia el uso de alcohol láurico, miristílico,

88

estearílico, cetilestearílico, cerílico y/o cetílico. Se prefiere en particular el uso de alcohol estearílico.

Una modalidad particularmente preferida se refiere a formas farmacéuticas de dosificación en donde las propiedades de liberación controlada del antagonista opioide o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se imparten mediante una matriz de difusión hecha a partir de un polímero hidrofóbico, como etilcelulosa y un alcohol graso. Las matrices de algunas de las realizaciones preferidas de la invención, que pueden prepararse, por ejemplo, a partir de la combinación anteriormente mencionada de etilcelulosa y alcohol estearílico, corresponderán a una matriz de difusión sustancialmente no hinchable.

El término "matriz de difusión sustancialmente no hinchable" indica que la matriz será sustancialmente no erosiva, es decir, que el tamaño de la matriz no aumentará considerablemente hasta un máximo de 100%, de preferencia hasta un máximo de 75%, de mayor preferencia hasta un máximo de 50%, de aún mayor preferencia hasta un máximo de 25% y de preferencia primordial hasta un máximo de 10% o hasta un máximo de 5% en volumen al contactar una solución acuosa.

Las formas farmacéuticas de dosificación que comprenden un polímero hidrofóbico donde se prefieren éteres de celulosa hidrofóbicos, como etilcelulosa, como el único componente o uno de los componentes para proporcionar una matriz de difusión (no hinchable) de liberación controlada, usarán una cantidad de dicho polímero entre 5 y 20%, de preferencia entre 6 y 15% en peso y de mayor preferencia entre

89

7 y 10% en peso. Los porcentajes indican la cantidad de material formador de matriz con respecto al peso total de la forma farmacéutica de dosificación.

Las formas farmacéuticas de dosificación, que comprenden un alcohol graso como el único componente o uno de los componentes para proporcionar una matriz de difusión de liberación controlada, usarán una cantidad de dicho alcohol graso en la matriz entre 17 y 25% en peso. Estos porcentajes indican la cantidad de alcohol graso respecto al peso total de la forma farmacéutica de dosificación.

La persona experta en la técnica sabe que dicha matriz de liberación controlada también puede contener otros ingredientes y excipientes farmacéuticamente aceptables que son conocidos en la técnica farmacéutica, como diluyentes, lubricantes, rellenos, aglutinantes, agentes de fluidez, colorantes, saborizantes, surfactantes, ajustadores de pH, agentes antiadherentes. Estos excipientes usualmente no tendrán un impacto considerable en el comportamiento general de liberación de la forma farmacéutica de dosificación.

Ejemplos tradicionales de rellenos comprenden lactosa, glucosa, sacarosa, almidón y sus hidrolizados, celulosa microcristalina, sales cálcicas como fosfato de ácido de calcio, etc. Los coadyuvantes de granulación comprenden, entre otros, povidona. Los agentes de fluidez y lubricantes comprenden, entre otros, silicio altamente dispersado, talco, óxido de magnesio y estearato de magnesio. La forma de dosificación basada en la matriz puede comprender, por ejemplo, un recubrimiento cosmético.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, las características de liberación controlada de una forma farmacéutica de dosificación también se pueden lograr mediante un recubrimiento de capa que maneja la liberación de los agentes activos desde la forma de dosificación. Para ello, la forma farmacéutica de dosificación puede comprender un portador, asociado con el antagonista opioide o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Por ejemplo, se pueden emplear gránulos nonpareil, gránulos de azúcar, etc. sobre y/o dentro de los cuales se disponen los agentes farmacéuticamente activos.

Dichos portadores asociados activos pueden recubrirse con un recubrimiento que imparte características de liberación controlada. Los materiales de recubrimiento adecuados de liberación controlada incluyen polímeros hidrofóbicos, como éteres de celulosa y/o resinas de polímero acrílico. Se puede preferir etilcelulosa.

Los recubrimientos de liberación controlada pueden comprender otros componentes, como sustancias hidrofílicas incluyendo polímeros hidrofílicos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), glicoles de polietileno, etc. Estos componentes pueden usarse para ajustar las características de liberación controlada de los recubrimientos. Las sustancias pueden actuar como formadores de poros, como en el caso de HPMC, por ejemplo. El recubrimiento también puede comprender excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

91

La forma de dosificación de liberación controlada que usa un recubrimiento para ofrecer una liberación prolongada puede comprender una fase de liberación inmediata del ingrediente activo sobre el recubrimiento y ser clasificada usualmente como forma de dosificación de liberación controlada.

Adicionalmente, una persona experta en la técnica comprenderá que no solo las matrices y los recubrimientos de liberación controlada señalados anteriormente, sino que todas las formas farmacéuticas de dosificación también pueden comprender de manera adicional los excipientes farmacéuticamente aceptables previamente indicados.

Conforme a lo ya señalado, las formas farmacéuticas de dosificación de acuerdo con la invención pueden usarse para tratar la retención urinaria. La retención urinaria puede producirse por diversos motivos, en algunos casos sin relación alguna. En una modalidad, las formas farmacéuticas de dosificación de acuerdo con la invención se usan para el tratamiento de retención urinaria no inducida por opioides.

La retención urinaria puede producirse a causa de disfunción de la vejiga y otros motivos subyacentes indicados en la sección de antecedentes.

Como se señaló anteriormente, un antagonista opioide preferido puede ser naloxona. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida de un antagonista opioide para ser usada en preparaciones de acuerdo con la invención puede ser clorhidrato de naloxona.

Usualmente, las cantidades de naloxona o su sal farmacéuticamente aceptable que puede usarse en las formas de

dosificación equivalen a alrededor de 1 hasta alrededor de 80 mg, alrededor de 1 hasta alrededor de 40 mg, de preferencia alrededor de 2 mg, alrededor de 4 mg, alrededor de 6 mg, alrededor de 8 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg o alrededor de 30 mg de clorhidrato de naloxona. Estas cantidades se refieren a la cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como clorhidrato de naloxona, en la forma de dosificación. Debido a que las formas de dosificación pueden administrarse de manera no individual, la cantidad administrada de naloxona o sus sales puede ser mayor.

De preferencia las formas de dosificación de acuerdo con la invención corresponderán a una forma de dosificación de liberación controlada y se formulará para administración oral.

Una modalidad particularmente preferida se refiere a preparaciones farmacéuticas de liberación controlada para tratar la retención urinaria, que comprenden 1 a 40 mg de clorhidrato de naloxona por dosis unitaria y que se encuentran formuladas para su administración oral.

La presente invención en una de sus realizaciones de mayor preferencia se relaciona con una forma farmacéutica de dosificación oral de liberación controlada para tratar la retención urinaria, en donde la forma farmacéutica de dosificación comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad equivalente de 2,5 a 20 mg de clorhidrato de naloxona por dosis unitaria, y en donde la forma de dosificación de liberación controlada libera naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma según las

siguientes velocidades de disolución *in vitro* al efectuar la medición de acuerdo con la prueba de paletas de agitación de Farmacopea Europea a 50 rpm en 900 ml 0,1 N HCl pH 1,2 usando detección UV a 270 nm:

- 10-30% en peso de naloxona o su sal a 15 min,
- 30-50% en peso de naloxona o su sal a 1 h,
- 45-65% en peso de naloxona o su sal a 2 h,
- 60-85% en peso de naloxona o su sal a 4 h,
- 70-95% en peso de naloxona o su sal a 7 h, y
- > 80% en peso de naloxona o su sal a 10 h.

En otra modalidad, las formas farmacéuticas de dosificación pueden exhibir las siguientes velocidades de disolución *in vitro* al efectuar la medición de acuerdo con el United States Pharmacopea Basket Method a pH 1,2 usando detección UV a 270 nm:

- 15 a 30 % en peso de naloxona o su sal a 15 min,
- 45 a 70% en peso de naloxona o su sal a 2 h,
- > 80% en peso de naloxona o su sal a 7 h,
- > 90% en peso de naloxona o su sal a 12 h.

Considerando que la retención urinaria suele ser una condición dolorosa para un paciente que sufre de ella, se pueden incluir analgésicos opioides como agentes farmacéuticamente activos adicionales. Evidentemente, también se pueden usar sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como agentes farmacéuticamente activos adicionales.

El término "agonista opioide" se usa de acuerdo con el significado conocido en la técnica. Para los propósitos de la presente invención se considerará como equivalente al

94

término "analgésico opioide". Por lo general, un agente farmacéuticamente activo corresponderá a un analgésico opioide o un agonista opioide si pertenece a la Clase NO2A de analgésicos opioides en conformidad con la Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). De preferencia, un agonista opioide se puede seleccionar a partir del grupo que comprende morfina, oxycodina, hidro-morfona, propoxifeno, nicomorfina, dihidrocodeína, diamorfina, papavereto, codeína, etilmorfina, fenilpiperidina y derivados de los mismos, metadona, dextro-propoxifeno, buprenorfina, pentazocina, tilidina, tramadol, hidrocodona. Ejemplos adicionales de analgésicos que pueden usarse de acuerdo con la invención son meperidina, oximorfona, alfaprodina, anileridina, dextromoramida, metopona, levorfanol, fenazocina, etoheptazina, propiram, profadol, fenampromida, tiambuteno, folcodeína, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- λ' -ciclohexeno, oxima de 3-dimetilamino-0-(4-metoxifenil-carbamoyl)-propiofenona, (-) β -2'-hidroxi-2, 9-dimetil-5-fenil-6, 7-benzomorfanó, (-)2'-hidroxi-2-(3-metil-2-butenil)-9-metil-5-fenil-6, 7-benzomorfanó, pirinitramida, (-) α -5,9-dietil-2'-hidroxi-2-metil-6, 7-benzomorfanó, etilo de 1-(2-dimetilaminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3-metil-4-oxo-6-fenil-indol-2-carboxilato, 1-benzoilmetil-2, 3-dimetil-3- (m-hidroxi-fenil) -piperidina, N-alil-7 α (1-R-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-etanotetrahidronororipavina, (-)2'-hidroxi-2-metil-6,7-benzomorfanó, noracilmetadol, fenoperidina, α -dl-metadol, α -1-metadol, β -dl-acetilmetadol, α -1-acetilmetadol y β -1-

45

acetilmetadol. Los agonistas opioides preferidos de acuerdo con la presente invención son oxicodina, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína, dihidrocodeína, oximorfona y fentanilo. Se puede preferir en particular el agonista opioide oxicodina.

Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida es clorhidrato de oxicodina.

Una persona experta en la técnica seleccionará una cantidad de agonista opioide y seleccionará la relación entre antagonista y agonista opioide de modo que el agonista opioide pueda tratar el dolor provocado por retención urinaria, evitando que la retención urinaria sea un efecto secundario del tratamiento con opioides.

Por lo general, si se usa oxicodina como un analgésico opioide como el agente adicional farmacéuticamente activo, se incluirá en una cantidad equivalente a 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120 ó 160 mg de clorhidrato de oxicodina por dosis unitaria.

Si el antagonista opioide es clorhidrato de naloxona y el agonista opioide es clorhidrato de oxicodina, estos agentes farmacéuticamente activos pueden combinarse en una relación en peso de 1:2 de clorhidrato de naloxona con respecto al clorhidrato de oxicodina. En dichos casos, las formas farmacéuticas de dosificación de acuerdo con la invención, pueden comprender oxicodina en una cantidad igual y menor a 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120 ó 160 mg de clorhidrato de oxicodina por dosis unitaria y naloxona en una cantidad igual y menor a 2,5, 5, 10, 20, 40, 50 u 80 mg de clorhidrato de naloxona por dosis unitaria. Estas formas de dosificación pueden ser de

96

preferencia formas de dosificación de liberación controlada y estar formuladas para administración oral.

La presente invención en una de sus realizaciones de mayor preferencia se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral de liberación controlada para tratar la retención urinaria y el dolor causado por ella, en donde la forma farmacéutica de dosificación comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona en una razón en peso de 2:1, con el clorhidrato de oxicodina presente en una cantidad de 10 a 40 mg por dosis unitaria y el clorhidrato de naloxona presente en una cantidad de 5 a 20 mg por dosis unitaria.

De preferencia, dichas formas de dosificación de liberación controlada liberan clorhidrato de oxicodina y clorhidrato de naloxona según las siguientes velocidades de disolución in vitro al efectuar la medición de acuerdo con la prueba de paletas de agitación de Farmacopea Europea a 50 rpm en 900 ml 0,1 N HCl pH 1,2 usando detección UV a 270 nm:

10-30% en peso de clorhidrato de oxicodina a 15 min,
30-50% en peso de clorhidrato de oxicodina a 1 h,
40-65% en peso de clorhidrato de oxicodina a 2 h,
60-85% en peso de clorhidrato de oxicodina a 4 h,
70-95% en peso de clorhidrato de oxicodina a 7 h,
> 80% en peso de clorhidrato de oxicodina a 10 h,
10-30% en peso de clorhidrato de naloxona a 15 min,
30-50% en peso de clorhidrato de naloxona a 1 h,
45-65% en peso de clorhidrato de naloxona a 2 h,
60-85% en peso de clorhidrato de naloxona a 4 h,
70-95% en peso de clorhidrato de naloxona a 7 h, y

97

> 80% en peso de clorhidrato de naloxona a 10 h.

En otra modalidad, las formas farmacéuticas de dosificación pueden exhibir siguientes velocidades de disolución in vitro al efectuar la medición de acuerdo con el United States Pharmacopea Basket Method a pH 1,2 usando detección UV a 270 nm:

15 a 30% en peso de clorhidrato de oxicodina a 15 min,

45 a 70% en peso de clorhidrato de oxicodina a 2 h,

> 80% en peso de clorhidrato de oxicodina a 7 h,

> 90% en peso de clorhidrato de oxicodina a 12 h,

15 a 30% en peso de clorhidrato de naloxona a 15 min,

45 a 70% en peso de clorhidrato de naloxona a 2 h,

> 80% en peso de clorhidrato de naloxona a 7 h,

> 90% en peso de clorhidrato de naloxona a 12 h.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende al menos oxicodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el tratamiento de dolor en pacientes que de otra manera tendrían que discontinuar la terapia contra el dolor basada en opioides para el desarrollo de retención urinaria, en donde dicha composición es una forma de dosificación oral de liberación controlada.

Se ha observado que el tratamiento basado en opioides del dolor moderado a severo puede causar retención urinaria como efecto secundario. En algunos pacientes, el impacto de

este efecto secundario puede llegar al punto de tener que descontinuar la terapia con opioides.

Sin embargo, al combinar el agonista opioide oxicodina y el antagonista opioide naloxona o sus sales farmacéuticamente aceptables, es posible tratar pacientes que sufren dolor que de otra manera tendrían que descontinuar un tratamiento contra el dolor basado en un agonista opioide como el único agente farmacéuticamente activo. Por lo tanto, dichas formas farmacéuticas de dosificación pueden usarse particularmente para tratar pacientes del tipo adulto mayor que sufren actividad deficiente del sistema del tracto urinario.

De preferencia, dichas composiciones farmacéuticas comprenden clorhidrato de oxicodina y clorhidrato de naloxona.

En una modalidad, dichas composiciones farmacéuticas comprenden clorhidrato de oxicodina y clorhidrato de naloxona en una razón en peso de 2:1.

Dichas preparaciones se usan de preferencia para el tratamiento de dolor moderado a severo.

Las composiciones pueden comprender oxicodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como la sal de clorhidrato, y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como la sal de clorhidrato como los únicos agentes farmacéuticamente activos.

Las preparaciones son preparaciones de liberación controlada y pueden estar basadas en una matriz de liberación controlada, un recubrimiento de liberación controlada u otras funcionalidades de liberación controlada. Con respecto a la estructura, composición, excipientes, datos de liberación in

vitro, cantidad de agentes activos, etc. de dichas preparaciones de liberación controlada que comprenden oxicodina and naloxona, se hace referencia a los pasajes mencionados previamente.

Usualmente, si se usa oxicodina como un analgésico opioide como el agente adicional farmacéuticamente activo, se incluirá en una cantidad equivalente a 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120 ó 160 mg de clorhidrato de oxicodina por dosis unitaria.

Si el antagonista opioide es clorhidrato de naloxona y el agonista opioide es clorhidrato de oxicodina, estos agentes farmacéuticamente activos pueden combinarse en una relación en peso de 1:2 de clorhidrato de naloxona con respecto al clorhidrato de oxicodina. En dichos casos, las formas farmacéuticas de dosificación de acuerdo con la invención pueden comprender oxicodina en una cantidad igual y menor a 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120 ó 160 mg clorhidrato de oxicodina por dosis unitaria y naloxona en una cantidad igual y menor a 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 40, 50, 60 u 80 mg de clorhidrato de naloxona por dosis unitaria. Estas formas de dosificación pueden ser de preferencia formas de dosificación de liberación controlada y estar formuladas para administración oral.

La presente invención en una de sus realizaciones de mayor preferencia se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral de liberación controlada para tratar la retención urinaria y el dolor causado por ella, en donde la forma farmacéutica de dosificación comprende clorhidrato de oxicodina y clorhidrato de naloxona en una razón en peso de

100

2:1, con el clorhidrato de oxicodina presente en una cantidad de 10 a 40 mg por dosis unitaria y el clorhidrato de naloxona presente en una cantidad de 5 a 20 mg por dosis unitaria. De preferencia, las formas de dosificación de liberación controlada liberan clorhidrato de oxicodina y clorhidrato de naloxona según las siguientes velocidades de disolución in vitro al efectuar la medición de acuerdo con la prueba de paletas de agitación de Farmacopea Europea a 50 rpm en 900 ml 0,1 N HCl pH 1,2 usando detección UV a 270 nm:

10-30% en peso de clorhidrato de oxicodina a 15 min,
30-50% en peso de clorhidrato de oxicodina a 1 h,
40-65% en peso de clorhidrato de oxicodina a 2 h,
60-85% en peso de clorhidrato de oxicodina a 4 h,
70-95% en peso de clorhidrato de oxicodina a 7 h,
> 80% en peso de clorhidrato de oxicodina a 10 h,
10-30% en peso de clorhidrato de naloxona a 15 min,
30-50% en peso de clorhidrato de naloxona a 1 h,
45-65% en peso de clorhidrato de naloxona a 2 h,
60-85% en peso de clorhidrato de naloxona a 4 h,
70-95% en peso de clorhidrato de naloxona a 7 h, y
> 80% en peso de clorhidrato de naloxona a 10 h.

En otra modalidad, las formas farmacéuticas de dosificación pueden exhibir las siguientes velocidades de disolución in vitro al efectuar la medición de acuerdo con el United States Pharmacopea Basket Method a pH 1,2 usando detección UV a 270 nm:

15 a 30 % en peso de clorhidrato de oxicodina a 15 min,

101

45 a 70% en peso de clorhidrato de oxicodina a 2 h,
> 80% en peso de clorhidrato de oxicodina a 7 h,
> 90% en peso de clorhidrato de oxicodina a 12 h,
15 a 30% en peso de clorhidrato de naloxona a 15 min,
45 a 70% en peso de clorhidrato de naloxona a 2 h,
> 80% en peso de clorhidrato de naloxona a 7 h,
> 90% en peso de clorhidrato de naloxona a 12 h.

En una modalidad de particular preferencia, la forma de dosificación puede comprender 10 mg de oxicodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y 5 mg de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 20 mg de oxicodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y 10 mg de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o 40 mg de oxicodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y 20 mg de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. (RZ)

Tales formas orales de dosis farmacéuticas de liberación controlada de acuerdo con la invención las cuales comprenden oxicodona y naloxona o sus sales farmacéuticamente aceptables en una razón 2:1 en peso proporcionan una t_{max} media para la oxicodona desde alrededor de 1 hasta alrededor de 17 horas, desde alrededor de 2 hasta alrededor de 15 horas, desde alrededor de 3 hasta alrededor de 8 horas o desde alrededor de 4 hasta alrededor de 5 horas después de la administración de una dosis única a individuos humanos saludables.

Tales formas de dosis pueden también proporcionar un valor medio de AUCt para la oxicodona de alrededor de 100 ng•h/mL hasta alrededor de 600 ng•h/mL, de alrededor de 400

ng•h/mL hasta alrededor de 550 ng•h/mL, o de alrededor de 450 hasta alrededor de 510 ng•h/mL después de la administración de una dosis única a individuos humanos saludables.

Incluso en otra modalidad, tales formas de dosis proporcionan una $C_{\max}$ media para oxycodona de alrededor de 5 ng/mL hasta alrededor de 50 ng/mL, de alrededor de 30 ng/mL hasta alrededor de 40 ng/mL o alrededor de 35 ng/mL después de la administración de una dosis única a individuos humanos saludables.

El valor de $C_{\max}$ indica la máxima concentración sanguínea plasmática de los agentes activos, es decir de oxycodona y/o naloxona (o de sus sales).

El valor $t_{\max}$ indica el punto de tiempo en el cual se alcanza el valor $C_{\max}$. En otras palabras, $t_{\max}$ es el punto de tiempo de la máxima concentración plasmática observada.

El valor AUC (Área Bajo la Curva) corresponde al área de la curva de concentración. El valor AUC es proporcional a la cantidad de agentes activos, es decir la oxycodona y naloxona absorbida a la circulación sanguínea en total, por lo cual es una medida de la biodisponibilidad.

El valor AUCt es el valor para el área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo del tiempo de administración a la última concentración medible. Los valores AUCt son por lo general calculados utilizando el método lineal trapezoidal. Cuando es posible, λ_{2Z} , la cual es la constante de velocidad de la fase terminal, es estimada utilizando aquellos puntos que se determina están en el bloqueo terminal - fase lineal. $t_{1/2Z}$, que es la vida media aparente de

la fase terminal, es en general determinada a partir de la relación de $\ln 2$ a λ . Las áreas bajo la curva de concentración en plasma - tiempo entre el último punto medido y el infinito se pueden calcular a partir de la razón de la concentración plasmática final observada (C_{last}) a λ . Luego esto se agrega al AUCt para proporcionar AUCinf, que es el área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo del tiempo de administración al infinito.

El término "biodisponibilidad" se define para los propósitos de la presente invención como el grado en el cual los agentes activos tales como la oxicodona y la naloxona o sus sales farmacéuticamente aceptables son absorbidos desde las formas de dosis unitarias.

El término $T_{1/2}$ se define para los propósitos de la presente invención como la cantidad de tiempo necesaria para la que la mitad de dosis absorbible del agonista opioide, preferentemente oxicodona, y el antagonista opioide, preferentemente naloxona, sea transferida al plasma. Este valor se puede calcular como un valor "verdadero" (el cual considerará el efecto de los procesos de eliminación), en lugar de una vida media "aparente" de absorción.

Los parámetros que describen la curva de plasma sanguíneo se pueden obtener en ensayos clínicos, primero a través de una administración de una sola vez del agente activo tal como oxicodona y naloxona a un número de personas en el ensayo. Los valores de plasma sanguíneo de las personas individuales en el ensayo son luego promediados, por ejemplo se obtiene un valor medio de AUC, C_{max} y t_{max} . En el contexto de la

presente invención, los parámetros farmacocinéticos tales como AUC, $C_{\max}$ y $t_{\max}$ se refieren a valores medios. Además, en el contexto de la presente invención, los parámetros *in vivo* tal como los valores para AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, o la eficacia analgésica se refieren a parámetros o valores obtenidos después de la administración en el estado estacionario o de una dosis única a pacientes y/o individuos humanos saludables.

Si se miden parámetros farmacocinéticos para individuos humanos saludables, tales como la $t_{\max}$, $C_{\max}$ y AUC medias, en general estos se obtienen midiendo el desarrollo de valores de plasma sanguíneo a lo largo del tiempo en una población de ensayo de aproximadamente 16 a 24 individuos humanos saludables. Los organismos reguladores tal como la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) (Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales) o la Food and Drug Administration (FDA) (Administración de Alimentos y Drogas) por lo general aceptaran los datos obtenidos, por ejemplo, de 20 ó 24 personas del ensayo. Sin embargo, los ensayos clínicos iniciales que involucran unos pocos participantes pueden también ser aceptables.

El término individuo humano "saludable" en este contexto se refiere a un individuo de sexo masculino o femenino de origen por lo general Caucásico con valores promedio con respecto a la altura, peso y parámetros fisiológicos tal como presión sanguínea etc. Los individuos humanos saludables para los propósitos de la presente invención son seleccionados de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión que se basan en y de acuerdo con recomendaciones de la International Conference

105

for Harmonization de Ensayos clínicos (Conferencia Internacional para la Harmonización de Ensayos clínicos) (ICH). Para los propósitos de la presente invención, se pueden identificar los individuos saludables de acuerdo al criterio de inclusión y exclusión como se describe en el Ejemplo 7.

Por lo cual, el criterio de inclusión comprende por ejemplo una edad entre ≥ 18 y ≤ 45 años; un BMI dentro del rango 19 - 29 kg/m², y dentro del rango de peso 60 - 100 kg para individuos de sexo masculino y de 55 - 90 kg para individuos de sexo femenino; dichas mujeres no deben estar amamantando, no deben estar embarazadas, y proporcionar un ensayo de embarazo negativo para β -hCG en orina dentro de 24 horas antes de recibir la medicación del estudio; en general buena salud, evidenciada por una falta de hallazgos significativamente anormales en la historia médica, examen físico, ensayos de laboratorio clínico, signos vitales, y ECG etc.

Los criterios de exclusión comprenden por ejemplo la exposición a cualquier droga bajo investigación o placebo dentro de 3 meses de la primera dosis del tratamiento del estudio, cualquier enfermedad importante dentro de los 30 días antes de la primera dosis del tratamiento del estudio, cualquier tipo de anomalías clínicamente importantes identificadas en el monitoreo pre-estudio para la historia médica, examen físico o análisis de laboratorio, el uso de cualquier medicamento recetado (excepto de HRT para mujeres postmenopáusicas y medicamentos anticonceptivos) en los 21 días, o de algún medicamento de mostrador incluyendo controladores de ácido, vitaminas, productos de hierbas y/o

suplementos minerales en los 7 días, antes de la primera dosis del tratamiento del estudio, una condición médica simultánea conocida que interfiera con la absorción gastrointestinal de la droga (por ejemplo vaciamiento gástrico retrasado, síndromes de mala absorción), distribución (por ejemplo obesidad), metabolismo o excreción (por ejemplo hepatitis, glomerulonefritis), historia de una condición médica simultánea, la cual en la opinión del investigador pueda comprometer la capacidad del individuo de completar de manera segura el estudio, historia de desórdenes de convulsiones para los cuales los individuos requieran de tratamiento farmacológico, historia actual de tabaquismo de más de 5 cigarrillos por día, individuos con evidencia de historia activa o pasada de abuso de sustancias o de alcohol de acuerdo al criterio DSM-IV, individuos que han informado el consumo regular de 2 o más bebidas alcohólicas por día o que poseen niveles de alcohol en la sangre de $\geq 0,5\%$ en el control, donación de más de 500 mL de sangre o de productos sanguíneos u otra pérdida de sangre importante en los 3 meses antes de la primera dosis del tratamiento del estudio, cualquier tipo de resultado positivo en el monitoreo pre-estudio para etanol, opiáceos, barbituratos, anfetaminas, metabolitos de cocaína, metadona, propoxifeno, fenciclidina, benzodiazepinas, y cannabinoides en la muestra de orina recolectada en el monitoreo, sensibilidad conocida a la oxycodona, naloxona, o a compuestos relacionados etc.

Si los parámetros farmacocinéticos tales como la t_{max} , C_{max} y AUC medias se obtienen en pacientes, el grupo de

(07)

pacientes generalmente comprenderá entre 10 a 200 pacientes. Por ejemplo, un número razonable de pacientes será 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125 ó 150 pacientes. Los pacientes se seleccionarán de acuerdo a los síntomas de la condición a ser tratada. Para los propósitos de la presente invención, los pacientes se pueden seleccionar de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión del Ejemplo 7. Por lo cual los pacientes, por ejemplo, serán de una edad $\geq$ 18 años, sufrían de dolor crónico severo de un origen tumoral o no tumoral, presentarán una eficacia y/o tolerabilidad insuficiente con un analgésico WHO de etapa II o III etc. Un paciente no será considerado para la determinación de los parámetros farmacocinéticos si hay indicaciones actuales de abuso de alcohol o de drogas, de enfermedades actuales severas del tipo cardiovascular y respiratoria, de insuficiencia hepática y renal severa etc.

Se entenderá que los valores de los parámetros farmacocinéticos como se indicó anteriormente y se indica más adelante se han deducido en base a los data+os que se obtuvieron en el Ejemplo 7, todos los cuales se refieren a estudios de dosis única en individuos humanos saludables. Sin embargo, se supone que se obtendrán resultados comparables en la administración en estado estacionario en individuos humanos saludables o de dosis única y la administración en estado estacionario en pacientes humanos.

Los cálculos de los parámetros farmacocinéticos se pueden realizar con el programa WinNonlin Enterprise Edition, Version 4.1.

El término "estado estacionario" significa que se ha alcanzado un nivel plasmático para una droga determinada y el cual es mantenido con dosis posteriores de la droga a un nivel que está en o por sobre el mínimo nivel terapéutico efectivo y que está por debajo del mínimo nivel plasmático tóxico para la oxicodona. Para analgésicos opioides tales como la oxicodona, el mínimo nivel terapéutico efectivo se determinará parcialmente a través de la medida lograda de alivio de dolor en un paciente determinado. Se entenderá por aquellas personas expertas en el arte de la medicina que la medida del dolor es altamente subjetiva y grandes variaciones individuales pueden ocurrir entre los pacientes. Es claro que después de la administración de cada dosis la concentración pasa a través de un máximo y luego cae nuevamente a un mínimo.

El estado estacionario se puede describir como sigue: al tiempo $t = 0$, el momento en que la primera dosis es administrada, la concentración C también es 0. Luego la concentración pasa a través de un primer máximo y luego cae a un primer mínimo. Antes que la concentración caiga a 0, se administra otra dosis, de modo que el segundo aumento en concentración no se inicie a partir de 0. Comenzando desde esta primera concentración mínima, la curva pasa a través de un segundo máximo después que se ha administrado la segunda dosis, la cual está por sobre el primer máximo, y cae a un segundo mínimo, el cual está por sobre el primer mínimo. Por lo cual, la curva de plasma sanguíneo escala debido a las repetidas dosis y la acumulación asociada paso-a-paso del agente activo, hasta que se nivela a un punto en el cual la absorción y la

eliminación están balanceadas. Este estado en el cual la absorción y la eliminación se encuentran en equilibrio y donde la concentración oscila de manera constante entre un mínimo definido y un máximo definido, se denomina estado estacionario.

Las expresiones "terapia de mantención" y "terapia crónica" son definidas para los propósitos de la presente invención como la terapia de droga administrada a un paciente después que el paciente es titulado con un analgésico opioide a un estado estacionario como se ha definido antes.

La presente invención se ha descrito antes con respecto de algunas de sus modalidades preferidas. Sin embargo, esto no significa que limite la invención en alguna medida.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Producción de tabletas con cantidades diferentes de oxycodona/naloxona en una matriz de difusión no expandible mediante granulación por aspersión

Las siguientes cantidades de los componentes listados se utilizaron para la producción de tabletas de oxycodona/naloxona de acuerdo a la invención.

Tabla 1

Preparación (designación)	OXN_1	OXN_2	OXN-3
Oxycodona HCl	20,0 mg	20,0 mg	20,0 mg
Naloxona HCl	-	5,0 mg	10,0 mg
Lactosa Flow Lac 100	59,25 mg	54,25 mg	49,25 mg
Povidona 30	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
Surelease®	10,0 mg material sólido	10,0 mg material sólido	10,0 mg material sólido
Alcohol estearílico	25,0 mg	25,0 mg	25,0 mg

110

Talco	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Estearato de Mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg

La mezcla utilizada de polímero Surelease® E-7-7050 tenía la siguiente composición.

Tabla 2

Surelease®
Etilcelulosa 20 cps
Dibutilsebacato
Hidróxido de amonio
Ácido oleico
Dióxido de silicio
Agua

Para la producción de tabletas se mezclaron oxicodona HCl, naloxona HCl, Povidona 30 y Lactosa Flow Lac 100 en una mezcladora de tambor (Bohle) y posteriormente se granularon por aspersión con Surelease® E-7-7050 en un dispositivo de granulación en baño fluidizado (GPCG3). El material se tamizó en un tamiz Comill 1.4 mm. Se llevó a cabo una etapa adicional de granulación con alcohol graso fundido en una mezcladora de alto cizalle (Collette). Todos los núcleos de tabletas producidos mediante este método tenían un peso de 123 mg, en base a la sustancia seca.

Ejemplo 2: Producción de tabletas con oxicodona y naloxona en una matriz de difusión no expandible por extrusión

Se utilizaron las siguientes cantidades de los componentes listados para la producción de las tabletas de oxicodona/naloxona de acuerdo a la invención.

111

Tabla 3

Preparación (designación)	OXN_4
Oxicodona HCl	20 mg
naloxona HCl	10 mg
Kollidon 30	6 mg
Lactosa Flow Lac 100	49,25 mg
Etilcelulosa 45 cpi	10 mg
Alcohol estearílico	24 mg
Talco	2,5 mg
Estearato de Mg	1,25 mg

Se mezclaron las cantidades listadas de oxicodona HCl, naloxona HCl, Etilcelulosa 45 cpi, Povidona 30, alcohol estearílico y Lactosa Flow Lac 100 en una mezcladora de tambor (Bohle). Posteriormente se extruyó esta mezcla con una extrusora de doble tornillo de contra-rotación del tipo Micro 18 GGL (Leistritz AG, Nürnberg, Germany). La temperatura de la zona de calentamiento 1 fue de 25°C, la de la zona de calentamiento 2, 50°C, las de las zonas de calentamiento 3 a 5, 60°C, la de las zonas de calentamiento 6 a 8, 55°C, la de la zona de calentamiento 9, 60°C y la de al zona de calentamiento 10, 65°C. La velocidad de rotación del tornillo fue de 150 revoluciones por minuto (rpm), la temperatura de fundición resultante fue de 87°C, la tasa de alimentación fue de 1,5 kg/h y el diámetro de la abertura de la boquilla fue de 3 mm. Se tamizó el material extruido con un tamiz Frewitt 0,68 x 1,00 mm. El extruido molido fue luego mezclado con talco y estearato de magnesio el cual se agregó sobre un tamiz manual de 1 mm y posteriormente fue comprimido en tabletas.

En comparación con las tabletas de oxicodona/naloxona que también poseen la matriz de difusión no expandible en base a Surelease® producidas mediante granulación por aspersión

(véase el Ejemplo 1), las preparaciones extruidas comprenden menos componentes.

Ejemplo 3: Perfil de liberación de las tabletas de oxycodona/naloxona del Ejemplo 1

La liberación de los compuestos activos se midió a lo largo de un período de tiempo de 12 horas, aplicando el método de Basket de acuerdo a USP a pH 1,2 utilizando HPLC. Se ensayaron las tabletas OXN_1, OXN_2 y OXN_3.

Las tasas de liberación de las diferentes cantidades de oxycodona, independiente de la cantidad de naloxona, se mantuvieron iguales (invariantes). Consecuentemente, se observaron perfiles de liberación invariantes para la naloxona a diferentes cantidades de oxycodona.

Tabla 4

Tiempo (min)	OXN_1	OXN_2	OXN_2	OXN_3	OXN_3
	Oxic.	Oxic.	Nal.	Oxic.	Nal.
0	0	0	0	0	0
15	26,1	24,9	23,5	22,8	24,1
120	62,1	63	61	57,5	60,2
420	91,7	94,5	91,9	89,4	93,5
720	98,1	99,6	96,6	95,7	100,6

Los valores de liberación se refieren a oxycodona o a naloxona (línea 2) y se entregan como porcentajes. Oxic. y Nal. representan a oxycodona y naloxona e indican al compuesto medido.

Ejemplo 4: Perfil de liberación de tabletas de oxycodona/naloxona del Ejemplo 2 a diferentes valores de pH

La liberación de los compuestos activos de las tabletas fue medida a lo largo de un período de tiempo de 12 horas a pH 1,2 o para 1 hora a 1,2 y posteriormente para las 11 horas a pH 6,5. Las tasas de liberación se determinaron a través del método de basket de acuerdo a USP utilizando HPLC.

Las siguientes tasas de liberación fueron medidas durante 12 horas a pH 1,2:

Tabla 5

Tiempo (min)	OXN_4	OXN_4
	Oxic.	Nal.
0	0	0
15	24,1	24,0
120	62,9	63,5
420	92,9	93,9
720	96,9	98,1

Las siguientes tasas de liberación fueron medidas durante 1 hora a pH 1,2 y a las 11 horas a pH 6,5:

Tabla 6

Tiempo (min)	OXN_4	OXN_4
	Oxic.	Nal.
0	0	0
60	48,1	49,2
120	65,0	64,7
240	83,3	81,8
420	94,1	92,3

Las tasas de liberación se refieren a oxycodona y naloxona (línea 2) y se entregan como porcentajes. Oxyc. y Nal. representan oxycodona y naloxona e indican el compuesto medido.

Ejemplo 5: Producción mediante extrusión de tabletas con cantidades diferentes de oxycodona/naloxona en una matriz de difusión no expandible

Las siguientes cantidades de los componentes listados se utilizaron para la producción de tabletas de oxycodona/naloxona de acuerdo a la invención.

Tabla 7

Preparación (designación)	OXN_5	OXN_6	OXN_7	OXN_8
Oxycodona HCl	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Naloxona HCl	1 mg	1 mg	1 mg	10 mg
Lactosa Flow Lac 100	58,25 mg	58,25 mg	58,25 mg	49,25 mg
Kollidon® 30	6 mg	6 mg	6 mg	6 mg
Etilcelulosa	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Alcohol estearílico	24 mg	24 mg	24 mg	24 mg
Talco	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg
Estearato de Mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg

La extrusión se realizó como se describe arriba (Ejemplo 2) con los siguientes parámetros:

OXN_5: temperatura: 55-63 °C
 rpm (tornillo): 150 rpm
 tasa de alimentación: 1,5 kg/h

OXN_6: temperatura: 55-63 °C
 rpm (tornillo): 155 rpm
 tasa de alimentación: 1,5 kg/h

OXN_7: temperatura: 55-63 °C
 rpm (tornillo): 155 rpm
 tasa de alimentación: 1,5 kg/h

OXN_8: temperatura: 55-63 °C

115

rpm (tornillo): 160 rpm
 tasa de alimentación: 1,75 kg/h

La producción de la tableta se realizó con un dispositivo de tableteado común con los siguientes parámetros:

OXN_5: rpm: 40 rpm
 Fuerza de la presión: 9 kN

OXN_6: rpm: 42 rpm
 Fuerza de la presión: 8,9 kN

OXN_7: rpm: 36 rpm
 Fuerza de la presión: 9 kN

OXN_8: rpm: 36 rpm
 Fuerza de la presión: 7,5 kN

La liberación de los compuestos activos se midió a lo largo de un período de tiempo de 12 horas, aplicando el método de Basket de acuerdo a USP a pH 1,2 utilizando HPLC. Se probaron las tabletas OXN_5, OXN_6, OXN_7 y OXN_8.

Tabla 8

Tiempo (min)	OXN_5		OXN_6		OXN_7		OXN_8	
	Oxic.	Nal.	Oxic.	Nal.	Oxic.	Nal.	Oxic.	Nal.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	21,2	25,8	21,7	21,1	19,7	19,3	23,3	24,3
120	56,6	53,8	58,8	57,3	57,7	56,2	64,5	66,9
420	87,2	84,5	94,2	92,6	93,7	91,5	92,7	96,3
720	99,7	96,8	100,1	98	100,6	97,5	93,6	97,4

Los valores de liberación se refieren a oxicodona o naloxona (línea 2) y se entregan como porcentajes. Oxyc. y Nal.

representan a oxycodona y naloxona e indican el compuesto activo que ha sido medido.

Ejemplo 6: Producción mediante extrusión de tabletas con oxycodona/naloxona en una matriz de difusión no expandible

En el ejemplo siguiente se establece que al utilizar formulaciones de acuerdo a la presente invención, se pueden obtener preparaciones que comprenden oxycodona y naloxona con comportamientos de liberación particulares.

Las siguientes cantidades de los componentes listados se utilizaron para la producción de tabletas de oxycodona/naloxona de acuerdo a la invención.

Tabla 9

Preparación (designación)	OXN_9	OXN_10	OXN_11	OXN_12	OXN_13	OXN_14
Oxycodona HCl	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
naloxona HCl	1 mg	1 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Lactosa Flow Lac 100	56,25mg	56,25 mg	54,25 mg	65,25 mg	60,25 mg	55,25mg
Kollidon® 30	7 mg	6 mg	6 mg	7,25 mg	7,25 mg	7,25 mg
Etilcelulosa	11 mg	12 mg	10 mg	12 mg	12 mg	12 mg
Alcohol estearílico	24 mg	24 mg	24 mg	28,75 mg	28,75 mg	28,75 mg
Talco	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg
Estearato de Mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg

La extrusión se realizó como se describe arriba con los siguientes parámetros:

OXN_9: temperatura: 55-63 °C
 rpm (tornillo): 150 rpm
 tasa de alimentación: 1.5 kg/h

OXN_10: temperatura: 55-63 °C

117

	rpm (tornillo):	150 rpm
	tasa de alimentación:	1,5 kg/h
OXN_11:	temperatura:	55-63 °C
	rpm (tornillo):	160 rpm
	tasa de alimentación:	1,75 kg/h
OXN_12:	temperatura:	55-63 °C
	rpm (tornillo):	160 rpm
	tasa de alimentación:	1,75 kg/h
OXN_13:	temperatura:	55-63 °C
	rpm (tornillo):	150 rpm
	tasa de alimentación:	1,5 kg/h
OXN_14:	temperatura:	55-63 °C
	rpm (tornillo):	150 rpm
	tasa de alimentación:	1,5 kg/h

Se realizó la producción de la tableta con un dispositivo de tableteo común con los siguientes parámetros:

OXN_9:	rpm:	39 rpm
	Fuerza de la presión:	11 kN
OXN_10:	rpm:	39 rpm
	Fuerza de la presión:	10,5 kN
OXN_11:	rpm:	36 rpm
	Fuerza de la presión:	9,5 kN
OXN_12:	rpm:	36 rpm
	Fuerza de la presión:	7,8 kN
OXN_13:	rpm:	39 rpm
	Fuerza de la presión:	9 kN
OXN_14:	rpm:	39 rpm
	Fuerza de la presión:	7,5 kN

La liberación de los compuestos activos se midió a lo largo de un período de tiempo de 12 horas, aplicando el método de Basket de acuerdo a USP a pH 1,2 utilizando HPLC. Se

probaron las tabletas OXN_9, OXN_10, OXN_11, OXN_12, OXN_13 y OXN_14.

Tabla 10

Tiem po (min)	OXN_9		OXN_10		OXN_11		OXN_12		OXN_13		OXN_14	
	Oxyc	Nal	Oxyc	Nal	Oxyc	Nal	Oxyc	Nal	Oxyc	Nal	Oxyc	Nal
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	16,6	16,2	17,4	17,2	26,1	26,8	21,8	21,9	18,5	18,2	18,4	18,2
120	47,6	46,9	49,6	49,7	71,1	73,0	61,2	61,8	52,8	52,8	53,3	53,3
420	82,7	84,5	84,6	85,7	94,3	96,6	93,2	94,7	86,3	86,3	87,2	88,2
720	95	97	95,2	95,8	94,9	97,9	96,4	97,9	94,8	94,8	95,7	96,5

Los valores de liberación se refieren a oxicodona o naloxona (línea 2) y se entregan como porcentajes. Oxyc. y Nal. representan a oxicodona y naloxona e indican el compuesto activo que ha sido medido.

Ejemplo 7: Características Farmacocinéticas y de biodisponibilidad de diferentes concentraciones de una combinación fija de oxicodona y naloxona y una combinación de Oxygesic® más Naloxona CR

1. Objetivo

Los objetivos de este estudio fueron (i) evaluar los parámetros farmacocinéticos y de biodisponibilidad de oxicodona y naloxona y de sus principales metabolitos cuando se administran como una formulación de tableta de combinación fija de liberación controlada; (ii) evaluar la intercambiabilidad entre las 3 diferentes concentraciones de la combinación fija, OXN 10/5, OXN 20/10 y OXN 40/20; y (iii) comparar las farmacocinéticas y biodisponibilidades de la formulación de

combinación fija con Oxygesic® de origen comercial entregado junto a tabletas de Naloxona CR;

2. Población del Estudio

Se distribuyeron al azar un total de 28 adultos saludables, de sexo masculino y femenino para recibir las drogas del estudio con el objetivo que 24 individuos hubieran completado el estudio y proporcionado los datos farmacocinéticos.

Criterio de Inclusión

Los individuos que se incluyeron en el estudio fueron aquellos que cumplieron con el total de los siguientes criterios:

- Hombres o mujeres de cualquier grupo étnico;
- De una edad entre ≥ 18 y ≤ 45 años;
- Un BMI dentro del rango de 19 - 29 kg/m², y dentro del rango de peso de 60 - 100 kg para hombres y de 55 - 90 kg para mujeres;
- Las mujeres no debían estar amamantando, no deben estar embarazadas, y tener un resultado negativo para el ensayo de embarazo β -hCG en orina dentro de las 24 horas antes de recibir el tratamiento del estudio. Individuos de sexo femenino de maternidad potencial deben estar utilizando una forma confiable de anticoncepción (por ejemplo un dispositivo intrauterino, anticonceptivo oral, método de barrera). Las mujeres que ya están en la postmenopausia deben haber tenido postmenopausia por un período ≥ 1 años

y, en ausencia de HRT, poseen un nivel de FSH sérica elevado;

- En general buena salud, evidenciada por la falta de hallazgos anormales importantes en la historia médica, el examen físico, los análisis de laboratorio clínico, los signos vitales, y ECG. Los signos vitales (después de 3 minutos de descanso en una posición sobre la espalda) deben estar dentro de los siguientes rangos: temperatura corporal oral entre 35,0 - 37,5 °C; presión sanguínea sistólica de 90 - 140 mmHg; presión sanguínea diastólica de 50 - 90 mmHg; y frecuencia del pulso 40 - 100 bpm. La presión sanguínea y el pulso se midieron nuevamente después de 3 minutos en una posición de reposo. Después de 3 minutos en reposo desde una posición de descanso sobre la espalda, no debiera haber una caída superior a 20 mmHg en la presión sanguínea sistólica, una caída superior a 10 mmHg en la presión sanguínea diastólica, y un aumento no superior a 20 bpm en la frecuencia de pulso; Obtener el informe de consentimiento escrito; tener deseos de comer todo el alimento suministrado durante el estudio.

Criterio de Exclusión

Los individuos que se excluyeron en el estudio fueron aquellos que cumplieron con el total de los siguientes criterios:

- Estar expuesto a cualquier droga bajo investigación o placebo dentro de los 3 meses desde la primera dosis del tratamiento del estudio;

121

- Cualquier enfermedad importante dentro de los 30 días antes de la primera dosis del tratamiento del estudio;
- Cualquier tipo de anormalidades clínicamente importantes identificada en el monitoreo de pre-estudio en la historia médica, examen físico o análisis de laboratorio;
- Uso de cualquier medicamento mediante receta (excepto HRT para mujeres postmenopáusicas y medicamentos anticonceptivos) en los 21 días, o de medicamentos de mostrador incluyendo controladores de ácido, vitaminas, productos de hierbas y/o suplementos minerales en los 7 días, antes de la primera dosis del tratamiento del estudio;
- Condición médica concurrente que se sabe interfiera con la absorción gastrointestinal de la droga (por ejemplo vaciamiento gástrico tardío, síndromes de mala absorción), distribución (por ejemplo obesidad), metabolismo o excreción (por ejemplo hepatitis, glomerulonefritis);
- Historia de, o condición médica concurrente, la cual en opinión del Investigador pudiera comprometer la capacidad del individuo para completar de manera segura el estudio;
- Historia de desórdenes de ataques por los cuales los individuo requirieran de tratamiento farmacológico;
- Historia actual de tabaquismo, con consumo de más de 5 cigarrillos por día;
- Individuo con evidencia de historia de abuso de sustancias o de alcohol activa o pasada, de acuerdo al criterio DSM-IV criteria3, o individuos que, en opinión del investigador, poseen comportamientos claros de adicción o

de abuso de sustancias;

- Individuos que hayan declarado el consumo regular de 2 o más bebidas alcohólicas por día o que poseen niveles sanguíneos de alcohol de $\geq 0,5\%$ en el control;
- Donación de más de 500 mL de sangre o de productos sanguíneos u otra pérdida importante de sangre en los 3 meses anteriores a la primera dosis del tratamiento del estudio;
- Individuos en riesgo de transmitir una infección a través de las muestras de sangre tales como producir una prueba positiva para VIH en el control o que han participado en una actividad de alto riesgo para contraer VIH; producir un resultado de examen positivo para el antígeno de superficie de Hepatitis B en el control; producir un resultado de examen positivo para un anticuerpo contra Hepatitis C en el control;
- Cualquier tipo de resultados positivos en el monitoreo preestudio para etanol, opiáceos, barbituratos, anfetaminas, metabolitos de cocaína, metadona, propoxifeno, fenciclidina, benzodiazepinas, y cannabinoides en la muestra de orina recolectada en el control;
- Sensibilidad sabida a la oxycodona, naloxona, o a compuestos relacionados;
- Contraindicaciones y precauciones como se detalla en la ficha técnica para Oxygesic®;
- Rechazo a permitir que su médico de cabecera (si existe) sea informado;
- Si el investigador piensa que el individuo no es adecuado

por alguna razón no específicamente establecida en el criterio de exclusión.

Los datos demográficos se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Demografía de los individuos y otras Características basales: Población segura

Características	Total	Masculino		Femenino
		(N = 22)	(N = 6)	(N = 28)
Raza, n (%)				
Caucásico	22 (100%)	6 (100%)	28 (100%)	
Edad (y)				
Media + SD	32,6 ± 5,28	31,0 ± 6,32	32,3 ± 5,44	
Rango (min, max)	25,41	24,42	24,42	
Altura (cm)				
Media + SD	179,1 ± 4,84	168,0 ± 8,72	176,7 ± 7,33	
Rango (min, max)	165,187	159,181	159,187	
Peso (kg)				
Media + SD	77,8 ± 9,04	67,0 ± 3,03	75,5 ± 9,25	
Rango (min, max)	62,97	63,71	62,97	
Índice de masa corporal (kg/m ²)				
Media + SD	24,2 ± 2,56	23,9 ± 2,50	24,2 ± 2,50	
Rango (min, max)	20,29	20,27	20,29	

3. Diseño del estudio, Ensayo de dosis de Tratamiento y del Modo de Administración

Preparación de los productos ensayados

Se produjo una formulación de tableta por extrusión fundida de oxycodona/naloxona de liberación controlada con una razón de oxycodona:naloxona de 2:1. Hay tres concentraciones de dosis disponibles, principalmente OXN 10/5, OXN 20/10, y OXN 40/20, donde el primer número es la cantidad en mg de clorhidrato de oxycodona y el segundo número es la cantidad en mg de clorhidrato de naloxona (véase la Tabla 12). OXN 20/10 y OXN 40/20 son del mismo granulado, mientras que OXN 10/5 posee

una fórmula levemente diferente respecto de la razón de ingredientes activos a excipientes.

Las tabletas de oxicodona/naloxona (OXN Tablet) de acuerdo a este ejemplo contienen una combinación fija de oxicodona y naloxona en la razón de 2:1. Las formulaciones de tabletas se resumen a continuación (véase la Tabla 12).

Las tabletas de 20/10 mg y 40/20 mg son preparadas de la misma granulación estando estas dos composiciones de tableta proporcionales en cuanto a composición. Las tabletas de Oxicodona/Naloxona (OXN) de liberación prolongada de acuerdo a este ejemplo son tabletas de liberación prolongada que usan una matriz de alcohol estearílico y Etilcelulosa como el retardante. Las tabletas contienen la combinación de clorhidrato de oxicodona y de clorhidrato de naloxona en las concentraciones 10/5 mg, 20/10 mg y 40/20 mg (ambas como el clorhidrato). La declaración complete de los componentes y la composición cuantitativa de las tabletas de Oxicodona/Naloxona de liberación prolongada se entrega más adelante en la Tabla 12.

Tabla 12: Tablet de Oxicodona/Naloxona de liberación prolongada.

Componente	Cantidad (mg/tableta)			Función	Referencia al estándar
	OXN 10/5	OXN 20/10	OXN 40/20		
Clorhidrato de oxicodona ¹⁾	10,50	21,00	42,00	Activo	USP*/ H.S.E.
correspondiente a					
Clorhidrato de oxicodona anhidro	10,00	20,00	40,00		
Oxicodona base	9,00	18,00	36,00		
Clorhidrato de naloxona Dihidrato	5,45	10,90	21,80	Activo	F. Eur.*

correspondiente a					
Clorhidrato de naloxona anhidro	5,00	10,00	20,00		
Naloxona base	4,50	9,00	18,00		
Povidona K30	5,00	7,25	14,50	Aglomerante	F. Eur.*
Etilcelulosa N 45	10,00	12,00	24,00	Retardante	F. Eur.*
Alcohol estearílico	25,00	29,50	59,00	Retardante	F. Eur.*
Lactosa monohidrato	64,25	54,50	109,00	Diluyente	F. Eur.*
Talco Purificado	2,50	2,50	5,00	Deslizante	F. Eur.*
Estearato de magnesio	1,25	1,25	2,50	Lubricante	F. Eur.*
Total de núcleo	123,95	138,90	277,80		
Capa de recubrimiento °					
Opadry II HP blanco - 85F18422	3,72			Recubrimiento	Especificación del fabricante
Opadry II HP rosado - 85F24151		4,17		Recubrimiento	Especificación del fabricante
Opadry II HP amarillo 85F32109			8,33	Recubrimiento	Especificación del fabricante
Talco Purificado	0,12	0,14	0,28	Brillo	F. Eur.*
Total recubrimiento de tableta	127,79	143,21	286,41		* Edición actual

1) calculado en base al contenido de humedad esperado

° composición cualitativa: véase la Tabla 12

Tabla 13: Composición cualitativa de la capa de recubrimiento

Opadry II HP	Blanco 85F18422	Rosado 85F24151	Amarillo 85F32109	Referencia al estándar
Alcohol Polivinílico parcialmente hidrolizado	+	+	+	Ph. Eur. *
Dióxido de Titanio (E 171)	+	+	+	Ph. Eur. *
Macrogl 3350	+	+	+	Ph. Eur. *
Talco	+	+	+	Ph. Eur. *
Oxido de hierro rojo (E 172)		+		NF* /EC Directive
Oxido de hierro amarillo (E 172)			+	NF* /EC Directive
				* current Edition

Diseño del Estudio

El estudio fue un ensayo clínico aleatorio abierto, de dosis única, de 4 tratamientos, por 4 períodos y con

126

individuos saludables. Los tratamientos fueron entregados por vía oral en estado de ayuno como sigue:

- Tratamiento A: 4 x tabletas de Oxn 10/5
- Tratamiento B: 2 x tabletas de Oxn 20/10
- Tratamiento C: 1 x tabletas de Oxn 40/20

El tratamiento de referencia fue una tableta de Oxygesic® de 20 mg. Se utilizó Naloxona en la forma de 10 mg de Naloxona CR en una tableta de granulación por aspersion. Por lo tanto, el tratamiento de referencia fue:

- Tratamiento D: 2 tabletas de Oxygesic® de 20 mg y dos tabletas de Naloxona CR de 10 mg.

La duración del tratamiento incluyó un período de monitoreo de 21 días y cuatro períodos de estudio cada uno con una dosis única de la droga de estudio seguido por un período de siete días de período de eliminación. Hubo 7 a 10 días después post-estudio médico de dosificación del período 4 del estudio, y hubo 7 a 10 días después de la discontinuación del estudio. La duración total fue de 49 a 52 días.

El esquema de tratamiento fue una única dosis de la droga de estudio en cada uno de los cuatro períodos del estudio. Cada dosis de la droga de estudio se separó por un período de eliminación de 7 días.

La población ingresada al estudio se definió como la población de individuos que proporcionaron el consentimiento informado escrito para anticiparse en el estudio. El análisis completo de población para las farmacocinéticas se definió como aquellos individuos, que tenían al menos un parámetro farmacocinético válido calculado en al menos un tratamiento.

127

4. Evaluación farmacocinéticas

Mediciones de Concentración de Droga

Las muestras sanguíneas para determinar las concentraciones de oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6 β -naloxol y naloxona-3-glucuronido fueron obtenidas para cada individuo durante cada uno de los 4 períodos del estudio inmediatamente antes de la dosificación; y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, 72 y 96 horas (22 muestras sanguíneas por período estudio) después de la dosificación. También se extrajo sangre cuando fue posible al primer informe de una evento adverso serio o inesperado y cuando este se resolvió.

En cada momento de determinación plasmática, se extrajo 6 mL de sangre venosa desde una vena del antebrazo hacia un tubo que contenía anticoagulante K2 EDTA. Se procesaron todas las muestras de acuerdo a procedimientos comunes de manipulación de muestras.

Parámetros farmacocinéticos

Los siguientes parámetros farmacocinéticos fueron calculados a partir de las concentraciones plasmáticas de oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6 β -naloxol y naloxona-3-glucuronido:

- Área bajo la curva de concentración plasmática en el tiempo calculada para la última concentración medible (AUCt);

128

- Área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo, desde el momento de la administración al infinito (AUCINF);
- Máxima concentración plasmática observada (C_{max});
- Punto de tiempo de la máxima concentración plasmática observada (t_{max});
- Constante de velocidad de fase terminal (λ_Z);
- Vida media aparente de fase terminal ($t_{1/2}$).

Para oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, y naloxona-3-glucuronido, los valores AUC se entregaron en ng·h/mL, y los valores de C_{max} en ng/mL. Para naloxona y 6 β -naloxol, los valores AUC, debido a las bajas concentraciones, se entregaron en pg·h/mL y los valores de C_{max} en pg/mL.

AUCt, AUCINF y C_{max} se consideraron los parámetros de primer orden.

Se calcularon los AUCt utilizando el método lineal trapezoidal. Cuando fue posible, se estimó λ_Z utilizando aquellos puntos que se determinó estaban en la fase terminal log-lineal. Se determinó $t_{1/2}$ a partir de la razón de $\ln 2$ a λ_Z . Se calcularon las áreas bajo la curva de concentración en plasma - tiempo entre el último punto medido y el infinito a partir de la razón de la concentración plasmática final observada (C_{last}) a λ_Z . Luego esto se agregó a AUCt para entregar AUCINF.

Todos los cálculos farmacocinéticos se realizaron con el programa WinNonlin Enterprise Edition, Version 4.1.

Métodos Estadísticos

Los valores de C_{max} y AUCINF de oxicodona fueron importantes en orden de poder evaluar la equivalencia de los 4 tratamientos. Se calculó AUCt utilizando el método lineal trapezoidal. Cuando fue posible, se estimó λ utilizando aquellos puntos que se determinó estaban en la fase terminal log-lineal. Se determinaron los $t_{1/2}$ de la razón de $\ln 2$ a λ . Las áreas bajo la curva de concentración en plasma - tiempo entre el último punto medido y el infinito se calcularon a partir de la razón de la concentración plasmática final observada (C_{last}) a λ . Luego esto se agregó al valor de AUCt para entregar el área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo entre el momento de la administración y infinito (AUCINF).

Las disponibilidades sistémicas ajustadas a la dosis (F_{rel} , y F_{relINF}) y la proporción de C_{max} se obtuvieron a partir de la razón de los valores de AUCt, AUCINF y C_{max} , respectivamente, para las diferencias definidas en las siguientes comparaciones de interés:

combinación fija A vs. combinación abierta D
combinación fija B vs. combinación abierta D
combinación fija C vs. combinación abierta D
combinación fija A vs. combinación fija B
combinación fija A vs. combinación fija C
combinación fija B vs. combinación fija C

Para estos análisis se utilizaron los análisis de la población completa para Farmacocinética.

Se estimaron las razones AUCt y AUCINF de metabolito:droga parental para cada tratamiento, cuando fue posible.

5. Resultados de Farmacología Clínica

Las curvas de concentración media plasmática observada - tiempo para oxicodona, naloxona-3-glucuronido, naloxona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona y 6-β-naloxol se presentan en las Figuras 1 a 7.

Los parámetros farmacocinéticos para oxicodona, naloxona-3-glucuronido y naloxona se presentan en las Tablas 14 a 19 respectivamente.

Tabla 14: Resumen de los Parámetros farmacocinéticos para Oxicodona por Tratamiento:

Análisis de la población completa para Farmacocinética

Parámetro farmacocinético	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10
AUCt (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	473,49	491,22	488,89	502,28
(SD)	(72,160)	(82,181)	(91,040)	(84,128)
Media geométrica	468,29	484,58	481,08	495,72
AUCINF (ng.h/mL)				
N	24	22	22	22
Media aritmética	475,06	497,17	491,22	509,11
(SD)	(72,182)	(81,687)	(93,458)	(82,963)
Media geométrica	469,87	490,65	483,04	502,80
Cmax (ng/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	34,91	35,73	34,46	40,45
(SD)	(4,361)	(4,931)	(5,025)	(4,706)
Media geométrica	34,66	35,41	34,12	40,19
tmax (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	3,5	4,0	3,0	2,5
(Min,Max)	(1,0, 6,0)	(2,0, 8,0)	(1,0, 6,0)	(0,5, 8,0)
tl/2Z				
N	24	22	22	22
Media aritmética	4,69	4,87	4,83	5,01
(SD)	(0,775)	(0,995)	(0,975)	(0,802)

Tabla 15: Resumen de las Razones de Oxycodona para AUCt, AUCINF, C_{max} y Diferencias para t_{max} y Vida Media - Análisis de la población completa para Farmacocinética

Medida	4 x OXN	2 x OXN	1 x OXN	4 x OXN	4 x OXN	2 x OXN
Farmacocinética	10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	10/5 / 2 x OXN 20/10	10/5 / 1 x OXN 40/20	20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (ng.h/mL)						
Razón (%)	94,9	98,2	98,0	96,7	96,8	100,2
90%CI	91,5, 98,5	94,5, 102,0	94,4, 101,7	93,1, 100,4	93,3, 100,5	96,5, 104,0
AUCINF (ng.h/mL)						
Razón (%)	94,5	98,2	97,8	96,2	96,5	100,4
90%CI	90,9, 98,1	94,5, 102,1	94,1, 101,7	92,6, 99,9	92,9, 100,3	96,5, 104,3
C _{max} (ng/mL)						
Razón (%)	86,2	88,4	85,8	97,5	100,5	103,1
90%CI	82,2, 90,4	84,2, 92,8	81,8, 90,0	92,9, 102,3	95,8, 105,4	98,2, 108,1
t _{max} (h)						
Diferencia	0,49	1,11	0,14	-0,63	0,35	0,97
90%CI	-0,19, 1,16	0,42, 1,80	-0,54, 0,82	-1,31, 0,05	-0,33, 1,02	0,29, 1,66
t _{1/2Z} (h)						
Diferencia	-0,27	-0,11	-0,11	-0,16	-0,16	0,00
90%CI	-0,60, 0,05	-0,44, 0,23	-0,44, 0,22	-0,49, 0,16	-0,49, 0,16	-0,33, 0,33

Tabla 16: Resumen de los Parámetros farmacocinéticos para Naloxona-3-glucuronido mediante Tratamiento: Análisis completo de Población para Farmacocinética

Parámetro farmacocinético	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10
AUCt (pg.h/mL)				
N	24	23	23	23
Media	539,93	522,45	520,10	523,37
aritmética (SD)	(142,241)	(128,569)	(133,175)	(119,752)
Media geométrica	520,14	506,63	502,26	509,38
AUCINF (pg.h/mL)				
N	22	21	22	22
Media	562,53	520,97	527,94	537,25
aritmética (SD)	(130,732)	(133,172)	(135,424)	110,829
Media geométrica	546,73	504,34	509,62	525,91
C _{max} (pg/mL)				
N	24	23	23	23
Media	62,01	63,62	61,95	63,55
aritmética (SD)	(15,961)	(19,511)	(18,369)	(16,748)
Media geométrica	59,93	60,70	59,34	61,55
t _{max} (h)				

N	24	23	23	23
Mediana	1,0	0,5	1,0	1,0
(Min,Max)	(0,5, 3,0)	(0,5, 6,0)	(0,5, 3,0)	(0,5, 6,0)
t1/2Z				
N	22	21	22	22
Media	8,48	7,93	7,81	7,66
aritmética (SD)	(3,066)	(2,402)	(2,742)	(1,717)

Tabla 17: Resumen de las Razones de Naloxona-3-glucuronido para AUCt, AUCINF, C_{max} y las diferencias para T_{max} y Vida media - Análisis de la población completa para Farmacocinética

Medida	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (pg.h/mL)						
Razón (%)	101,0	98,8	98,6	102,2	102,4	100,2
90%CI	95,6, 106,8	93,4, 104,5	93,3, 104,3	96,7, 108,1	97,0, 108,2	94,8, 105,9
AUCINF (pg.h/mL)						
Razón (%)	102,1	98,2	99,0	104,0	103,1	99,2
90%CI	96,3, 108,3	92,3, 104,2	93,4, 105,0	97,9, 110,5	97,3, 109,3	93,5, 105,2
Cmax (pg/mL)						
Razón (%)	95,4	96,5	95,1	98,8	100,3	101,5
90%CI	88,5, 102,8	89,4, 104,1	88,2, 102,5	91,7, 106,6	93,1, 108,0	94,1, 109,3
tmax (h)						
Diferencia	-0,34	-0,16	-0,42	-0,18	0,08	0,26
90%CI	-0,84, 0,17	-0,67, 0,35	-0,93, 0,10	-0,69, 0,33	-0,43, 0,59	-0,26, 0,77
t1/2Z (h)						
Diferencia	0,87	0,37	0,32	0,50	0,56	0,06
90%CI	-0,02, 1,77	-0,53, 1,28	-0,58, 1,21	-0,41, 1,41	-0,33, 1,45	-0,85, 0,96

Tabla 18: Resumen de los Parámetros farmacocinéticos para Naloxona mediante Tratamiento: Análisis de la población completa para Farmacocinética

Parámetro farmacocinético	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic + 2 x Naloxona
------------------------------	-----------------	------------------	---------------	-----------------------------------

10				
AUCt (pg.h/mL)				
N	24	23	23	23
Media	0,84	0,89	0,87	0,97
aritmética (SD)	(0,656)	(0,749)	(0,718)	(0,976)
Media geométrica	0,67	0,70	0,68	0,72
AUCINF (pg.h/mL)				
N	2	6	0	1
Media	-	1,64	-	-
aritmética (SD)	-	(1,043)	-	-
Media geométrica	-	1,45	-	-
Cmax (pg/mL)				
N	24	23	23	23
Media	0,07	0,08	0,08	0,08
aritmética (SD)	(0,065)	(0,106)	(0,071)	(0,101)
Media geométrica	0,06	0,06	0,06	0,06
tmax (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	4,0	5,0	2,0	1,0
(Min,Max)	(0,5, 12,0)	(0,5, 24,0)	(0,5, 12,0)	(0,5, 24,0)
t1/2Z				
N	4	9	4	4
Media	9,89	12,85	13,83	11,02
aritmética (SD)	(3,137)	(11,924)	(1,879)	(1,075)

Tabla 19: Resumen de las Razones de Naloxona para AUCt, AUCINF, Cmax y Diferencias para Tmax y Vida Media Análisis de la población completa para Farmacocinética

Paráme- tro farma- cocinéti co	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (pg.h/mL)						
Razón	94,2	99,4	94,1	94,7	100,1	105,7
(%)	82,0,	86,3,	81,8,	82,4,	87,3,	92,0,
90%CI	108,2	114,5	108,1	108,9	114,9	121,5
AUCINF (pg.h/mL)						
Razón	-	-	-	-	-	-
(%)	- -	- -	- -	- -	- -	- -
90%CI						
Cmax (pg/mL)						
Razón	102,4	108,8	104,1	94,1	98,4	104,5
(%)	88,0,	93,1,	89,3,	80,8,	84,6,	89,7,
90%CI	119,2	127,0	121,2	109,7	114,4	121,8
tmax (h)						
Diferen- cia	-0,71 -2,96,	0,12 -2,17,	-2,03 -4,31,	-0,83 -3,10,	1,32 -0,93,	2,15 -0,12,
90%CI	1,54	2,42	0,24	1,44	3,57	4,43

734

t1/2Z (h)						
Diferencia	-3,55	0,79	2,30	-4,35	-5,85	-1,51
90%CI	-12,92,	-23,09,	-	-28,49,	-30,48,	-8,80,
	5,82	24,67	22,06,26,	19,80	18,77	5,78
			67			

6. Análisis de Datos

a) Resultados de Oxycodona

- AUCt

Los valores AUCt obtenidos para la oxycodona fueron muy consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos tuvo un valor medio de valor de AUCt entre 473 ng.h/mL (4 x OXN 10/5) y 502 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxona CR 10 mg).

En términos de AUCt, cada una de las tabletas de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de oxycodona al tratamiento de referencia, y mutuamente. Todos los cálculos de biodisponibilidad relativa tuvieron intervalos de confianza de 90% que estaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- t1/2Z

Los valores t1/2Z obtenidos para la oxycodona fueron consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos tuvo un valor medio de t1/2Z comprendido entre 4,69 h (4 x OXN 10/5), y 5,01 h (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxona CR 10 mg). No hubo diferencias estadísticas entre los valores t1/2Z para los tratamientos para cualquiera de las comparaciones que se realizaron.

- AUCINF

135

Los valores de AUCINF obtenidos para oxicodona fueron bien consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos tuvo un valor medio de AUCINF comprendido entre 475 ng.h/mL (4 x OXN 10/5) y 509 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxona CR 10 mg).

En términos de AUCINF, cada una de las tabletas de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de oxicodona al tratamiento de referencia, y mutuamente. Todos los cálculos de biodisponibilidad relativa tenían intervalos de confianza de 90% que estaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- C_{max}

Los valores de C_{max} obtenidos para oxicodona fueron consistentes entre los tratamientos de combinación fija, y estaban en el rango de 34,46 ng/mL (1 x OXN 40/20) a 35,73 ng/mL (2 x OXN 20/10). El valor medio de C_{max} para 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxona CR 10 mg fue levemente superior a 40,45 ng/mL.

Las proporciones de C_{max} comparando una con otra las tabletas de combinación fija estaban en el rango de 97,5% a 103,1%, y cada una tuvo 90% intervalos de confianza dentro de 80 - 125%. El mayor valor medio de C_{max} para 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxona CR 10 mg significó que las proporciones de C_{max} comparado de la tableta de combinación fija con el producto de la referencia fueron inferiores, en el rango de 85,8% a 88,4%. Sin embargo, estas proporciones de C_{max} aun estaban asociadas con intervalos de confianza de 90% que estaban entre 80 - 125%.

- $t_{\max}$

Los valores de mediana de $t_{\max}$ para las tabletas de combinación fija estaban en el rango de 3h (1 x OXN 40/20) a 4h (2 x OXN 20/10). La diferencia entre estos dos tratamientos, a pesar de ser aparentemente pequeña, fue estadísticamente importante. La mediana de $t_{\max}$ para 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxona CR 10 mg fue de 2,5 h, y hubo una diferencia estadísticamente importante entre este tratamiento de referencia y 2 x OXN 20/10.

b) Resultados de Naloxona-3-glucuronido

- AUCt

Los valores de AUCt obtenidos para naloxona-3-glucuronido fueron bien consistentes entre los tratamientos. Cada tratamiento tuvo un valor medio de AUCt entre 520 ng.h/mL (1 x OXN 40/20) y 540 ng.h/mL (4 x OXN 10/5).

En términos de AUCt, cada una de las tabletas de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de naloxona-3-glucuronido al tratamiento de referencia, y mutuamente. Todos los cálculos de biodisponibilidad relativa tenían intervalos de confianza de 90% que estaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- $t_{1/2Z}$

Los valores de $t_{1/2Z}$ obtenidos para naloxona-3-glucuronido fueron consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos tuvo un valor medio de $t_{1/2Z}$ entre 7,66 h (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxona CR 10 mg) y 8,48 h (4 x

OXN 10/5). No hubo diferencias estadísticas entre los valores $t_{1/2Z}$ para los tratamientos para ninguna de las comparaciones que se realizaron.

- AUCINF

Los valores de AUCINF obtenidos para naloxona-3-glucuronido fueron bien consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos tuvo un valor medio de AUCINF comprendido entre 521 ng.h/mL (2 x OXN 20/10) y 563 ng.h/mL (4 x OXN 10/5).

En términos de AUCINF, cada una de las tabletas de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de naloxona-3-glucuronido al tratamiento de referencia, y mutuamente. Todos los cálculos de biodisponibilidad tuvieron intervalos de confianza de 90% que estaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125%, para la bioequivalencia.

- C_{max}

Los valores de C_{max} obtenidos para naloxona-3-glucuronido fueron consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos tuvo un valor medio de C_{max} en el rango de 61,95 ng.mL (1 x OXN 40/20) a 63,62 ng.mL (2 x OXN 20/10).

Cada una de las tabletas de combinación fija proporcionó una C_{max} equivalente de naloxona-3-glucuronido al tratamiento de referencia, y mutuamente. Todos los cálculos de la razón de C_{max} tuvieron intervalos de confianza de 90% que estaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- $t_{\max}$

Los valores de mediana de $t_{\max}$ para todos los tratamientos estuvieron en el rango de 0,5 h (2 x OXN 20/10) a 1 h (4 x OXN 10/5, 1 x OXN 40/20 y 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxona CR 10 mg). No hubo diferencias importantes entre los valores de mediana de $t_{\max}$ para cualquiera de los tratamientos.

- AUCt de la razón Naloxona-3-glucuronido:naloxona

Las razones de AUCt media de naloxona-3-glucuronido:naloxona estuvieron en el rango de 852,25 (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxona CR 10 mg) a 933,46 (4 x OXN 10/5).

- Razones de AUCINF de Naloxona-3-glucuronido:naloxona

La falta de estimaciones de AUCINF para naloxona significó que las razones de AUCINF media de naloxona-3-glucuronido:naloxona solo se pudieron calcular para tabletas 2 x OXN 20/10. Estas proporcionaron una razón de AUCINF media naloxona-3-glucuronido:naloxona de 414,56, en base a los datos de 5 individuos.

c) Resultados de Naloxona

Las concentraciones de Naloxona fueron bajas, tal como se anticipó; por lo cual estos resultados no sirvieron de base para una evaluación farmacocinética completa.

- AUCt

Los valores de AUCt obtenidos para naloxona fueron consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos tuvo un valor medio de AUCt entre 0,84 ng.h/mL (2 x OXN 20/10) y 0,97 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxona CR 10 mg).

En términos de AUCt, cada una de las tabletas de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de naloxona al tratamiento de referencia, y mutuamente. El total de los cálculos de biodisponibilidad tuvieron intervalos de confianza de 90% que estaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- $t_{1/2Z}$

No fue posible calcular los valores $t_{1/2Z}$ para naloxona, para el total de los individuos con confianza, debido a que las concentraciones plasmáticas en la parte terminal del perfil no siempre se aproximó a una línea recta al graficarlo en una escala semi-logarítmica. Los valores medios se basaron en número de individuos en el rango de 4 a 9.

Los valores medios de $t_{1/2Z}$ obtenidos para naloxona estaban en el rango comprendido entre 9,89 h (4 x OXN 10/5) a 13,83 h (1 x OXN 40/20). Hubo un amplio rango de valores de $t_{1/2Z}$ que contribuyen a las medias, sin embargo, no hubo diferencias estadísticas entre los valores $t_{1/2Z}$ para los tratamientos para ninguna de las comparaciones que se realizaron.

- AUCINF

Los valores AUCINF se calcularon para aquellos individuos con un valor $t_{1/2Z}$ estimable. Algunos de los valores AUCINF no fueron informables debido a que la porción extrapolada de AUC dio cuenta de más del 20% del valor de AUCINF. Un valor medio de AUCINF, de 1,64 ng.h/mL, fue informable solo para tabletas 2 x OXN 20/10. Ninguno de los otros tratamientos tuvo datos suficientes para informar un valor medio de AUCINF. No hubo datos suficientes para hacer comparaciones entre los tratamientos.

- C_{max}

Cada uno de los tratamientos tuvo un valor medio de C_{max} entre 0,07 ng/mL (4 x OXN 10/5) y 0,08 ng/mL (2 x OXN 20/10, 1 x OXN 40/20 y 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxona CR 10 mg).

Cada una de las tabletas de combinación fija proporcionó una C_{max} de naloxona equivalente una con otra. Todas las razones de C_{max} que comparan las tabletas de combinación fija tuvieron intervalos de confianza de 90% que estaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

Cuando las tabletas de combinación fija se compararon con el producto de la referencia, las tabletas 2 x OXN 20/10 versus 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxona CR 10 mg tuvieron un intervalo de confianza de 90% que estaba por sobre el límite de aceptabilidad de 80 - 125% para bioequivalencia. El resto de

las tabletas de combinación fija proporcionó una $C_{\max}$ de naloxona equivalente al producto de la referencia.

- $t_{\max}$

Los valores de mediana de $t_{\max}$ para los tratamientos estuvieron en el rango de 1 h (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxona CR 10 mg) a 5 h (2 x OXN 20/10). Hubo un amplio rango de valores de $t_{\max}$ para cada uno de los tratamientos. No hubo diferencias importantes entre los valores de mediana de $t_{\max}$ valores para cualquiera de los tratamientos.

7. Discusión y Conclusiones de la Farmacología Clínica

La baja biodisponibilidad oral previene la evaluación farmacocinética completa de naloxona. Esto se confirmó en la medida que las bajas concentraciones plasmáticas significaron que no era posible estimar los valores AUCINF para naloxona para la mayor parte de los individuos. En el plasma estaba presente Naloxona-3-glucuronido en concentraciones mucho mayores, y para la mayoría de los individuos se obtuvieron las estimaciones de AUCINF para naloxona-3-glucuronido. Las conclusiones para el componente naloxona de las tabletas de combinación fija se basaron en los parámetros de naloxona-3-glucuronido.

a) Oxycodona

Las curvas de concentración media plasmática de oxycodona -tiempo para las tabletas de 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x

142

naloxona CR 10 mg y las de las tabletas de combinación fija eran casi superponibles.

Se realizó una evaluación de bioequivalencia para la oxicodona. Cada una de las comparaciones de bioequivalencia tuvo intervalos de confianza de 90% que estaban dentro de los límites de aceptabilidad para la bioequivalencia para las razones F_{relt} , F_{relINF} y C_{max} . Los resultados de oxicodona indican que cada una de las concentraciones de las tabletas de combinación fija eran bioequivalentes, una con otra e incluso para Oxygesic administrado junto con naloxona CR tableta. No hubo diferencias estadísticas entre ninguno de los valores de t_{max} o $t_{1/2Z}$ para cualquiera de los tratamientos, confirmando además la similaridad de los productos.

Las concentraciones plasmáticas de oxicodona alcanzadas después de la administración del producto de la referencia fueron similares a las concentraciones oxicodona ajustadas de dosis observadas después de la administración de OxyContin en un estudio previo. Los valores medios de C_{max} para las tabletas de combinación fija fueron levemente menores, pero cuando estos se compararon con el producto de la referencia, las razones de C_{max} tuvieron intervalos de confianza que estaban dentro de los límites de aceptabilidad para la bioequivalencia.

b) Naloxona

Las concentraciones medias plasmáticas de naloxona fueron bajas, inferiores a 0,1 ng/mL, y parecían ser bifásicas, existiendo un segundo pico entre las 8 a 16 horas.

A pesar que la mayoría de los individuos tenía concentraciones plasmáticas de naloxona cuantificables, las concentraciones plasmáticas de naloxona individuales de los individuos fueron menores y altamente variables. Las concentraciones plasmáticas de naloxona máximas observadas fueron de 0,07 a 0,08 ng/mL.

Se revisaron los perfiles farmacocinéticos de estudios previos de naloxona. En promedio, los valores medios de C_{max} de estos estudios, con dosis ajustada a una dosis única de 1 mg, estuvieron en el rango entre 4 y 15 pg/mL confirmando que las bajas concentraciones plasmáticas de naloxona observadas aquí eran consistentes con aquellos niveles medidos en estudios previos.

Se realizó una evaluación de bioequivalencia para naloxona. La variabilidad de las concentraciones plasmáticas de naloxona no permitió una estimación de AUCINF, o por ende los valores F_{relINF} . La estimación de la biodisponibilidad se basó en los valores F_{relT} . Cada una de las comparaciones de la biodisponibilidad tuvo intervalos de confianza de 90% que estaban dentro de los límites de aceptabilidad para la bioequivalencia. Los valores medios de C_{max} para naloxona eran comparables, y cinco de las seis comparaciones de biodisponibilidad tuvo intervalos de confianza de 90% que cumplieron el criterio para la bioequivalencia.

Los valores de t_{max} y $t_{1/2Z}$ para los tratamientos fueron variables, sin embargo no hubo diferencias importantes entre ninguno de los tratamientos para estos dos parámetros.

Como se esperaba, los niveles de naloxona-3-glucuronido observados en el plasma después de la administración de las tabletas de combinación fija y Oxygesic más naloxona, fueron mucho mayores que los niveles que se alcanzaron de naloxona, resultando en razones de AUCt de naloxona-3-glucuronido:naloxona de alrededor de 900. También se midió 6 β -naloxol en cantidades mayores que naloxona, resultando en razones de AUCt de 6 β -naloxol:naloxona de alrededor de 22. Estas razones de AUCt de metabolitos:parental fueron consistentes a través de las tabletas de combinación fija y el tratamiento de referencia.

c) Naloxona-3-glucuronido

Los niveles medios de naloxona-3-glucuronido en plasma fueron mayores que los de naloxona, y fue posible hacer una evaluación de la biodisponibilidad en base a los valores FrelINF.

Se hizo una evaluación de bioequivalencia para naloxona-3-glucuronido. Cada una de las comparaciones de bioequivalencia tuvo intervalos de confianza de 90% que estaban dentro de los límites de aceptabilidad para la bioequivalencia para la razón Frelt, FrelINF y C_{max}. Los resultados de naloxona-3-glucuronido indican que cada una de las concentraciones de las tabletas de combinación fija eran bioequivalentes una con otra, y con Oxygesic más naloxona. No hubo diferencias estadísticas entre ninguno de los valores de t_{max} o t_{1/2Z} para cualquiera de los tratamientos, confirmando además la similaridad de los productos.

Tales formulaciones fueron posteriormente probadas en estudios clínicos y en estudios de farmacovigilancia versus una formulación de clorhidrato de oxicodona de liberación controlada, Oxygesic® para la eficacia de analgésico. Estos ensayos clínicos y estudios de farmacovigilancia que involucran a más de 1000 pacientes han demostrado que para el tratamiento con la combinación de oxicodona/naloxona, se reducen los típicos efectos secundarios inducidos por opioides tales como desórdenes urinarios incluyendo retención urinaria, hasta llegar a una inusual frecuencia. Esto ilustra que la naloxona es capaz de tratar la retención urinaria.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende al menos un antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la retención urinaria.

2. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque dicho antagonista opioide es seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalbufino y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 2, CARACTERIZADA porque dicho antagonista opioide es clorhidrato de naloxona.

4. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis es una forma de dosis de liberación inmediata.

5. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis es una forma de dosis de liberación controlada.

6. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 5, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis de liberación controlada comprende una matriz de liberación controlada.

147

7. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 5, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis de liberación controlada comprende un recubrimiento de liberación controlada.

8. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y donde dicha forma de dosis libera naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma cuando se mide de acuerdo al método de prueba de paletas de agitación de Farmacopea Europea, a una tasa de:

10-30% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 15 min,

30-50% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 1 h,

45-65% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 2 h,

60-85% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 4 h,

70-95% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 7 h, y

80% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 10 h.

9. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADA porque dicha forma

148

de dosis comprende al menos un agente adicional farmacéuticamente activo.

10. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque dicho agente adicional farmacéuticamente activo es un opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 10, CARACTERIZADA porque es seleccionada del grupo que comprende oxicodona, morfina, hidromorfona, oximorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

12. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 11, CARACTERIZADA porque dicho agente adicional farmacéuticamente activo es clorhidrato de oxicodona.

13. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADA porque dicha dosis comprende clorhidrato de naloxona y clorhidrato de oxicodona como los únicos agentes farmacéuticamente activos, en una razón de 1:2 en peso.

14. Uso de al menos un antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para la preparación de un medicamento útil para tratar la retención urinaria.

15. Uso de acuerdo a la reivindicación 14, CARACTERIZADO porque dicho antagonista opioide es seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalbufino y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

16. Uso de acuerdo a la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque dicho antagonista opioide es clorhidrato de naloxona.

17. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, CARACTERIZADO porque dicha forma de dosis es una forma de dosis de liberación inmediata.

18. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, CARACTERIZADO porque dicha forma de dosis es una forma de dosis de liberación controlada.

19. Uso de acuerdo a la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque dicha forma de dosis de liberación controlada comprende una matriz de liberación controlada.

20. Uso de acuerdo a la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque dicha forma de dosis de liberación controlada comprende un recubrimiento de liberación controlada.

21. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, CARACTERIZADO porque dicha forma de dosis comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable

150

de la misma y donde dicha forma de dosis libera naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cuando se mide de acuerdo al método de prueba de paletas de agitación de Farmacopea Europea a una tasa de:

10-30% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 15 min,

30-50% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 1 h,

45-65% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 2 h,

60-85% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 4 h,

70-95% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 7 h, y

80% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 10 h.

22. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, CARACTERIZADO porque dicha forma de dosis comprende al menos un agente adicional farmacéuticamente activo.

23. Uso de acuerdo a la reivindicación 22, CARACTERIZADO porque dicho agente adicional farmacéuticamente activo es un opioide.

151

24. Uso de acuerdo a la reivindicación 23, CARACTERIZADO porque dicho agente farmacéuticamente activo es seleccionado del grupo que comprende oxicodona, morfina, hidromorfona, oximorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25. Uso de acuerdo a la reivindicación 24, CARACTERIZADO porque dicho agente adicional farmacéuticamente activo es clorhidrato de oxicodona.

26. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 25, CARACTERIZADO porque dicha dosis comprende clorhidrato de naloxona y clorhidrato de oxicodona como el único agente farmacéuticamente activo, en una razón de 1:2 en peso.

27. Composición farmacéutica oral, CARACTERIZADA porque comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el tratamiento de dolor en pacientes que de otra forma tienen que discontinuar la terapia del dolor en base a opioides para el desarrollo de la retención urinaria donde dicha composición es una forma de dosis de liberación controlada.

28. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 27, CARACTERIZADA porque dicha composición comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona.

(52)

29. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 27 ó 28, CARACTERIZADA porque dicha composición comprende oxycodona y naloxona o sus sales de clorhidrato en una razón de 2:1 en peso.

30. Forma de dosis farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, CARACTERIZADA porque comprende oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de 5 a 160 mg por dosis unitaria y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de 2,5 a 80 mg por dosis unitaria.

31. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis es una forma de dosis de liberación inmediata.

32. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis es una forma de dosis de liberación controlada.

33. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 32, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis de liberación controlada comprende una matriz de liberación controlada.

34. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 32, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis de

liberación controlada comprende un recubrimiento de liberación controlada.

35. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis comprende oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donde dicha forma de dosis libera oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma cuando se mide de acuerdo al método de prueba de paletas de agitación de Farmacopea Europea a una tasa de:

10-30% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a 15 min,

30-50% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a 1 h,

45-65% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a 2 h,

60-85% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a 4 h,

70-95% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a 7 h, y

80% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a 10 h, y

10-30% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 15 min,

154

30-50% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma
a 1 h,

45-65% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma
a 2 h,

60-85% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma
a 4 h,

70-95% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma
a 7 h, y

80% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a
10 h.

36. Uso de al menos oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, CARACTERIZADO porque sirve para la fabricación de una composición farmacéutica oral para el tratamiento de dolor en pacientes que de otra forma tienen que discontinuar la terapia del dolor en base a opioides para el desarrollo de la retención urinaria donde dicha composición es una forma de dosis de liberación controlada.

37. Uso de acuerdo a la reivindicación 35, CARACTERIZADO porque dicha composición comprende clorhidrato de oxycodona y clorhidrato de naloxona.

38. Uso de acuerdo a la reivindicación 37, CARACTERIZADO porque dicha composición comprende clorhidrato de oxycodona y clorhidrato de naloxona en una razón 2:1 en peso.

155

39. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, CARACTERIZADO porque comprende oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de 5 a 160 mg por dosis unitaria y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de 2,5 a 80 mg por dosis unitaria.

40. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39, CARACTERIZADO porque dicha forma de dosis es una forma de dosis de liberación inmediata.

41. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39, CARACTERIZADO porque dicha forma de dosis es una forma de dosis de liberación controlada.

42. Uso de acuerdo a la reivindicación 41, CARACTERIZADO porque dicha forma de dosis de liberación controlada comprende una matriz de liberación controlada.

43. Uso de acuerdo a la reivindicación 41, CARACTERIZADO porque dicha forma de dosis de liberación controlada comprende un recubrimiento de liberación controlada.

44. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43, CARACTERIZADO porque dicha forma de dosis comprende oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donde dicha forma de dosis libera oxycodona o una

56

sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma cuando se mide de acuerdo al método de prueba de paletas de agitación de Farmacopea Europea a una tasa de:

10-30% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a 15 min,

30-50% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a 1 h,

45-65% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a 2 h,

60-85% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a 4 h,

70-95% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a 7 h, y

80% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a 10 h, y

10-30% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 15 min,

30-50% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 1 h,

45-65% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 2 h,

60-85% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 4 h,

70-95% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 7 h, y

157

80% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a
10 h.

RESUMEN

La invención se refiere al uso de antagonistas opioides para el tratamiento de la retención urinaria.

159

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/058630

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/00 A61K31/485 A61P13/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 695 700 A (EURO CELTIQUE SA [LU]) 30 August 2006 (2006-08-30) paragraphs [0179], [0180]; tables 7-9	1-13, 27-35
X	ROSOW C E ET AL: "Reversal of opioid-induced bladder dysfunction by intravenous naloxone and methylnaltrexone" CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US, vol. 82, no. 1, 1 July 2007 (2007-07-01), pages 48-53, XP009123214 ISSN: 0009-9236	1-4, 14-17
Y	table 2 ----- -/--	1-44

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- '&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2009

Date of mailing of the international search report

09/10/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818, Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, Florian

60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/058630

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SANDNER F: "Hoffnung für Schmerzpatienten: Fixkombination aus Naloxon und Oxycodon bietet Analgesie und Obstipationsschutz auch im Schlaf = Hope for patients with chronic pain: Naloxone and oxycodone fixed combination offers analgesia and prevention of constipation also in sleep" JOURNAL FÜR PHARMAKOLOGIE UND THERAPIE = JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND THERAPY, PIA : PERFUSION, DE, vol. 16, no. 6, 1 June 2007 (2007-06-01), pages 179-180, XP009123174 ISSN: 1432-4334 the whole document	1-44

161

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/058630

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1695700	A	30-08-2006	AU 2006217870 A1	31-08-2006
			AU 2009201019 A1	02-04-2009
			CA 2599156 A1	31-08-2006
			CN 101128191 A	20-02-2008
			DE 202006020095 U1	08-11-2007
			DK 200700248 U1	14-12-2007
			WO 2006089973 A2	31-08-2006
			FI 7750 U1	22-01-2008
			JP 2008531650 T	14-08-2008
			KR 20070107805 A	07-11-2007
			US 2008145429 A1	19-06-2008

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/000	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) EURO-CELTIQUE S.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 08159802.1	(32) Fecha 07/07/2008	(33) País EP
		(72) Inventor(es) MICHAEL HOPP PETRA LEYENDECKER	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 07/02/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 14/01/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 07/07/2009		N° publicación: WO 2010/003963 A1
	No. de solicitud PCT/EP2009/058630		
(54) Titulo: USO DE ANTAGONISTAS OPIOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE RETENCIÓN URINARIA			

Reivindicación(es):

1. Composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende al menos un antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la retención urinaria.
2. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque dicho antagonista opioide es seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalbufino y sus sales farmacéuticamente aceptables.
3. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 2, CARACTERIZADA porque dicho antagonista opioide es clorhidrato de naloxona.
4. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis es una forma de dosis de liberación inmediata.
5. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis es una forma de dosis de liberación controlada.
6. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 5, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis de liberación controlada comprende una matriz de liberación controlada.
7. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 5, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis de liberación controlada comprende un recubrimiento de liberación controlada.
8. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y donde dicha forma de dosis libera naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma cuando se mide de acuerdo al método de prueba de paletas de agitación de Farmacopea Europea, a una tasa de:
10-30% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 15 min,

30-50% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 1 h,
45-65% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 2 h,
60-85% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 4 h,
70-95% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 7 h,
y
80% en peso de naloxona o de dicha sal de la misma a 10 h.

9. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosis comprende al menos un agente adicional farmacéuticamente activo.
10. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque dicho agente adicional farmacéuticamente activo es un opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 10, CARACTERIZADA porque es seleccionada del grupo que comprende oxicodona, morfina, hidromorfona, oximorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.
12. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 11, CARACTERIZADA porque dicho agente adicional farmacéuticamente activo es clorhidrato de oxicodona.
13. Composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADA porque dicha dosis comprende clorhidrato de naloxona y clorhidrato de oxicodona como los únicos agentes farmacéuticamente activos, en una razón de 1:2 en peso.
14. Uso de al menos un antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para la preparación de un medicamento útil para tratar la retención urinaria.
15. Uso de acuerdo a la reivindicación 14, CARACTERIZADO porque dicho antagonista opioide es seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalbufino y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

163

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 004474

Bogotá D.C., 17 de 2011 - 16:59:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745283	17/01/2011	49.592.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	401.000.00	401.000.00
				\$401.000.00

SON: **CUATROCIENTOS UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013465- -00000-0000

Fecha: 2011-02-07 11:00:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

COLO: 13413-841-004-8.

164

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 004475

Bogotá D.C., 17 de 2011 - 16:59:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745283	17/01/2011	49.592.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	401.000.00	401.000.00
				\$401.000.00

SON: **CUATROCIENTOS UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013465-00000-0000

Fecha: 2011-02-07 11:00:48
Tra. 11 PATENTEIYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Eva: 378 FASENACIONALI
Folios: 166

000; 13418 -841-004-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

165

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 004497

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., 17 de 2011 - 16:59:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745283	17/01/2011	49.592.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				<u>\$571.000.00</u>

=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013465- -00000-0000

Fecha: 2011-02-07 11:00:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

COLO: 13413-841-004-8.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 17 de 2011 - 16:59:39

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

166



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 009298

Bogotá D.C., Febrero 01 de 2011 - 17:53:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745434	01/02/2011	29.717.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013465- 00000-0000

Fecha: 2011-02-07 11:00:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

CÓDIGO: 13416-841-004-8.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 1 de 2011 - 17:53:53



No. 11-013465-00000-0000

Fecha: 2011-02-07 11:00:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
EURO-CELTIQUE S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	11 013465
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/058630
	Fecha inicio fase nacional	07/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

05481

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

Anexo al presente requerimiento se sugieren los lineamientos principales para la presentación adecuada del resumen.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.



Continuación radicado No: 11 013465



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 MAR 2011
adpa11