

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-133740-00010-0000
Fecha: 2014-01-16 16:21:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 55

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 523

Referencia : Expediente **No. 11.133.740**
Asunto : Solicitud de patente para: **"Composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprende oxicodona y naloxona"**.
Solicitante : **EURO-CELTIQUE S.A.**
Fecha de solicitud: 10 de octubre de 2011.

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio **No. 16675** notificado por fijación en lista del 10 de septiembre de 2013. Mediante memorial del 03 de diciembre de 2013 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial.

2. Mediante oficio **No. 16675** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3. De la solicitud de patente:

Su Despacho concluye que el pliego reivindicatorio de la presente invención no cumple con los requisitos de claridad y concisión del artículo 30 de la Decisión 486 y señala lo siguiente:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604-4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

- “Las reivindicaciones 1 a 8 y 21 a 25 no son claras toda vez que no definen todos los elementos de la composición ni la proporción de los mismos sino que se limita a establecer el rango de los principios activos”.
- “Las reivindicaciones 9 a 13 y 17 a 20 no son claras toda vez que caracterizan la formulación en términos de un resultado a alcanzar. Al respecto se recuerda a la solicitante que la formulación debe caracterizarse en términos de los ingredientes, excipientes y proporciones de los mismos que permiten modificar la velocidad y tiempo de liberación de los agentes activos porque de lo contrario la reivindicación incluye todas las alternativas presentes o futuras que permitan alcanzar el resultado mencionado”.
- “Las reivindicaciones 15 a 16 no son claras toda vez que no definen los excipientes de la composición ni la proporción de los mismos sino que se limita a establecer una categoría funcional de los mismos. Se sugiere a la solicitante caracterizar la formulación en términos de los ingredientes, excipientes y proporciones de los mismos”.
- Adicionalmente, el Examinador señala que el objeto de las reivindicaciones 26, 30 y 31 se encuentra exceptuado de patentabilidad y las reivindicaciones 27 a 29 no son patentables por referirse a usos.

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

Con el fin de atender las anteriores observaciones y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto quedan superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

- Se ha revisado la redacción del pliego reivindicatorio, con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y el alcance de la misma.
- En particular, la reivindicación 1 ha sido limitada especificando que la composición objeto de protección comprende al menos un disgregante seleccionado del grupo que consiste de una combinación de 85% de monohidrato de lactosa secada por aspersión y 15% de almidón de maíz, croscarmelosa, glicolato sódico de almidón, crospovidona, ácido algínico e hidroxipropil celulosa de baja sustitución. Lo anterior, de conformidad con las enseñanzas de la descripción de la presente solicitud, tal como fue originalmente presentada.

Además, se pone de presente que para una persona versada en la materia es claro la selección de las proporciones apropiadas de los componentes requeridos para la composición reivindicada y en consecuencia, la especificación de

proporciones específicas correspondería a una limitación indebida del alcance de la reivindicación. A este respecto, se dirige la atención del Examinador a la tabla 1 de la descripción, a partir de la cual se observa que diferentes cantidades de combinaciones de lactosa monohidratada y almidón de maíz son requeridas, de forma dependiente de las cantidades de agentes activos presentes.

- Asimismo, en la reivindicación 15 (nueva reivindicación 10) se especifica que la composición comprende al menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste de lactosa, almidón, celulosa microcristalina, manitol, maltitol, una combinación de 85% de monohidrato de lactosa secada por aspersión y 15% de almidón de maíz, sacarosa, sales de calcio y combinaciones de las mismas. Lo anterior, de conformidad con las enseñanzas de la descripción de la presente solicitud, tal como fue originalmente presentada.
- Las reivindicaciones 9 a 13 y 16 a 31, no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio. De modo que, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Así entonces, con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio es claro que el nuevo pliego reivindicatorio define de forma clara y precisa el alcance de la invención y por lo tanto, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas.

De otro lado, luego de revisar la traducción de la presente solicitud, se presenta un nuevo pliego descriptivo en el cual se ha remplazado la expresión "disolvente" por "diluyente", toda vez que el término usado en la solicitud en inglés es "diluent".

4. Novedad

Su Despacho concluye que los documentos US3773955 (D1) y EP0352361 (D2) afectan la novedad de las reivindicaciones 1-8, 14-16 y 22-25 de la presente solicitud de patente. Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 16 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

"Artículo 16: Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica".

"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de la prioridad reconocida".

La novedad de una invención se evalúa a través de la comparación uno a uno de sus características esenciales. De este modo, una invención puede ser objetada por novedad cuando sus características esenciales son exactamente iguales a las de un antecedente que represente el estado de la técnica conocido al momento de presentar la solicitud. Por lo tanto, en caso que llegue a existir al menos una diferencia en dicha comparación, se afirma que la invención SI cumple con el requisito de novedad.

Con base en lo anterior, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta la novedad, teniendo en cuenta la siguiente información:

El documento D1 se refiere a la prevención del abuso parenteral de una forma de dosificación oral analgésica (ver columna 2, líneas 31 a 33) y dicho documento no revela enseñanza o sugerencia alguna en relación con la mejora de los efectos inducidos opioides agonistas. De acuerdo con D1, el abuso parental se previene con la adición de una dosis oral inactiva de naloxona, la cual, después de la administración parental es suficiente para anular los efectos de los agonistas opioides (ver resumen). D1 divulga partes en peso específicas de naloxona al analgésico opioide; ver columna 5, línea 50 a columna 6, línea 13. Una proporción de 2 a 20 partes de oxicodona por 1 parte de naloxona es enseñada en dicho documento (ver columna 5, líneas 54 a 65).

No obstante, D1 no enseña ni sugiere incluir un disgregante en la composición, tal como SI lo hace la reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud y por lo tanto, es claro que D1 no anticipa como un todo las características técnicas esenciales de la composición objeto de protección y por lo tanto, la objeción formulada por novedad se debe tener por superada.

Con respecto al documento D2, se pone de presente que dicho documento se refiere al tratamiento de pacientes con dolor crónico y particularmente con la mejora de los efectos laterales inducidos por la administración crónica de opioides (ver página 2, líneas 6 a 8). Para este fin, D2 enseña incluir los antagonistas opioides en la terapia, en donde dicho antagonista es sistemáticamente bio-disponible cuando es administrado por vía parenteral pero sustancialmente no bio-disponible cuando es administrado oralmente. La tabla 2 en la página 5 de D2 se refiere a una proporción de oxicodona a naloxona de 5:3, y la reivindicación 2 de D2 especifica el intervalo de 1.5 a 100 mg de analgésico y 1 a 18 mg de antagonistas opioides por unidad de dosificación, lo cual resulta en un rango amplio de

0.08:1 a 100:1 (oxicodona a naloxona; oxicodona a un límite inferior de naloxona: 1.5:1 a 100:1; oxicodona a un límite superior de naloxona: 0.08:1 a 5.56:1).

De tal manera que, D2 no enseña una proporción de oxicodona a naloxona de 2:1 tal como SI lo hace la presente solicitud de patente y por lo tanto, es claro que dicho documento D2 no anticipa como un todo las características técnicas esenciales de la composición de la presente solicitud y por lo tanto, es claro que la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Adicionalmente, mi representada desea poner de presente que las composiciones acá reivindicadas pueden ser usadas por pacientes que sufren de dolor y/o para tratar el dolor irruptivo en pacientes, mientras que concomitantemente se evitan efectos laterales indeseados (tales como constipación o retención urinaria (ver página 2 y 24 de la solicitud internacional). En contraste, el documento D1 se refiere a la prevención del abuso parenteral y D2 a la mejora de los efectos laterales inducidos por opioides en pacientes con dolor crónico.

De modo que, D1 se refiere a un objetivo completamente diferente de aquel de las composiciones acá reivindicadas, mientras que D2, si bien al igual que la presente solicitud se refiere al área del tratamiento del dolor, no se dirige a la mejora de los efectos laterales en pacientes que sufren de dolor irruptivo o que están siendo tratados con analgésicos opioides. A diferencia de otros medicamentos para tratar el dolor crónico, que son administrados en una base regular y seguida, los medicamentos para tratar a pacientes con dolor irruptivo o pacientes que sufren de dolor se proporcionan en una base más esporádica y ad hoc.

Así entonces, es claro que la materia de invención revelada en la presente solicitud de patente se debe tener como novedosa e inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1-D2 citados toda vez que los mismos no anticipan las composiciones acá reivindicadas y no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales de la presente invención y por lo tanto, una persona versada en la materia no se vería motivada a solucionar el problema técnico acá planteado de la forma en que lo hace la presente solicitud de patente.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 16675, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto

el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones.
- Nuevo pliego descriptivo.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-13416-0841-005-5

mem MGM\MGM\ID-258395\WPC13416

No. M-2014-258395\MGM

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, adecuadas para tratar a pacientes que sufren de dolor.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La importancia de tratar de manera adecuada a pacientes que sufren de dolor se fue reconociendo cada vez más durante la década pasada.

Para el tratamiento de dolor crónico moderado a intenso e incluso severo, tal como ocurre en pacientes con cáncer, se han vuelto cada vez más populares los analgésicos opioides a lo largo de las décadas pasadas. Entre los factores que contribuyen a este desarrollo se encuentra la introducción de preparaciones de opioides de liberación controlada, tal como morfina, hidromorfona y oxicodona, las cuales pueden ser ingeridas por un paciente, con una frecuencia reducida, en comparación con las preparaciones de liberación inmediata que anteriormente se encontraban disponibles para estos agentes.

Las preparaciones de liberación controlada del opioide oxicodona, tal como el producto tabletas de Oxygesic®, que comprende clorhidrato de oxicodona como agente activo, y tabletas de Targin®, que comprende una combinación de clorhidrato de oxicodona, y el antagonista opioide clorhidrato de naloxona han sido exitosos tanto desde una perspectiva comercial, así como en términos de aceptación por parte de los pacientes y los profesionales médicos.

Sin embargo, aún existen situaciones en las cuales las preparaciones de liberación controlada de opioides pueden no ser necesariamente medicamentos de primera elección cuando se trata a pacientes que sufren de dolor.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención es proveer composiciones farmacéuticas adecuadas para el tratamiento del dolor y, en particular, para el tratamiento del dolor crónico moderado a intenso e incluso severo, que se puede utilizar para tratar a pacientes que sufren de dolor y/o tratar el dolor intercurrente en pacientes que sufren de dolor, mientras que evita de manera simultánea los efectos secundarios indeseados, a medida que ellos puedan ocurrir durante la terapia estándar del dolor.

Estos y otros objetivos se volverán aparentes a partir de la siguiente descripción, siendo cubiertos por la materia de las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes que aquí se declaran se refieren a algunas de las modalidades preferidas de la presente invención.

La presente invención, en una modalidad, se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una proporción de alrededor de 2:1 en peso (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma: naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma).

Por lo general, las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la presente invención pueden comprender otros agentes farmacéuticamente activos, además de la oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Sin embargo, puede ser una modalidad preferida de la presente invención que la

oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y la naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sean los únicos agentes farmacéuticamente activos de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención.

En general, las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la presente invención pueden comprender oxicodona en la forma de su base libre o una sal de la misma y la naloxona en la forma de su base libre o una sal de la misma. Sin embargo, puede preferirse que las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la invención comprendan oxicodona en la forma de clorhidrato de oxicodona y naloxona en la forma de clorhidrato de naloxona. Incluso puede ser una modalidad más preferida que el clorhidrato de oxicodona y el clorhidrato de naloxona formen los únicos agentes farmacéuticamente activos de la composición farmacéutica.

En un primer aspecto, las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la invención comprenden una cantidad de oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 1 mg hasta alrededor de 160 mg de clorhidrato de oxicodona, y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente, de alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 80 mg de clorhidrato de naloxona. En una de las modalidades preferidas, las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la invención pueden comprender una cantidad de oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 2,5 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de naloxona. Estas composiciones farmacéuticas están compuestas de agentes farmacéuticamente activos, en una proporción en peso de alrededor de 2:1.

Una modalidad de este primer aspecto, se puede referir a composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata que comprenden clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona como el único agente farmacéuticamente activo, en una proporción de alrededor de 2:1 (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona) estando presente el clorhidrato de oxicodona en una cantidad de alrededor de 2,5 mg hasta alrededor de 40 mg de clorhidrato de oxicodona y estando presente el clorhidrato de naloxona en una cantidad de alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de naloxona.

Una modalidad incluso más preferida de este primer aspecto se puede relacionar con composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata que comprenden clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona como el único agente farmacéuticamente activo en una proporción de alrededor de 2:1 (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona) estando presente el clorhidrato de oxicodona en una cantidad de alrededor de 2,5 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxicodona y estando presente el clorhidrato de naloxona en una cantidad de alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de naloxona.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata, que comprenden oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una proporción de alrededor de 2:1 en peso (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) y donde la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método de ensayo de paleta Ph. Eur., a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y

utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 75\%$ de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y $\geq 75\%$ de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en peso a los 45 minutos.

Una modalidad preferida de este segundo aspecto se puede relacionar con las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata comprenden oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una proporción de alrededor de 2:1 en peso (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma respecto de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) donde la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método de ensayo de paleta Ph. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 80\%$ de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y $\geq 80\%$ de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 15 minutos.

Una modalidad más preferida de este segundo aspecto puede relacionarse con composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata las cuales comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en una proporción de alrededor de 2:1 en peso (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo respecto de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo), donde la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método Ph. Eur. Paddle a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 90\%$ de la oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en peso y $\geq 90\%$ de la naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en peso a los 15 minutos.

Una modalidad incluso más preferida de este segundo aspecto se puede relacionar con composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata las cuales comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en una proporción de alrededor de 2:1 en peso (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo respecto de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo), donde la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método Ph. Eur. Paddle a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 95\%$ de la oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en peso y $\geq 95\%$ de la naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en peso a los 15 minutos.

En todas las modalidades del segundo aspecto, las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata pueden comprender una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 160 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 80 mg de clorhidrato de naloxona.

Las cantidades de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 80 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 40 mg de clorhidrato de naloxona, las cantidades de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 1 mg a 40 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de naloxona o cantidades de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una

cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de naloxona puede incluso ser más preferida.

En un tercer aspecto de la presente invención, una composición farmacéutica oral de liberación inmediata puede comprender oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, donde la composición está en forma sólida y donde la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método Ph. Eur. Paddle a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 75\%$ de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en peso y $\geq 75\%$ de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en peso a los 15 minutos.

Una modalidad preferida de este tercer aspecto se puede relacionar con composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata, donde la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método Ph. Eur. Paddle a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 80\%$ de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en peso y $\geq 80\%$ de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en peso a los 15 minutos.

Una modalidad más preferida de este tercer aspecto se puede relacionar con composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata, donde la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método Ph. Eur. Paddle a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 90\%$ de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en peso y $\geq 90\%$ de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en peso a los 15 minutos.

Una modalidad incluso más preferida de este tercer aspecto se puede relacionar con composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata, donde la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método Ph. Eur. Paddle a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 95\%$ de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en peso y $\geq 95\%$ de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en peso a los 15 minutos.

En todas las modalidades del tercer aspecto, las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata pueden comprender una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 160 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 80 mg de clorhidrato de naloxona.

Las cantidades de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 80 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 40 mg de clorhidrato de naloxona, las cantidades de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 40 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de naloxona o cantidades de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de naloxona pueden incluso ser más preferidas.

En todas las modalidades del tercer aspecto, la composición farmacéutica puede comprender un desintegrante y opcionalmente un aglomerante y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, se puede utilizar una combinación, por ejemplo, de almidón y lactosa como desintegrante. Al mismo tiempo la lactosa sola puede funcionar como un aglomerante. Una modalidad particularmente preferida se basa en el producto Starlac®, una combinación de 85% de lactosa y 15% de almidón, el cual puede funcionar tanto como un desintegrante y como un aglomerante. Diferentes tipos de desintegrantes, aglomerantes u otros tipos de excipientes farmacéuticamente aceptables se indican más adelante en esta descripción. El desintegrante puede estar contenido en la composición farmacéutica en una cantidad de alrededor de 40% hasta alrededor de 90%, preferentemente en una cantidad de alrededor de 50% hasta alrededor de 85% e incluso más preferentemente en una cantidad de alrededor de 60% hasta alrededor de 80% en peso basado en el peso de la composición. Estos números aplican de manera particular si se utiliza un excipiente que posee una función dual tanto como un desintegrante y un aglomerante tal como Starlac®.

En todas las modalidades del tercer aspecto, la composición farmacéutica puede comprender oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en una proporción de alrededor de 2:1 en peso (oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo respecto de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo).

En todas las modalidades del tercer aspecto de la invención, se puede proveer la composición farmacéutica en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos, multiparticulados y similares. Las tabletas pueden ser particularmente preferidas.

De las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de la invención, que comprenden una cantidad de oxycodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 2,5 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxycodona y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de naloxona en una proporción de alrededor de 2:1 en peso, pueden ser preferidas aquéllas que proporcionan una AUCt de oxycodona en el rango de alrededor de 15 ng.h/mL hasta alrededor de 500 ng.h/mL, preferentemente en el rango de alrededor de 20 ng.h/mL hasta alrededor de 400 ng.h/mL, muy preferentemente en el rango de alrededor de 25 ng.h/mL hasta alrededor de 300 ng.h/mL e incluso muy preferentemente en el rango de alrededor de 30 ng.h/mL hasta alrededor de 250 ng.h/mL cuando se administran en un estudio de dosis única en voluntarios humanos sanos. Tales composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata preferentemente pueden comprender las sales clorhidrato de oxycodona y de naloxona.

De las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de la invención que comprenden una cantidad de oxycodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 2,5 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxycodona y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de naloxona, en una proporción de alrededor de 2:1 en peso, pueden ser preferidas aquéllas que proporcionan una Cmax de oxycodona en el rango de alrededor de 1 ng/mL hasta alrededor de 300 ng/mL, preferentemente en el rango de alrededor de 2 ng/mL hasta alrededor de 200 ng/mL, muy preferentemente en el rango de alrededor de 3 ng/mL hasta alrededor de 100 ng/mL, incluso muy preferentemente en el rango de alrededor de 4 ng/mL hasta alrededor de 75 ng/mL, prefiriéndose el rango de alrededor de 6 ng/mL hasta alrededor de 50 ng/mL, cuando se administran en un estudio de dosis

única en voluntarios humanos sanos. Tales composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata, preferentemente, pueden comprender las sales clorhidrato de oxicodona y de naloxona.

Las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la invención pueden estar, pero sin estar limitadas a, la forma de una tableta, de una cápsula, ser multiparticulados, por ejemplo gránulos, esferoides o esferas, y líquidos por ejemplo una solución, suspensión o emulsión.

Las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la invención pueden comprender, al menos, un diluyente y, opcionalmente, un desintegrante como excipientes farmacéuticamente aceptables. Además pueden comprender otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como lubricantes, agentes de relleno, colorantes, saborizantes, reguladores de pH, plastificantes, agentes anti-pegajosidad, aglomerantes y similares. Las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la invención pueden también comprender al menos un desintegrante y opcionalmente un diluyente como excipientes farmacéuticamente aceptables. Además pueden comprender otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como lubricantes, aglomerantes, colorantes, saborizantes, reguladores de pH, plastificantes, agentes anti-pegajosidad, aglutinantes y similares. Se debe entender que es posible utilizar excipientes los cuales poseen una función dual tanto como un desintegrante como un diluyente tal como el producto Starlac®.

En una modalidad particularmente preferida de la presente invención, una composición farmacéutica oral de liberación inmediata comprende alrededor de 2,5 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxicodona y alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de naloxona, en una proporción de alrededor de 2:1 en peso (clorhidrato de oxicodona: clorhidrato de naloxona) donde la composición comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona como los únicos agentes farmacéuticamente activos, donde la composición está en la forma de una tableta, donde la formulación comprende al menos un diluyente y opcionalmente un desintegrante como excipientes farmacéuticamente aceptables y donde la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método de ensayo de paleta Ph. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 80\%$ de oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en peso y $\geq 80\%$ de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en peso, a los 45 minutos. En un aspecto adicional preferido de estas modalidades particularmente preferidas de la presente invención, una composición farmacéutica se puede liberar *in vitro*, cuando se mide utilizando el método de ensayo de paleta Ph. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 95\%$ de clorhidrato de oxicodona y $\geq 95\%$ de clorhidrato de naloxona en peso a los 15 minutos.

Otra aspecto de estas modalidades particularmente preferidas de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que proveen una AUCt de oxicodona en el rango de alrededor de 25 ng.h/mL hasta alrededor de 300 ng.h/mL y muy preferentemente en el rango de alrededor de 30 ng.h/mL hasta alrededor de 250 ng.h/mL, cuando se administran en un estudio de dosis única en voluntarios humanos sanos. Tales composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata preferentemente pueden comprender las sales clorhidrato de oxicodona y de naloxona.

Otro aspecto de estas modalidades particularmente preferidas de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que proveen una Cmax de oxicodona en el rango de alrededor de 4 ng/mL hasta alrededor de 75 ng/mL y muy preferentemente en el rango de alrededor de 6 ng/mL hasta alrededor de 50 ng/mL,

cuando se administran en un estudio de dosis única en voluntarios humanos sanos. Tales composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata preferentemente pueden comprender las sales clorhidrato de oxicodona y de naloxona. Son particularmente preferidas las composiciones farmacéuticas que proveen, además, los valores AUC del párrafo anterior.

Las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la invención se pueden utilizar para tratar a pacientes que sufren de dolor, en particular, aquéllos que sufren de dolor crónico moderado a intenso e incluso severo.

También se pueden utilizar las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la invención para tratar el dolor intercurrente en pacientes que sufren de dolor, en particular, en aquéllos que sufren de dolor crónico moderado a intenso e incluso severo.

También se pueden utilizar las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la invención para tratar dolor y en particular dolor crónico moderado a intenso e incluso severo en pacientes que sufren de dolor.

La presente invención también se refiere al uso de las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata, como se describen más arriba, y a la elaboración de un medicamento para tratar a pacientes que sufren de dolor, en particular, en aquéllos que sufren de dolor crónico moderado a intenso e incluso severo.

Además, la presente invención se refiere al uso de composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata, como se describió anteriormente, y a la elaboración de un medicamento para tratar el dolor intercurrente en pacientes que sufren de dolor, en particular, en aquéllos que sufren de dolor crónico moderado a intenso e incluso severo.

Además, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica oral de liberación inmediata, como se describió anteriormente, y a la elaboración de un medicamento para tratar el dolor en pacientes que sufren de dolor, en particular, en aquéllos que sufren de dolor crónico moderado a intenso e incluso severo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar a un paciente que sufre de dolor, en particular de dolor crónico moderado a dolor intenso e incluso dolor severo, administrando una composición farmacéutica oral de liberación inmediata, como se describió anteriormente.

Incluso en otro aspecto de la presente invención, ésta se refiere a un método para tratar el dolor intercurrente en un paciente que sufre de dolor, en particular de dolor crónico moderado a dolor intenso e incluso dolor severo, administrando una composición farmacéutica oral de liberación inmediata, como se describió anteriormente.

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método para tratar el dolor, en particular dolor crónico moderado a intenso e incluso severo, en pacientes que sufren de dolor, administrando una composición farmacéutica oral de liberación inmediata, como se describió anteriormente.

Además, la presente invención se refiere a un método para elaborar una composición farmacéutica oral de liberación inmediata, como se describió anteriormente.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Fig. 1 representa un flujograma de un proceso de fabricación de las composiciones farmacéuticas de la invención.

Fig. 2 representa el esquema de tratamiento del ensayo clínico que se describe en el Experimento 2.

- Fig. 3 representa la concentración plasmática media de oxycodona determinada para IR OXN 2.5/1.25, IR OXN 5/2.5, IR OXN 10/5 e IR OXN 20/10 en el Experimento 2 para 21 individuos.
- Fig. 4 representa la concentración plasmática media de naloxona determinada para IR OXN 2.5/1.25, IR OXN 5/2.5, IR OXN 10/5 e IR OXN 20/10 en el Experimento 2 para 21 individuos.
- Fig. 5 representa la concentración plasmática media de naloxona-3-glucuronido determinada para IR OXN 2.5/1.25, IR OXN 5/2.5, IR OXN 10/5 e IR OXN 20/10 en el Experimento 2 para 21 individuos.
- Fig. 6 representa el esquema de tratamiento del ensayo clínico descrito en el Experimento 3.
- Fig. 7 representa la concentración plasmática media de oxycodona determinada para IR OXN 20/10, IR Oxycodona 20 mg y PR Oxycodona 20/10 (Targin®) en el Experimento 3 para 21 individuos.
- Fig. 8 representa la concentración plasmática media de naloxona determinada por IR OXN 20/10, IR Oxycodona 20 mg y PR Oxycodona 20/10 (Targin®) en el Experimento 3 para 21 individuos.
- Fig. 9 representa la concentración plasmática media de naloxona-3-glucuronido determinada para IR OXN 20/10, IR Oxycodona 20 mg y PR Oxycodona 20/10 (Targin®) en el Experimento 3 para 21 individuos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención, tal como se describe a continuación de manera ilustrativa, puede ser fácilmente puesta en práctica en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, que no se encuentran específicamente declaradas en la presente descripción.

La presente invención se describirá con respecto de las modalidades particulares y en relación a ciertas figuras; sin embargo, la invención no está limitada a ellas, sino que solamente lo está a través de las reivindicaciones. Las figuras como se describen son sólo esquemáticas y no limitantes. Los términos que se indican en esta descripción se entienden, generalmente, en su sentido común, a menos que se indique de otra forma.

Cuando se utilice el término “que comprende” en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, se entiende que éste no excluye a otros elementos. Para los propósitos de la presente invención, el término “consiste de” es considerado como una modalidad preferida del término “compuesto por”. Si de ahora en adelante se define un grupo que comprende al menos un cierto número de modalidades, también se debe entender que declara a un grupo que preferentemente consiste sólo de estas modalidades.

Cuando se utiliza un artículo indefinido o definido al referirse a un sustantivo singular, por ejemplo “un”, “una” o “el/la”, éste incluye un plural de dicho sustantivo, a menos que de otra forma se establezca de manera específica. Los términos

“alrededor de” o “aproximadamente” en el contexto de la presente invención representan un intervalo de exactitud, que la persona experta en el arte entenderá que aún garantiza el efecto técnico de la característica en cuestión. El término, generalmente, se refiere a una desviación del valor numérico indicado de $\pm 10\%$, y preferentemente de $\pm 5\%$.

A continuación, se hace referencia a la oxicodona o la naloxona, esto también siempre incluye la referencia a una sal farmacéuticamente aceptable de la base libre de oxicodona o a una sal farmacéuticamente aceptable de la base libre de naloxona o a los derivados de los mismos, a menos que se indique de manera específica que el término “oxicodona” o “naloxona” sólo se debe referir a la base libre.

El término “liberación inmediata” se refiere a la tasa de liberación mediante la cual los ingredientes activos, es decir oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, son liberadas desde la composición farmacéutica. En línea con el entendimiento general, el término “liberación inmediata” se refiere a composiciones farmacéuticas que exhiben una liberación de la(s) sustancia(s) activa(s) que no se modifica de manera deliberada a través del diseño de una formulación especial y/o a través de métodos de fabricación.

El término “liberación inmediata” en particular se refiere a la propiedad que posee las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención de liberarse *in Vitro*, cuando se mide utilizando el método de ensayo de paleta Ph. Eur. a 100 rpm, en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 75\%$ de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y $\geq 75\%$ de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en peso, a los 45 minutos.

Las tasas o velocidades de liberación *in vitro* se determinan de acuerdo al método de paleta de la European Pharmacopeia (Ph. Eur.) como se describe en la 6ª edición Ph. Eur. 2.9.3. La velocidad de la paleta se fija a 100 rpm en un medio de disolución que simula fluido gástrico (USP (United States Pharmacopeia) sin pepsina). Las alícuotas del medio de disolución se retiran a los 15 minutos y a los 45 minutos y se analizan mediante HPLC utilizando una columna de fase reversa Merck LiChrospher 60 RP Select B mantenida a 60°C. La fase móvil consiste de cloruro de potasio:metanol 85:15 v/v; pH 2,0. La detección ultravioleta ocurre a 230 nm. Se cuantifican la oxicodona y la naloxona mediante un ensayo de estándar externo.

Si la forma farmacéutica de dosis oral de liberación inmediata comprende una cantidad de oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a una cantidad de alrededor de 5 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a una cantidad de hasta 2,5 mg de clorhidrato de naloxona, se realiza el ensayo de la paleta Ph. Eur. en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N.

Si la forma farmacéutica de dosis oral de liberación inmediata comprende una cantidad de oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a una cantidad de más de 5 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a una cantidad de más de 2,5 mg de clorhidrato de naloxona, se realiza el ensayo de la paleta Ph. Eur. en 900 ml de ácido clorhídrico 0,1 N.

El término “dosificación” y sus variaciones gramaticales como se mencionan aquí se refieren a los procesos mediante los cuales un profesional médico identifica una dosis adecuada para un opioide específico tal como el clorhidrato de oxicodona para un paciente que sufre de dolor y en particular de dolor crónico moderado a dolor intenso e incluso dolor severo. Como los pacientes que sufren de dolor, poseen diferentes requerimientos con respecto de la cantidad de analgésicos opioides a ser

dosificados debido a sus diferentes propiedades metabólicas, en general tienen diferentes necesidades en cuanto a la cantidad de los analgésicos opioides, generalmente primero un médico trata de escalar las dosis de una formulación de liberación inmediata de una formulación opioide para identificar la cantidad de dosis del opioide que será suficiente para el paciente a ser liberado de dolor o a poseer al menos una reducción importante de la intensidad del dolor, para proveer un control aceptable del dolor.

Cuando se identifica una cantidad de dosis como adecuada para controlar de manera permanente el dolor (crónico) que experimentan estos pacientes, en general se cambia al paciente a una formulación de liberación controlada con una cantidad de dosis correspondiente de modo que el medicamento se puede tomar en un régimen de horario a una frecuencia reducida, por ejemplo cada 12 horas o solo una vez al día. Tales pacientes, los cuales sin tratamiento para el dolor pudieran sufrir de sensación de dolor crónico en general se denominan como pacientes con dolor basal controlado.

En el contexto de la presente invención el término "dolor intercurrente" y sus variaciones gramaticales se refieren a un aumento transitorio en el dolor por sobre la línea basal o el dolor basal experimentado por los pacientes que están siendo tratados en un régimen horario de opioides.

El término "dolor basal" como se utiliza de aquí en adelante es por lo general el dolor que se informa por parte de un paciente como la intensidad promedio de dolor que experimenta por ejemplo por 12 o más horas estando el paciente en un régimen de opioide para tratar el dolor.

Las intensidades del dolor del dolor basal en general se determinarán utilizando métodos comunes tales como un ensayo de escala numérica análoga (NAS). La determinación de los ataques de dolor intercurrente y del dolor basal se han descrito por ejemplo en Portenoy et al. (1999) (*The Journal of Pain* 7(8):583-591) y Portenoy et al. (1999) (*Pain* 81:129-134). Las definiciones de dolor intercurrente y de dolor basal controlado tal como se entregan en estas publicaciones se incorporan aquí como referencia. Por lo cual, la denominación de dolor basal controlado en general requerirá que se cumplan dos criterios. Primero el paciente deberá responder la pregunta "Actualmente su dolor posee un componente que usted describiría como "constante" o "casi constante" o "que pudiera ser constante o casi constante" si no por el tratamiento que esta recibiendo" que debiera ser respondida de manera afirmativa. Segundo debiera solicitarse a dicho paciente a ser tratado con un régimen opioide que sea relativamente consistente con un buen control del dolor. La persona experta en el arte sabrá como determinar el dolor basal controlado en base a la información proporcionada por las dos referencias.

Luego se identificará el dolor intercurrente como un destello de dolor que es experimentado por el paciente por sobre el nivel de un dolor base controlado. La intensidad del dolor se puede evaluar por ejemplo utilizando una escala categórica de 5 puntos conteniendo los ítemes "ninguno", "leve", "moderado", "severo" e "intolerable". En general un paciente experimentará un ataque de dolor intercurrente si este ataque ha sido calificado por el paciente ya sea como severo o intolerable.

El término "bioequivalencia" y sus variaciones gramaticales como se menciona aquí se utilizan en su sentido común. En particular, se dice que una composición farmacéutica es bioequivalente como una composición farmacéutica de referencia si el intervalo de confianza de 90% del valor de la media para el área bajo la curva (AUC) (AUC_t o AUC_{inf}) de los niveles plasmáticos sanguíneos de la composición farmacéutica de ensayo se encuentra entre 80% a 125% del correspondiente valor de la media de la composición farmacéutica de referencia y si el intervalo de confianza de 90%

del valor de la media para la concentración máxima (C_{max}) de los niveles plasmáticos sanguíneos de la composición farmacéutica de ensayo se encuentran entre 80% a 125% del correspondiente valor de la media de la composición farmacéutica de referencia.

El valor C_{max} indica la máxima concentración plasmática de los agentes activos, es decir oxicodona y/o naloxona (o de sus sales tal como la sal clorhidrato).

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 oxicodona y naloxona (o de sus sales tal como la sal clorhidrato) absorbidos en la circulación sanguínea en total y por ende es una medición de la biodisponibilidad.

El valor AUCt es el valor para el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo de administración de la última concentración medible. Por lo general, los valores AUCt son calculados utilizando el método trapezoidal. Cuando es posible, λ_Z , que es la constante de velocidad de fase terminal, es estimado utilizando aquellos puntos que se determinan están en la fase terminal log-lineal. En general, se determina $t_{1/2Z}$, que es la vida media de la fase terminal aparente, a partir de la proporción de $\ln 2$ a λ_Z . Las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre el último punto medido y el infinito se pueden calcular a partir de la proporción de la concentración plasmática final observada (C_{last}) a λ_Z . Luego esto se agrega a AUCt para entregar AUCinf, que es el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el momento de la administración hasta el infinito.

El término "biodisponibilidad" se define para el propósito de la presente invención como el grado en el cual los agentes activos tales como oxicodona y naloxona (o sus sales tal como la sal clorhidrato) son absorbidos después de la administración oral de la composición farmacéutica.

El término "estado estacionario" se puede describir como sigue: al tiempo $t = 0$, el tiempo en el cual la primera dosis es administrada, la concentración $C = 0$. Luego la concentración pasa a través de un máximo y luego cae a un primer mínimo. Después que cae a 0 la concentración, se administra otra dosis, de modo que el segundo incremento de la concentración no comience en 0. Basado en esta primera concentración máxima, la curva pasa a través de un Segundo máximo después que la segunda dosis se ha administrado, lo 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 dosis repetidas y a la acumulación paso-a-paso asociada del agente activo, hasta que se nivela a un punto donde la absorción y la eliminación se encuentran balanceadas. El estado, en el cual la absorción y la eliminación están en equilibrio y la concentración oscila de manera constante entre un mínimo definido y un máximo definido, se denomina estado estacionario.

Los términos "terapia de mantención" y "terapia crónica" se definen en el propósito de la presente invención como la terapia de droga administrada a un paciente después que un paciente es tratado o dosificado con un analgésico opioide a un estado estacionario como se define antes. El dolor basal como se menciona antes se refiere como la sensación de dolor durante la terapia de mantención/crónica.

Los parámetros que describen la curva de plasma sanguíneo se puede obtener de los ensayos clínicos, primero mediante la administración que solo se hace una vez o única del agente activo tal como oxicodona y naloxona (o de sus sales tal como la sal clorhidrato) 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 de media a menos que se indique de otra forma. Además, en el contexto de la presente invención, los parámetros *in vivo* tales como los valores para AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, o la eficacia analgésica se refiere a parámetros o valores obtenidos después de la administración en el estado estacionario o de una dosis única a pacientes humanos y/o individuos humanos sanos.

Si se miden los parámetros farmacocinéticos tales como la media de $t_{\max}$, $C_{\max}$ y AUC en individuos humanos sanos, estos en general se obtienen midiendo el desarrollo de los valores de plasma sanguíneo a lo largo de un tiempo en un ensayo de población de aproximadamente 16 a 24 individuos humanos sanos. Los organismos reguladores tales como la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) o la Food and Drug Administration (FDA) en general aceptarán datos obtenidos por ejemplo de 20 o 24 personas evaluadas en el ensayo. Sin embargo, los ensayos clínicos iniciales que comprenden algunos pocos participantes tales como 5 personas en el ensayo también pueden ser aceptables.

El término individuos humanos "saludables" en este contexto se refiere a un hombre o una mujer de origen en general Caucásico con valores promedio en relación a la altura, peso y los parámetros fisiológicos tales como la presión sanguínea etc. Los individuos humanos sanos para los propósitos de la presente invención se seleccionan de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión que se basan en y de acuerdo con las recomendaciones de la International Conference for Harmonization of Clinical Trials (ICH). Para los propósitos de la presente invención, se pueden identificar los individuos sanos de acuerdo al criterio de inclusión y exclusión como se distribuyeron, por ejemplo, como se dispone en el Ejemplo 2 y el Ejemplo 3.

Por lo cual, el criterio de inclusión por ejemplo comprende una edad entre ≥ 18 y ≤ 60 años; por ejemplo un BMI en el rango de 19 - 29 kg/m², y por ejemplo dentro del rango de peso de 60 - 100 kg para hombres y de 55 - 90 kg para mujeres; donde las mujeres deben no estar alimentando mediante lactancia materna, no deben estar embarazadas, y arrojar un ensayo de embarazo negativo en cuanto a β -hCG en orina dentro de 24 horas antes de recibir el medicamento del estudio; en general con buena salud, evidenciado mediante la falta de hallazgos significativamente anormales en la historia médica, el examen físico, los ensayos de laboratorio clínico, signos vitales, y ECG etc.

Los criterios de exclusión comprenden por ejemplo la exposición a cualquier droga o placebo con fines de investigación dentro de los 3 meses desde la primera dosis del estudio del medicamento, cualquier enfermedad importante dentro de los 30 días después de la primera dosis del estudio del medicamento, cualquier tipo de anormalidad clínicamente significativa identificada al monitoreo del pre-estudio para la historia médica, el examen físico o los análisis de laboratorio, el uso de cualquier prescripción medicamentosa (con excepción de HRT para las mujeres post-menopáusicas y medicamentos anticonceptivos) en los 21 días, o un medicamento de mostrador incluyendo reguladores de acidez, vitaminas, productos de hierbas y/o suplementos minerales en los 7 días, antes de la primera dosis del estudio de medicamento, la condición médica co-existente sabida que interfiere con la absorción gastrointestinal de la droga (por ejemplo vaciamiento gástrico retardado, síndromes de mala absorción), distribución (por ejemplo obesidad), metabolismo o excreción (por ejemplo hepatitis, glomerulonefritis), historia de o condición médica simultánea, la cual en la opinión del

investigador podría comprometer la capacidad del individuo para completar de manera segura el estudio, historia de desordenes de ataques o crisis de enfermedad por los cuales los individuos requieren tratamiento farmacológico, historia actual de tabaquismo de más de 5 cigarrillos al día, individuos con evidencia de historia activa o pasada de abuso de sustancias o de alcohol de acuerdo al criterio DSM-IV, individuos que informan consumo regular de 2 o más bebidas alcohólicas por día o que han presentado niveles sanguíneos de $\geq 0,5\%$ en el monitoreo, donación de más de 500 mL de sangre o de productos sanguíneos u otras pérdidas sanguíneas mayores durante los 3 meses antes de la primera dosis del estudio de medicamento, cualquier 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 para el monitoreo, sensibilidad conocida a la oxicodona, naloxona, o a los compuestos relacionados etc.

Si los parámetros farmacocinéticos tales como t_{max} , C_{max} y AUC media son obtenidos en pacientes, el grupo de pacientes en general comprenderá entre 10 a 200 pacientes. Un número razonable de pacientes por ejemplo será de 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125 o 150 pacientes. Los pacientes se seleccionarán de acuerdo a los síntomas de la condición a ser tratada. Por ejemplo, los pacientes pueden ser por ejemplo ≥ 18 años, sufrir de dolor desde moderado a intenso e incluso dolor crónico severo crónico de origen tumoral y no tumoral, mostrando insuficiente eficacia y/o tolerabilidad con una etapa analgésica WHO II o III etc. Por ejemplo, un paciente puede no ser considerado para la determinación de parámetros farmacocinéticos si hay indicaciones de abuso actual de alcohol o de drogas, de enfermedades cardiovasculares y respiratorias severas actuales, de insuficiencia hepática y renal severa etc.

Se debe entender que los valores de los parámetros farmacocinéticos tal como se indica antes y más adelante de han deducido en base a los datos que son obtenidos en los Ejemplos 2 y 3, todos los cuales se refieren a estudios de dosis única en individuos humanos sanos. Sin embargo, se supone que se obtendrán resultados comparables frente a la administración en estado estacionario en individuos humanos sanos o de dosis única y administración en estado estacionario en pacientes humanos. Por supuesto, la persona experta en el arte, sabe que la C_{max} del estado estacionario será mayor que la C_{max} después de la administración de la dosis única.

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

Como se menciona más arriba, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una proporción de alrededor de 2:1 (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma: naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en peso.

Como se establece de aquí en adelante, tales composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata que comprenden al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una proporción de alrededor de 2:1 (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma: naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en peso son bioequivalentes cuando se ensayan contra una composición farmacéutica de liberación controlada de referencia que comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona en una proporción 2:1 (clorhidrato de oxicodona: clorhidrato de naloxona) en peso. La composición farmacéutica de liberación

20

controlada de referencia utilizada en Ejemplo 3 que comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona en una proporción 2:1 en peso se encuentra disponible en el mercado Alemán bajo el nombre de marca registrada tabletas de Targin®. Se ha demostrado para tabletas de Targin® que esta formulación de liberación controlada no solo proporciona un excelente control del dolor en pacientes que sufren por ejemplo de dolor intenso a severo sino que también proporciona un muy buen perfil de efecto secundario. La mejora de los efectos secundarios mediante el uso de tabletas de Targin® se puede evaluar como una mejora en la función del intestino, como una reducción en la constipación inducida por opiáceo, como una reducción en la retención urinaria inducida por opiáceos y como un aumento en la tolerabilidad de y una preferencia por el medicamento por parte de pacientes que sufren de dolor (véase por ejemplo Vondrackova et al., *J. Pain* (2008), 9(12):1144-1154, Nadstawek et al., *Int. J. Clin. Pract.* (2008), 62(8):1159-1167 y Meissner et al., *Eur. J. Pain* (2008) Article in Press)).

Además, tal como se vuelve aparente a partir del Experimento 2, las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de la invención son proporcionales a la dosis, de manera particular cuando ellas comprenden una cantidad de oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 2,5 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de naloxona en una proporción de alrededor de 2:1 en peso.

En vista de la bioequivalencia la cual en este caso es la equivalencia del grado de suministro de las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma una naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una proporción de alrededor de 2:1 en peso a la formulación de liberación controlada tabletas de Targin® (y particularmente en vista del grado inesperado de la biodisponibilidad y el hecho que el efecto de primer paso de la naloxona también se mantiene para la formulación de liberación inmediata) parece justificado pensar que las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata, de acuerdo con la invención, no solo serán efectivas en proporcionar de manera eficiente el alivio del dolor en pacientes que sufren de dolor, en particular desde dolor crónico moderado a severo e incluso dolor severo, pero que los pacientes tratados con estas composiciones también experimentarán una mejoría comparable, si no es la misma, con respecto del perfil de efecto secundario observado para tabletas de Targin®, particularmente en comparación con las formulaciones orales de liberación inmediata conocidas a partir del estado del arte las cuales comprenden solo el agonista opiáceo clorhidrato de oxicodona.

Por lo cual, se supone que las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la invención son eficientes en el tratamiento del dolor y muestran una mejora con respecto a los efectos secundarios tal como la reducción en la constipación inducida por opiáceos, una reducción en la retención urinaria inducida por opiáceos, y una mejora en la tolerancia de y la preferencia por el medicamento por parte de los pacientes tal como se compara con las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata del arte previo que comprenden solo al agonista opiáceo clorhidrato de oxicodona.

Estas propiedades en combinación con la proporcionalidad de dosis de las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de la invención permitirán a los médicos utilizar las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en situaciones donde, en el pasado, las composiciones farmacéuticas de liberación

controlada que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma hubiesen sido preferidas por sobre las formulaciones de liberación inmediata que comprenden solo al agonista opioide oxicodona en vista del perfil de efecto secundario mejorado de la formulación de liberación controlada.

Las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de la invención son particularmente adecuadas para la dosificación de pacientes que sufren de dolor y/o para tratar el dolor intercurrente en pacientes que sufren de dolor.

En particular, las formulaciones orales de liberación inmediata de la presente invención se pueden utilizar para dosificación a un paciente que sufre de dolor y en particular dolor desde intenso a severo (crónico) para cuya dosificación son las formulaciones de liberación controlada de oxicodona y naloxona en el pasado las que hubiesen provocado una experiencia desagradable sino inaceptable del dolor debido a una acción retardada de preparaciones de liberación controlada. Además, las formulaciones orales de liberación inmediata de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar para tratar por ejemplo ataques de dolor intercurrente en pacientes, los cuales ya han sido tratados con formulaciones de liberación controlada de oxicodona o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que sin embargo han experimentado ataques de dolor repentinos y por ello han requerido de una formulación de liberación inmediata que comprende solo al opioide clorhidrato de oxicodona.

Tal como se mencionó, las formas de dosis farmacéutica de la presente invención también se refieren a una composición farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, donde la composición es provista en la forma de una tableta y donde la composición provee un rápido perfil de disolución *in vitro* de tal modo que, por ejemplo, más del 90% o incluso más del 95% de los activos son liberados después de 15 minutos. Estas propiedades combinadas poseen la ventaja que la composición se puede administrar en forma sólida, por ejemplo como una tableta la cual se puede tragar. Al mismo tiempo, los grupos de pacientes tales como los niños o los adultos mayores que pueden tener problemas con la deglución, se les puede administrar la tableta disolviéndola rápidamente en líquido antes de la administración o que puede ser colocada directamente en la boca para disolverse rápidamente en la saliva. Esto puede ser de especial conveniencia si el ataque de dolor ocurre repentinamente de modo que se requiere un alivio rápido del dolor.

Tal como recién se mencionó, la presente invención esencialmente se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma preferentemente en una proporción de alrededor de 2:1 (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma: naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en peso.

En principio, la composición farmacéutica oral de liberación inmediata puede comprender agentes farmacéuticamente activos además de oxicodona y naloxona. Sin embargo, en una modalidad preferida de todos los aspectos de la invención las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la invención comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como los únicos agentes farmacéuticamente activos.

La oxycodona y naloxona pueden estar presentes en las formas de dosis farmacéuticas orales de liberación inmediata de la presente invención como una base libre.

Sin embargo, la oxycodona o la naloxona puede también estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen por ejemplo la sal clorhidrato, la sal sulfato, la sal bisulfato, la sal tartrato, la sal nitrato, la sal citrato, la sal bitartrato, la sal fosfato, la sal malato, la sal maleato, la sal bromhidrato, la sal yodhidrato, la sal fumarato, la sal succinato y similares. La oxycodona y naloxona como se mencionado de aquí en adelante también pueden estar presentes como una sal de adición básica tal como una sales de metal, sales de metal alcalino incluyendo litio, sodio y potasio. También pueden estar presentes en la forma de derivados de la base libre. Tales derivados incluyen por ejemplo ésteres.

En una modalidad preferida, la presente invención utiliza clorhidrato de oxycodona y clorhidrato de naloxona. En una modalidad preferida adicional de la presente invención, las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata comprenden clorhidrato de oxycodona y clorhidrato de naloxona en una proporción preferentemente de alrededor de 2:1 en peso, como los únicos agentes farmacéuticamente activos.

Las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de la presente invención comprenderán oxycodona en una cantidad que será suficiente para tratar el dolor y en particular el dolor intenso a severo (crónico) en pacientes. En general, una composición farmacéutica de la invención comprenderá una cantidad de oxycodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 1 mg hasta alrededor de 160 mg de clorhidrato de oxycodona.

La cantidad de naloxona en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se seleccionará de tal modo que la cantidad de naloxona administrada influye de manera sustancialmente negativa sobre el alivio del dolor mediado por oxycodona. De manera general, la composición farmacéutica de la presente invención comprenderá una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 80 mg de clorhidrato de naloxona.

Se debe entender que la cantidad de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se pueden seleccionar de tal modo que la proporción de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de alrededor de 2:1 en peso basado en el peso de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Por lo cual, las composiciones farmacéuticas de la presente invención de manera típica comprenderán una cantidad de oxycodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 1 mg hasta alrededor de 160 mg de clorhidrato de oxycodona, un equivalente de hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 80 mg de clorhidrato de oxycodona, un equivalente de hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 40 mg de clorhidrato de oxycodona, un equivalente de hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxycodona, equivalente de hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de oxycodona, un equivalente de hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 5 mg de clorhidrato de oxycodona y un equivalente de hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 2,5 mg de clorhidrato de oxycodona.

Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención en general comprenderán una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable

de la misma, equivalente a alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 80 mg de naloxona, un equivalente de hasta alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 40 mg de clorhidrato de naloxona, un equivalente de hasta alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de naloxona, un equivalente de hasta alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de naloxona, un equivalente de hasta alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 5 mg de clorhidrato de naloxona, un equivalente de hasta alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 2,5 mg de clorhidrato de naloxona, y un equivalente de hasta alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 1,25 mg de clorhidrato de naloxona.

Las modalidades preferidas de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 2,5 mg hasta alrededor de 40 mg de clorhidrato de oxicodona, preferentemente hasta alrededor de 2,5 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxicodona, y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente desde hasta alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de naloxona, preferentemente desde hasta alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de naloxona. Estas composiciones en particular pueden utilizar las sales clorhidrato de oxicodona y de naloxona.

De manera particularmente preferida las concentraciones de dosis de las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la invención comprenden una cantidad de oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 2,5 mg y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente de hasta alrededor de 1,25 mg, una cantidad de oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 5 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 2,5 mg de clorhidrato de naloxona, una cantidad de oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 10 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 5 mg de clorhidrato de naloxona, y una cantidad de oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 10 mg de clorhidrato de naloxona. Estas composiciones en particular pueden utilizar las sales clorhidrato de oxicodona y de naloxona.

Las modalidades particularmente preferidas de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata que comprenden 2,5 mg de clorhidrato de oxicodona y 1,25 mg de clorhidrato de naloxona, 5 mg de clorhidrato de oxicodona y 2,5 mg de clorhidrato de naloxona, 10 mg de clorhidrato de oxicodona y 5 mg de clorhidrato de naloxona, y 20 mg de clorhidrato de oxicodona y 10 mg de clorhidrato de naloxona.

Las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la invención que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una proporción de alrededor de 2:1 en peso, se liberan en general *in vitro*, cuando se mide utilizando el método de ensayo de paleta Ph. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 75\%$ de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y $\geq 75\%$ de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 45 minutos. Muy

preferentemente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención de liberan *in vitro*, cuando se mide utilizando en método de ensayo de paleta Ph. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 80\%$ de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y $\geq 80\%$ de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 45 minutos.

Incluso muy preferentemente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una proporción de alrededor de 2:1 en peso, se liberan *in vitro*, cuando se mide utilizando el método de ensayo de paleta Ph. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 80\%$, y preferentemente $\geq 90\%$ e incluso muy preferentemente $\geq 95\%$ de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y $\geq 80\%$, preferentemente $\geq 90\%$, e incluso muy preferentemente $\geq 95\%$ de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a los 15 minutos.

Las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la presente invención se pueden proporcionar en una forma de dosis común para las formulaciones de liberación inmediata. Por lo cual, las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo a la presente invención pueden estar en forma sólida, tal como una tableta, una cápsula, multiparticulados, por ejemplo gránulos, esferoides o esferas, o líquidos por ejemplo, una solución, suspensión, o emulsión. Una forma de dosis preferida para las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de la presente invención es una tableta.

Cuando se producen composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de acuerdo con la presente invención se puede utilizar además de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma excipientes farmacéuticamente aceptables en la medida que estos son comunes en el estado del arte farmacéutico. Los excipientes farmacéuticamente aceptables típicos son desintegrantes, diluyentes, lubricantes, agentes de deslizamiento, agentes anti-pegajosidad, plastificantes, colorantes, saborizantes, aglomerantes, reguladores del pH y similares. Estos excipientes (con la excepción de los desintegrantes) se seleccionan de modo que ellos no alteren de manera sustancial la las tasas de liberación inmediata *in vitro* como se describió anteriormente.

Se puede preferir para las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprendan al menos un diluyente y opcionalmente un desintegrante como excipientes farmacéuticamente aceptables, particularmente si las composiciones farmacéuticas de la presente invención son provistas como una tableta. También se puede preferir que las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprendan al menos un desintegrante y opcionalmente un diluyente como excipientes farmacéuticamente aceptables, particularmente si las composiciones farmacéuticas de la presente invención son provistas como una tableta. Además se puede preferir utilizar excipientes que actúen tanto como un desintegrante y como un diluyente.

Por ejemplo, el desintegrante asegurará que luego de la administración, la tableta se desintegrará rápidamente de modo que los ingredientes activos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se vuelvan fácilmente disponibles para la absorción.

Los diluyentes se pueden seleccionar de, pero no están limitados a, lactosa tal como monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, almidón tal como almidón de maíz, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, glucosa, Manitol, Maltitol, StarLac®

25

(Lactosa 85% secada por aspersión, 15% de almidón de maíz), sacarosa, sales de calcio tal como fosfato ácido de calcio o cualquier tipo de combinaciones de lo anterior.

Los desintegrantes se pueden seleccionar de, pero no están limitados a, entre otros StarLac® (lactosa 85% secada por aspersión, 15% de almidón de maíz), croscarmelosa tal como croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, crospovidona, ácido alginico, o hidroxipropil celulosa de baja sustitución.

Una combinación de lactosa y almidón de tal modo que el producto Starlac® puede ser particularmente preferido ya que el combina las propiedades de un aglomerante y un desintegrante.

Los agentes de deslizamiento y los lubricantes se pueden seleccionar, pero no están limitados a *inter alia* sílice altamente dispersada, Talco, óxido de magnesio, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio etc.

Los agentes de flujo y los lubricantes comprenden *inter alia* sílice altamente dispersada, talco, óxido de magnesio, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio etc.

Si las composiciones farmacéuticas de la presente invención se proveen como una tableta, estas pueden estar recubiertas para propósitos de identificación con un recubrimiento cosmético. Tales recubrimientos no tendrán un impacto sustancial sobre las propiedades de liberación inmediata de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención.

En una modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata que comprenden desde alrededor de 2,5 hasta alrededor de 160 mg de clorhidrato de oxicodona y desde alrededor de 1,25 mg a 80 mg de clorhidrato de naloxona en una proporción de alrededor de 2:1 (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona) en peso, donde la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método de ensayo de paleta Ph. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 90\%$ y preferentemente $\geq 95\%$ de clorhidrato de oxicodona en peso y $\geq 90\%$ y preferentemente $\geq 95\%$ de clorhidrato de naloxona en peso a los 15 minutos. Preferentemente tales composiciones comprenden un desintegrante y adoptan una forma sólida tal como una tableta.

En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata que comprenden alrededor de 2,5 hasta alrededor de 80 mg de clorhidrato de oxicodona y alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 40 mg de clorhidrato de naloxona en una proporción de alrededor de 2:1 en peso (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona), donde la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método Ph. Eur. Paddle a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 90\%$ y preferentemente $\geq 95\%$ de clorhidrato de oxicodona en peso y $\geq 90\%$ y preferentemente $\geq 95\%$ de clorhidrato de naloxona en peso a los 15 minutos. Preferentemente tales composiciones comprenden un desintegrante y adoptan una forma sólida tal como una tableta.

En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata que comprenden de alrededor de 2,5 hasta alrededor de 40 mg de clorhidrato de oxicodona y desde alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de naloxona en una proporción de alrededor de 2:1 en peso (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona), donde la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método Ph. Eur. Paddle a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 90\%$ y preferentemente $\geq 95\%$ de clorhidrato de oxicodona en peso y $\geq 90\%$ y preferentemente

>95 % de clorhidrato de naloxona en peso a los 15 minutos. Preferentemente tales composiciones comprenden un desintegrante y adoptan una forma sólida tal como una tableta.

En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata que comprenden de alrededor de 2,5 hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxicodona y desee alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de naloxona en una proporción de alrededor de 2:1 en peso (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona), donde la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método Ph. Eur. Paddle a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 90\%$ y preferentemente >95% de clorhidrato de oxicodona en peso y $\geq 90\%$ y preferentemente >95 % de clorhidrato de naloxona en peso a los 15 minutos. Preferentemente tales composiciones comprenden un desintegrante y adoptan una forma sólida tal como una tableta.

En otra modalidad incluso preferida, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata que comprenden desde alrededor de 2,5 hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de oxicodona y desde alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de a 5 mg de clorhidrato de naloxona en una proporción de alrededor de 2:1 en peso (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona), donde la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método Ph. Eur. Paddle a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y utilizando detección UV a 230 nm, $\geq 90\%$ y preferentemente >95% de clorhidrato de oxicodona en peso y $\geq 90\%$ y preferentemente >95% de clorhidrato de naloxona en peso a los 15 minutos. Preferentemente tales composiciones comprenden un desintegrante y adoptan una forma sólida tal como una tableta.

De las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de la invención que comprenden una cantidad de oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente de hasta alrededor de 2,5 mg, hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente de hasta alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de naloxona en una proporción de alrededor de 2:1 en peso, las que pueden ser preferidas son las que proveen de una AUCt de oxicodona en el rango de alrededor de 15 ng.h/mL hasta alrededor de 500 ng.h/mL, preferentemente en el rango de alrededor de 20 ng.h/mL hasta alrededor de 400 ng.h/mL, muy preferentemente en el rango de alrededor de 25 ng.h/mL hasta alrededor de 300 ng.h/mL e incluso muy preferentemente en el rango de alrededor de 30 ng.h/mL hasta alrededor de 250 ng.h/mL cuando se administran en un estudio de dosis única en voluntarios humanos sanos. Tales composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata preferentemente pueden comprender las sales clorhidrato de oxicodona y de naloxona.

De las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de la invención que comprenden una cantidad de oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente de hasta alrededor de 2,5 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente de hasta alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de naloxona en una proporción de alrededor de 2:1 en peso, aquellas que pueden ser preferidas son las que proporcionan de una Cmax de oxicodona en el rango de alrededor de 1 ng/mL hasta alrededor de 300 ng/mL, preferentemente en el rango de alrededor de 2 ng/mL hasta alrededor de 200 ng/mL, muy preferentemente en el rango de alrededor de 3 ng/mL hasta alrededor de 100 ng/mL, incluso muy

preferentemente en el rango de alrededor de 4 ng/mL hasta alrededor de 75 ng/mL y , mucho muy preferentemente en el rango de alrededor de 6 ng/mL hasta alrededor de 50 ng/mL cuando se administran en un estudio de dosis única en voluntarios humanos sanos. Tales composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata pueden preferentemente comprender las sales clorhidrato de oxycodona y de naloxona.

Las modalidades de la presente invención también se refieren a composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata las cuales comprenden oxycodona o a sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo y donde la composición farmacéutica después del almacenamiento bajo condiciones de estrés libera a los agentes farmacéuticamente activos con sustancialmente la misma tasa de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones estresantes.

Otras modalidades de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata las cuales comprenden oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo y donde la composición farmacéutica bajo condiciones de almacenamiento estresantes posee menos del 3,0% de las sustancias totales respecto de la oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y/o que se refieren a naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

El almacenamiento bajo condiciones estresantes en el contexto de la presente invención significa que una composición farmacéutica es sometida a temperatura y/o humedad relativa (RH) aumentada por períodos de tiempo prolongados. Por ejemplo, condiciones estresantes típicas se refieren al almacenamiento a lo largo de un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, nueve o doce meses a 25°C y con 60% RH. Otras condiciones estresantes se refieren al almacenamiento a lo largo de al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco meses a 40°C y 75% RH.

Tales condiciones estresantes de almacenamiento se utilizan para determinar si una composición farmacéutica posee una vida de estantería suficiente para el almacenamiento a largo plazo bajo condiciones que son comunes de los hogares de los pacientes sin efectos negativos sobre su seguridad y eficacia. Tales efectos negativos pueden incluir que las tasas de liberación *in vitro* cambien a lo largo del tiempo de modo que la eficacia de la composición se ve afectada en la medida que diferentes cantidades de principios activos son liberados después de la administración. De manera similar, los efectos negativos también pueden resultar a partir de la degradación de los agentes farmacéuticamente activos los cuales pueden disminuir la cantidad total de agente activo farmacéuticamente funcional o llevar a la formación de sub-productos tóxicos.

Si se observan cambios del perfil de liberación *in vitro* o con respecto a la cantidad de agente(s) activo(s) de una composición farmacéutica después del almacenamiento bajo condiciones de estrés, puede ser indicativo de problemas de estabilidad. Si tales cambios no se observan, entonces vice versa esto significa que la composición farmacéutica es estable al almacenamiento.

El término "sustancialmente la misma tasa de liberación" se refiere a la situación en la cual la tasa de liberación *in vitro* para una composición farmacéutica que ha sido sometida a condiciones de estrés es comparada con una composición de referencia. La composición de referencia es una composición farmacéutica idéntica la cual, sin embargo, no ha sido sometida a condiciones de estrés. Si el perfil de liberación *in vitro* de la composición sometida a condiciones de estrés no se desvía en más de alrededor de 20%, preferentemente en no más de alrededor de 15%, más preferentemente en no más de 10% e incluso más preferentemente en no más de

alrededor de 5% del perfil de liberación *in vitro* de la composición de referencia, se considera que la tasa de liberación *in vitro* es sustancialmente la misma.

El término "sustancias totales relacionadas a oxicodona y naloxona" se refiere a sustancias que se originan de las reacciones químicas de estos agentes farmacéuticamente activos. Estos incluyen por ejemplo, naloxona n-óxido y similares.

Para poder evaluar la estabilidad se puede someter una composición farmacéutica a condiciones de estrés tal como se menciona arriba y determinar la cantidad de sustancias relacionadas de oxicodona y/o de naloxona. Luego se determina la cantidad de sustancias relacionadas de oxicodona y/o naloxona para una composición farmacéutica idéntica la cual no ha sido sometida a condiciones de estrés. Esta composición es considerada como una composición de referencia. La detección de "sustancias relacionadas de oxicodona" y "sustancias relacionadas de naloxona" se realiza por lo general mediante análisis HPLC. La identidad de sustancias se puede determinar realizando el mismo análisis con sustancias de referencia puras conocidas.

Una composición farmacéutica se considerará como estable si después de someterla a condiciones de estrés, no posee más de alrededor de 3%, preferentemente no más de alrededor de 2%, más preferentemente no más de alrededor de 1% e incluso más preferentemente no más de alrededor de 0,5% de sustancias relacionadas de oxicodona y/o naloxona en comparación con la cantidad de hidromorfona o naloxona que está presente en la composición.

Se debe entender que las propiedades de las composiciones que poseen sustancialmente la misma tasa de liberación después del almacenamiento bajo condiciones de estrés y/o que poseen menos de 3% de sustancias relacionadas de oxicodona y naloxona después del almacenamiento bajo condiciones de estrés también pertenecen a modalidades que se han mencionado antes, tal como las composiciones que poseen una proporción 2:1 en peso, composiciones que poseen las cantidades antes mencionadas y/o composiciones que poseen los perfiles de liberación *in vitro* antes mencionados, particularmente si las composiciones adoptan una forma sólida tal como una tableta.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se proveen en forma sólida, por ejemplo se proveen en la forma de una tableta, y se pueden producir a través de un método que comprende por ejemplo las siguientes etapas:

- a) mezclar oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma ambas de un tamaño de partícula adecuado, un diluyente y opcionalmente un desintegrante;
- b) Opcionalmente lubricar dicha mezcla;
- c) comprimir directamente dicha mezcla para obtener una tableta.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención las cuales son provistas en forma sólida, por ejemplo, en la forma de una tableta se pueden elaborar a través de un método que comprende por ejemplo las siguientes etapas:

- a) Mezclar oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, ambas de un tamaño de partícula adecuado, un desintegrante y opcionalmente un diluyente,
- b) Opcionalmente lubricar dicha mezcla;
- c) comprimir directamente dicha mezcla para obtener una tableta.

Si se estima necesario, el proceso anterior puede comprender etapas de monitoreo en varias ocasiones para poder asegurar que por ejemplo se han seleccionado componentes libres de grumos para un mezclado uniforme.

Preferentemente todos los excipientes y opcionalmente los ingredientes activos también se encuentran en mismo rango de tamaño. Un rango de tamaño típico podría ser de alrededor de 100µm hasta alrededor de 300 µm.

Se ha encontrado que las tabletas que son obtenidas a través de dicho procedimiento, se desintegran rápidamente y por ejemplo para liberar *in vitro* ≥ 90% y preferentemente ≥95% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y ≥ 90% y preferentemente ≥95% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a los 15 minutos, cuando se mide a través del método de ensayo de paleta Ph. Eur., como se indicó anteriormente. Como se puede deducir a partir del Ejemplo 4, las tabletas producidas de acuerdo a dicho procedimiento son estables al almacenamiento, indicando esto, que estas no cambian sustancialmente su comportamiento de liberación *in vitro* después de un almacenamiento prolongado bajo condiciones de estrés.

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata, como se describió anteriormente y que se elaboran como se indicó anteriormente se pueden utilizar para dosificar pacientes que sufren de dolor y en particular dolor de moderado a severo (crónico). Tales formulaciones también se pueden utilizar para tratar el dolor intercurrente en pacientes que sufren de dolor y en particular dolor de moderado a severo (crónico).

Utilizando la composición farmacéutica oral de liberación inmediata para dosificación de los pacientes y tratando el dolor intercurrente en pacientes se asegurará un rápido alivio del dolor en los pacientes como una consecuencia de las propiedades de liberación inmediata sin sufrir de los típicos efectos secundarios inducidos por opioides tales como la constipación y retención urinaria.

La invención se describirá más adelante en referencia a algunos ejemplos específicos. Sin embargo, estos ejemplos no son para ser considerados como limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden 20 mg de clorhidrato de oxicodona/10 mg de clorhidrato de naloxona (IR-OXN 20/10), 10 mg de clorhidrato de oxicodona/5 mg de clorhidrato de naloxona (IR-OXN10/5), 5 mg de clorhidrato de oxicodona/2,5 mg de clorhidrato de naloxona (IR-OXN5/2,5) y 2,5 mg clorhidrato de oxicodona/1,25 mg clorhidrato de naloxona (IR-OXN2,5/1,25) fueron elaboradas como se describe más adelante. Su composición se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición cuantitativa de Tablet IR-OXN

	IR-OXN2,5/1,25	IR-OXN5/2,5	IR-OXN10/5	IR-OXN20/10	Función	Referencia al estándar
Constituyente	mg/ tableta	mg/ tableta	mg/ tableta	mg/ tableta		
Núcleo de						

Tableta						
Constituyentes						
Activos						
Clorhidrato de oxicodona Anhidro	2,50	5,00	10,00	20,00	Ingrediente activo	Ph. Eur.
Oxicodona base equivalente	2,25	4,50	9,00	18,00		
Clorhidrato de naloxona dihidrato ²	1,36	2,73	5,45	10,90	Ingrediente activo	Ph. Eur.
Clorhidrato de naloxona anhidra ²	1,25	2,50	5,00	10,00		
Naloxona base equivalente	1,125	2,25	4,50	9,00		
Otros						
Constituyentes						
StarLac ® Compuesto de Lactosa monohidrato 85% Almidón de maíz 15%	121	118	112	99,0	Desintegrante/ Diluyente	Ph. Eur.
Celulosa Microcristalina PH102	20,0	18,9	17,8	15,8	Diluyente	Ph. Eur.
Croscarmelosa de sodio	3,00	3,00	3,00	3,00	Desintegrante	Ph. Eur.
Estearil fumarato de Sodio	2,25	2,25	2,25	2,25	Lubricante	Ph. Eur.
Núcleo Total	150	150	150	150		
Película de Recubrimiento						
Opadry® II ° 85F34131	4,00	-	-	-	Recubrimiento	Especificación del proveedor
Opadry® II ° 85F36609	-	4,00	-	-	Recubrimiento	Especificación del proveedor
Opadry® II ° 85F21814	-	-	4,00	-	Recubrimiento	Especificación del proveedor
Opadry ® II ° 85F32648	-	-	-	4,00	Recubrimiento	Especificación del proveedor
Agua Purificada*	-	-	-	-	Solvente	Ph. Eur.
Peso Total de la tableta	154	154	154	154		

¹ cálculo basado en el ensayo
² cálculo basado en el ensayo y el contenido de humedad
* evaporado durante el proceso
° composición cuantitativa: véase las Tablas 2-5

Tabla 2 : Composición cuantitativa de la película de cubierta para IR-OXN2,5/1,25

Opadry II Pink 85F34131	% (p/p)	Referencia al Estándar
Alcohol polivinílico hidrolizado en parte	40,0	Ph. Eur.
Dióxido de titanio (E171)	23,88	Ph. Eur.
Macrogol 3350	20,20	Ph. Eur.
Talco	14,80	Ph. Eur.
Carmin (E120)	1,12	Directiva EC 95/45EC

Tabla 3: Composición cuantitativa de la película de cubierta para IR-OXN5/2.5

Opadry II Brown 85F36609	% (p/p)	Referencia al Estándar
Alcohol polivinílico hidrolizado en parte	40,0	Ph. Eur.
Dióxido de titanio (E171)	15,11	Ph. Eur.
Macrogol 3350	20,20	Ph. Eur.
Talco	14,80	Ph. Eur.
Amarillo óxido de hierro(E172)	7,51	Directiva EC 95/45EC
Negro óxido de hierro (E172)	2,35	Directiva EC 95/45EC
Rojo óxido de hierro (E172)	0,03	Directiva EC 95/45EC

Tabla 4 : Composición cuantitativa de la película de cubierta para IR-OXN10/5

Opadry II Green 85F21814	% (p/p)	Referencia al Estándar
Alcohol polivinílico hidrolizado en parte	40,0	Ph. Eur.
Dióxido de titanio (E171)	12,57	Ph. Eur.
Macrogol 3350	20,2	Ph. Eur.
Talco	14,8	Ph. Eur.
Amarillo óxido de hierro(E172)	9,00	EC directive 95/45EC
FD&C blue #2 índigo carmín aluminio pigmento (E132)	3,43	EC directive 95/45EC

Tabla 5: Composición cuantitativa de la película de cubierta para IR-OXN20/10

Opadry II Yellow 85F32648	% (p/p)	Reference to Standard
Alcohol polivinílico hidrolizado en parte	40,0	Ph. Eur.
Dióxido de titanio (E171)	8,00	Ph. Eur.
Macrogol 3350	20,2	Ph. Eur.
Talco	14,8	Ph. Eur.
Amarillo óxido de hierro(E172)	17,0	EC directive 95/45EC

Los constituyentes de las Tablas 1 a 5 fueron procesados tal como se muestra en el flujograma de la Figura 1.

En detalle, se tamizaron la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y los ingredientes activos a través de un tamiz de 500µm para retirar cualquier tipo de aglomerados, se agregaron a la mezcladora con StarLac® y se mezclaron hasta que se logró una mezcla uniforme. Neo se requirió el tamizado de StarLac® ya que presenta libre fluidez. El lubricante, estearil fumarato de sodio fue tamizado a través de un tamiz de 500µm, se agregó a la mezcla y posteriormente se mezcló. La mezcla fue luego

comprimida en tabletas mediante compresión directa. Para asegurar una uniformidad aceptable de la mezcla se utilizó un clorhidrato de naloxona con grado de molienda para obtener un rango tamaño de partícula comparable al clorhidrato de oxicodona y los otros excipientes.

Se aplicó una película de cubierta cosmética coloreada para proporcionar diferenciación entre las diferentes concentraciones del producto. Las condiciones para el recubrimiento de cubierta se optimizaron para producir de manera consistente tabletas recubiertas de la calidad estética adecuada.

Las tabletas IR-OXN 20/10, IR-OXN10/5, IR-OXN5/2,5 y IR-OXN2,5/1,25 fueron luego probadas en el ensayo de paleta Ph. Eur.

En todos los casos, a los 15 minutos se liberaron más del 95% de del clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona.

Ejemplo 2: Estudio de dosis única para comparar la proporcionalidad de dosis de las tabletas IR-OXN 20/10, IR-OXN10/5, IR-OXN5/2,5 y IR-OXN2,5/1,25 en individuos sanos

1. Objetivo:

El objetivo era evaluar la proporcionalidad de dosis de oxicodona y naloxona (o el sustituto naloxona-3-glucuronido) de las tabletas IR OXN a las concentraciones de 2,5/1,25 mg, 5/2,5 mg, 10/5 mg y 20/10 mg.

2. Población del Ensayo:

Se planificó randomizar un total de 21 adultos sanos, individuos hombre y mujer para recibir el medicamento del estudio con la finalidad que 18 individuos completaran el estudio y proporcionaran datos farmacocinéticas válidos. Un total de 21 individuos fueron inscritos y randomizados y 20 individuos completaron el estudio.

Criterio de Inclusión

Los individuos que iban a ser incluidos en el estudio eran aquellos que cumplían con todos los siguientes criterios:

1. Individuos Mujer o Hombre con edades de 18 a 55 inclusive.
2. Individuos mujer que eran sexualmente activas o que se volvieron sexualmente activas durante el estudio debían estar utilizando métodos anticonceptivos altamente efectivos a lo largo del estudio. Se definió un método altamente efectivo de control de natalidad como aquel que resulta en una baja tasa de falla (es decir menos de 1% por año) cuando se utilizó de manera consistente y de manera correcta tal como la esterilización, implantes, inyectables, anticonceptivos combinados orales, algunos dispositivos intrauterinos, o pareja vasectomizada.
3. las individuos mujer post-menopáusicas de menos de 1 año debían arrojar un ensayo sérico de embarazo negativo y no encontrarse amamantando.
4. las individuos mujer que han sido post-menopausicas por > 1 año y una FSH (hormona folículo estimulante) elevada en suero o fueron tratadas con terapia de reemplazo hormonal (HRT).
5. los individuos hombre debían aceptar el usar anticonceptivos con sus parejas a lo largo del estudio y durante 30 días después de completar el estudio y accedieron a informar al Investigador si su pareja se embarazaba durante este tiempo.

6. Peso corporal en el rango desde 55 a 100 kg y un índice de masa corporal (BMI) ≥ 18 y ≤ 29 .
7. Saludable y libre de hallazgos anormales importantes tal como se determina a través de la historia médica, el examen físico, los signos vitales, los ensayos de laboratorio y el electrocardiograma (ECG).
8. Estar dispuesto a consumir todo el alimento suministrado durante en estudio.
9. El médico de cabecera del individuo confirmó dentro de los 12 meses previos que no hubo nada en la historia médica del individuo que pudiera haber obstaculizado su inscripción en un estudio clínico.

Criterio de Exclusión

Los individuos que se excluyeron del estudio fueron aquellos que cumplían uno de los siguientes criterios:

1. Cualquier historia de abuso de drogas o alcohol.
2. Cualquier historia de condiciones que puedan haber interferido con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de la droga.
3. Uso de medicamentos que contienen opioides o antagonistas de opioides en los 30 días previos.
4. Cualquier historia de náuseas o vómitos frecuentes sin importar su etiología.
5. Cualquier historia de ataques o trauma de cabeza sintomático.
6. Participación en un estudio de droga clínico durante los 90 días precedentes a la dosis inicial en este estudio.
7. Cualquier enfermedad importante durante las semanas anteriores al ingreso a este estudio.
8. Uso de cualquier medicamento incluyendo vitaminas, suplementos de hierba y/o minerales durante los 7 días anteriores a la dosis inicial o durante el transcurso de este estudio (con la excepción del uso continuado de HRT y anticonceptivos).
9. Rechazo a abstenerse de alimento durante 8 horas previas y 4 horas después de la administración de la droga del estudio y a abstenerse totalmente de bebidas que contienen cafeína o xantina durante cada internación.
10. Ingesta semanal de alcohol que excede el equivalente de 14 unidades/semana para las mujeres y de 21 unidades/semana para los hombres.
11. Consumo de bebidas alcohólicas dentro de las 48 horas antes del inicio del estudio de administración de droga, y rechazo a abstenerse de consumo de alcohol por al menos 48 horas después de la administración de la droga del estudio.
12. Historia de tabaquismo dentro de los 45 días de la administración de la droga del estudio y rechazo a abstenerse de fumar durante el estudio.
13. Existencia de donación de sangre o de productos de sangre realizada dentro de los 30 días anteriores a la administración de la droga del estudio o en cualquier momento durante el estudio, con la excepción que sea requerido por el protocolo.
14. Resultados positivos en el monitoreo de drogas en orina, prueba de alcohol, o ensayos de antígeno superficial de hepatitis B (HBsAg), anticuerpos anti-Hepatitis C, o virus de inmunodeficiencia humana (HIV) tests.
15. Sensibilidad conocida a oxicodona, naloxona, naltrexona o a compuestos relacionados.
16. Rechazo a permitir que su médico de atención primaria sea informado.

Los datos demográficos de la población de individuos se muestran en la Tabla 6. El estudio de población estaba compuesto por 14 individuos hombre y siete mujeres con una edad media de 31 años (Rango: 21 a 53 años). Veinte individuos eran Caucásicos y un individuo era negro.

Tabla 6 – Resumen de la Demografía y las características de la línea basal: Población sana

Demografia	Estadística	Mujer (N=7)	Hombre (N=14)	Total (N=21)
Edad (years)	n	7	14	21
	Media (SD)	29,7 (11,13)	31,7 (9,67)	31,0 (9,95)
	Mediana	25	26,5	26
	Min, Max	22, 53	21, 50	21, 53
Raza, n (%)	Asiático	0	0	0
	Negro	0	1 (7,1%)	1 (4,8%)
	Caucásico	7 (100%)	13 (92,9%)	20 (95,2%)
	Otro	0	0	0

Demografia	Estadística	Mujer (N=7)	Hombre (N=14)	Total (N=21)
Género, n(%)	Mujer			7 (33,3%)
	Hombre			14 (66,7%)
Peso (kg)	n	7	14	21
	Media (SD)	65,29 (8,480)	83,29 (10,455)	77,29 (12,972)
	Mediana	61	83,5	76
Altura (cm)	Min, Max	57, 76	67, 98,5	57, 98,5
	n	7	14	21
	Media (SD)	166,1 (6,15)	178,5 (6,72)	174,4 (8,74)
	Mediana	166	179,5	175
	Min, Max	155, 175	164, 190	155, 190
BMI (kg/m ²)	n	7	14	21
	Media (SD)	23,67 (2,999)	26,08 (2,367)	25,28 (2,773)
	Mediana	22,9	26,7	25,4
	Min, Max	19,7, 27,6	22,1, 29,4	19,7, 29,4

3. Diseño del estudio:

El estudio consistió en estudio de convergencia de rotulo abierto, de dosis única, de 4 tratamientos, 4 periodos, randomizados en individuos mujer y hombre sanos conducido en un único centro de estudio. Cada individuo recibió dosis únicas de la tableta IR OXN a concentraciones de 2,5/1,25 mg, 5/2,5 mg, 10/5 mg y 20/10 mg. Los individuos recibieron cada uno de los cuatro tratamientos de acuerdo a un esquema de adjudicación al azar (RAS), con al menos un período de 7 días de depuración entre cada dosificación.

Los individuos asistieron a una visita de monitoreo dentro de 21 días del primer día de dosificación del Período 1 del Estudio. Los individuos elegibles son verificados en la unidad del estudio en el día antes de la dosificación en cada período del

estudio. Se administró a los individuos la droga del estudio adecuada en un estado de ayuno a la mañana siguientes.

Las muestras de sangre para la farmacocinética se tomaron durante 36 horas después de la administración de la droga de estudio en cada período del estudio, y los individuos se liberaron después de la muestra sanguínea de la hora 36.

Durante cada período del estudio, se monitoreó los signos vitales (pulso, presión sanguínea, y velocidad de respiración) pre-dosis y luego a las 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, y 36 horas después de la dosis. Se monitoreó la temperatura oral pre-dosis, a las 24 y 36 horas después de la dosificación.

Los eventos adversos se registraron a lo largo del estudio. Los individuos asistieron después del estudio en la visita de los 7 a 10 días después de su última dosis de medicamento del estudio en el caso de haber completado/descontinuado el estudio.

El diseño del estudio se establece en la Figura 2. Las abreviaciones en la Figura 2 son las siguientes:

R = Randomización

P1, P2, P3, P4 = Períodos 1-4 cada uno consiste de una única dosis de la droga del estudio de acuerdo a RAS seguido por muestreo de sangre y de las evaluaciones de seguridad hasta las 36 horas post-dosis. Existió una liberación de un mínimo de 7 días entre dosis de la droga del estudio en cada período de estudio.

PS med = post-estudio médico 7 a 10 días después de la +última dosis de droga del estudio en el caso de completar/descontinuar el estudio.

V1 a V6 = visitas

4. Recolección de muestras farmacocinéticas:

Comenzando en los días 1, 8, 15 y 22, se obtuvieron series de recolecciones de muestras de sangre (cada una de 6 mL) a los siguientes tiempos:

Pre-dosis, y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, y 36 horas post-dosis (22 muestras de sangre por período de dosis).

La ventana de tiempo aceptable desde los tiempos nominales de muestreo de sangre fue de ± 5 minutos.

Aproximadamente 528 mL de sangre (22 muestras de 6 mL en cuatro ocasiones) se tomaron de cada individuo para las mediciones farmacocinéticas.

5. Tratamientos administrados:

El tratamiento se administró por vía oral, es un estado de ayuno, como sigue:

- A: Una tableta IR OXN 2,5/1,25 mg
- B: Una tableta IR OXN 5/2,5 mg
- C: Una tableta IR OXN 10/5 mg
- D: Una tableta IR OXN 20/10 mg

Se administró la Naltrexona HCl por vía oral con todos los tratamientos (A hasta D) para reducir los efectos adversos asociados a opioides. Tableta de Naltrexona HCl 50 mg (Nalorex® tablets, Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd). Se administró una tableta de naltrexona a las -13 h, -1 h, y +11 h respecto del estudio de dosificación de droga, en cada período del estudio.

6. Parámetros Farmacocinéticos:

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

- Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo medida a partir del tiempo de dosificación hasta la última concentración medible (AUC_t)
- Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo medida a partir del tiempo de dosificación y extrapolada hasta el infinito (AUC_{inf})
- Concentración plasmática máxima observada (C_{max})
- Tiempo de la máxima concentración plasmática observada (t_{max})
- Constante de velocidad de fase terminal (Lambda_Z)
- Vida media de fase terminal (t_{1/2Z})

Los valores AUC para oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona y naloxona-3-glucuronido se informaron en ng.h/mL, y los valores C_{max} en ng/mL. Para naloxona, 6 β -naloxol y 6 β -naloxol-3-glucuronido, se informaron los valores AUC en pg.h/mL y los valores de C_{max} en pg/mL.

Los valores AUC_t se calcularon utilizando el método linear trapezoidal. Donde es posible, se estimó Lambda_Z utilizando aquellos puntos determinados dentro de la fase terminal log-linear. Se determinó t_{1/2Z} a partir de la proporción de ln 2 a Lambda_Z. Las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre el último punto medido y el infinito fueron calculados a partir de la proporción de la concentración plasmática final observada (C_{last}) respecto de Lambda_Z. Luego esto se agregó a AUC_t para proporcionar AUC_{INF}.

Todos los cálculos farmacocinéticos se realizaron con WinNonlin Enterprise Edition, versión 4.1.

De manera particular con las dosis menores, las concentraciones plasmáticas de naloxona fueron extremadamente bajas y no fue posible una caracterización farmacocinética completa. En la sección de los resultados y la discusión más adelante, se otorga un gran énfasis sobre su metabolito primario, naloxona-3-glucuronido.

El principal objetivo del estudio fue determinar la proporcionalidad de dosis de oxicodona y naloxona (o el sustituto naloxona-3-glucuronido) desde la tableta IR OXN a las concentraciones 2,1/1,25 mg, 5/2,5 mg, 10/5 mg y 20/10 mg.

Se calcularon las biodisponibilidades sistémicas respecto de las dosis ajustadas a partir de las razones de AUC_t y, donde era posible, los valores AUC_{INF}. Las comparaciones de interés para oxicodona, naloxona y sus metabolitos fueron:

- Tableta OXN IR 5/2,5 mg vs. Tableta OXN IR 2,5/1,25 mg
- Tableta OXN IR 10/5 mg vs. Tableta OXN IR 2,5/1,25 mg
- Tableta OXN IR 20/10 mg vs. Tableta OXN IR 2,5/1,25 mg

La concentración plasmática máxima observada (C_{max}) y los tiempos en que ocurrió la C_{max} (t_{max}) se obtuvieron directamente desde los datos de concentración plasmática-tiempo informados. Las proporciones dosis-C_{max} ajustada se calcularon haciendo las comparaciones antes indicadas.

7. Resultados:

Los resultados para los parámetros farmacocinéticos de oxicodona, naloxona y naloxona-3-glucuronido se muestran en las Figuras 3 a 5 respectivamente para los 21 individuos analizados.

Oxicodona

El resumen de estadísticas para oxicodona se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7 – Resumen de Estadísticas para los Parámetros Farmacocinéticos de Oxicodona

Parámetros FC	Estadísticas	Tratamiento del Estudio				
		OXN 2,5/1,25 mg	IR OXN 5/2,5 mg	IR OXN 10/5 mg	IR OXN 20/10 mg	IR
AUCt (ng.h/mL)	n	21	20	20	20	
	Media Geométrica	28,7	57,2	120,0	236,2	
	SE Geométrica	1,06	1,06	1,06	1,05	
	Media Exponenciada	LS 28,7	57,3	118,8	234,4	
AUCINF (ng.h/mL)	n	21	20	18	20	
	Media Geométrica	29,8	58,3	122,7	237,2	
	SE Geométrica	1,06	1,06	1,06	1,05	
	Media Exponenciada	LS 29,8	58,4	119,8	235,3	
Cmax (ng/mL)	n	21	20	20	20	
	Media Geométrica	6,19	11,83	23,28	49,30	
	SE Geométrica	1,051	1,058	1,076	1,081	
	Media Exponenciada	LS 6,18	11,81	23,63	49,80	
tmax (h)	n	21	20	20	20	
	Mediana	1	1	0,75	1	
	Rango	0,5, 3	0,5, 2	0,25, 4	0,5, 3	
Parámetros FC	Estadísticas	Tratamiento del Estudio				
		OXN 2,5/1,25 mg	IR OXN 5/2,5 mg	IR OXN 10/5 mg	IR OXN 20/10 mg	IR
T1/2Z (h)	n	21	20	18	20	
	Media	4,00	3,96	3,99	4,04	
	SE	0,212	0,167	0,165	0,137	
	LS Media	4,00	3,95	3,98	4,01	
LambdaZ (h ⁻¹)	n	21	20	18	20	
	Media	0,184	0,181	0,180	0,175	
	SE	0,0102	0,0076	0,0087	0,0059	
	LS Media	0,184	0,181	0,181	0,177	

Se registraron valores similares para todas las concentraciones de tabletas IR OXN para los parámetros tmax y t1/2Z.

Cada una de las concentraciones de tabletas IR OXN entregaron una biodisponibilidad ajustada a dosis equivalente de oxicodona a la tableta IR OXN 2,5/1,25 mg en términos de AUCt, AUCINF y Cmax, con intervalos de confianza de 90% para cada una de las razones de comparación que caen dentro de los límites de aceptabilidad de 80-125% para la bioequivalencia. Los resultados del análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos de oxicodona se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8 - Análisis Estadístico de la Proporcionalidad de Dosis de los Tratamientos para los Parámetros Farmacocinéticos de Oxicodona

Tratamiento comparaciones	AUCt Ensayo /Ref ^a	90% CI ^b	AUCINF Ensayo /Ref ^a	90% CI ^b	Cmax Ensayo /Ref ^a	90% CI ^b
OXN IR 5/2,5 vs OXN IR 2,5/1,25	100,0	95,0, 105,2	98,2	93,4, 103,2	95,5	87,6, 104,0
OXN IR 10/5 vs OXN IR 2,5/1,25	103,6	98,4, 109,0	100,6	95,5, 106,0	95,5	87,7, 104,1
OXN IR 20/10 vs OXN IR 2,5/1,25	102,2	97,1, 107,6	98,8	94,0, 103,9	100,7	92,4, 109,7

CI = intervalo de confianza

^a Estimado del modelo lineal de efectos mixtos. Estimado log natural de parámetro calculado mediante transformación de los estimados de escala logarítmica de vuelta a la escala lineal, lo que es estimado de proporciones.

^b 90% intervalos de confianza obtenidos transformando los intervalos de confianza en la escala a la escala de proporción.

Las proporciones son ajustadas a dosis

Naloxona-3-glucuronido

Los parámetros farmacocinéticos de naloxona-3-glucuronido se analizaron como un sustituto para naloxona.

El resumen de estadísticas para naloxona-3-glucuronido se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9 – Resumen de Estadísticas para los Parámetros Farmacocinéticos de Naloxona-3-glucuronido

Parámetros FC	Estadísticas	Tratamiento del estudio				
		OXN 2,5/1,25 mg	IR OXN 5/2,5 mg	IR OXN 10/5 mg	IR OXN 20/10 mg	IR
AUCt (ng.h/mL)	n	21	20	20	20	
	Media Geometrica	38.6	79.4	162.5	321.9	
	SE Geométrica	1.06	1.05	1.05	1.06	
	Media	LS 38.6	79.8	160.6	319.6	
	Exponenciada					

Parámetros FC	Estadísticas	Tratamiento del estudio				
		OXN 2,5/1,25 mg	IR OXN 5/2,5 mg	IR OXN 10/5 mg	IR OXN 20/10 mg	IR
AUCINF (ng.h/mL)	n	12	11	10	10	
	Media Geometrica	40.5	90.7	169.7	336.4	
	SE Geométrica	1.07	1.06	1.07	1.11	
	Media	LS 40.7	86.3	167.8	322.6	
	Exponenciada					
Cmax (ng/mL)	n	21	20	20	20	
	Media Geometrica	21.10	46.27	89.11	177.24	
	SE Geométrica	1.096	1.082	1.086	1.100	
	Media	LS 21.12	46.51	87.46	175.98	
	Exponenciada					
tmax (h)	n	21	20	20	20	
	Mediana	0.5	0.5	0.5	0.5	
	Rango	0.25, 0.75	0.25, 1	0.25, 2.5	0.25, 3	
T1/2Z (h)	n	12	11	10	10	
	Media	10.04	8.88	11.51	15.68	
	SE	1.246	1.586	2.215	3.695	
	LS Media	9.80	8.58	12.09	15.72	
LambdaZ (h ⁻¹)	n	12	11	10	10	
	Media	0.080	0.096	0.082	0.072	
	SE	0.0091	0.0109	0.0156	0.0152	
	LS Media	0.083	0.096	0.076	0.070	

Se registraron valores similares para todas las concentraciones de tabletas IR OXN para tmax. Los valores de la media t1/2Z estaban en el rango desde 8,88 horas para la concentración de tableta IR OXN a las 15,68 horas para la concentración de tableta IR OXN 20/10 mg.

Cada una de las concentraciones de tableta IR OXN proveyeron una biodisponibilidad ajustada a dosis equivalente de naloxona-3-glucuronido para la tableta IR OXN 2,5/1,25 mg en términos de AUCt, AUCINF y Cmax, con los intervalos de confianza de 90% para cada una de las razones de comparación que caen dentro de los límites de aceptabilidad de 80-125% para la bioequivalencia, con excepción del intervalo de confianza superior de 90% para la razón de Cmax para IR OXN 5/2,5 mg vs. IR OXN 2,5/1,25 mg, que fue de 131,9%. Los resultados del análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos de naloxona-3-glucuronido se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10 - Análisis estadístico de la Proporcionalidad de Dosis de los Tratamientos para los Parámetros Farmacocinéticos de Naloxona-3-Glucuronido

Tratamiento comparaciones	AUCt Ensayo /Ref ^a	90% CI ^b	AUCINF Ensayo /Ref ^a	90% CI ^b	Cmax Ensayo /Ref ^a	90% CI ^b
OXN IR 5/2,5 vs OXN IR 2,5/1,25	103,4	94,7, 112,8	106,2	91,6, 123,0	110,1	92,0, 131,9
OXN IR 10/5 vs OXN IR 2,5/1,25	104,0	95,3, 113,5	103,2	88,2, 120,8	103,5	86,5, 124,0

Tratamiento comparaciones	AUCt Ensayo /Ref ^a	90% CI ^b	AUCINF Ensayo /Ref ^a	90% CI ^b	Cmax Ensayo /Ref ^a	90% CI ^b
OXN IR 20/10 vs OXN IR 2,5/1,25	103,4	94,8, 112,9	99,2	85,8, 114,7	104,2	87,0, 124,8

CI = intervalo de confianza

^a Estimado del modelo lineal de efectos mixtos. Estimado log natural de parámetro calculado mediante transformación de los estimados de escala logarítmica de vuelta a la escala lineal, lo que es estimado de proporciones.

^b 90% intervalos de confianza obtenidos transformando los intervalos de confianza en la escala a la escala de proporción .

Las proporciones son ajustadas a dosis

8. Conclusiones:

Alcanzó la bioequivalencia ajustada a dosis para cada una de las concentraciones de tableta OXN IR respecto de la tableta IR OXN 2,5/1,25 mg para los analitos principales de oxicodona y naloxona-3-glucuronido. La proporcionalidad de dosis ha sido confirmada para las concentraciones de tableta IR OXN en el rango desde 2,5/1,25 mg a 20/10 mg. The concentraciones plasmáticas de naloxona fueron extremadamente bajos, particularmente con las dosis menores, confirmando resultados de estudios previos y soportando el análisis del sustituto naloxona-3-glucuronido.

Ejemplo 3: Estudio de dosis única para comparar la biodisponibilidad de las tabletas IR-OXN 20/10 con la tableta de 20/10 mg oxicodona/naloxona de liberación prolongada (Targin®) en individuos sanos

1. Objetivo:
The objetivos de este estudio fueron evaluar la farmacocinética, biodisponibilidad y seguridad de la tableta OXN IR 20/10 mg, la tableta OXN PR 20/10 mg, y la cápsula de oxicodona IR 20 mg cuando se administró en un estado de ayuno, a individuos sanos.
2. Población del ensayo:
Se planificó randomizar un total de 21 individuos hombre y mujer adultos sanos, para recibir el medicamento del estudio con la finalidad que 18 individuos completaran el estudio y proporcionaran datos farmacocinéticas válidos. Un total de 22 individuos se registraron y se randomizaron y 21 individuos completaron el estudio. Un

individuo discontinuó antes de la administración del medicamento del estudio (es decir, OXN u oxycodona).

Criterio de Inclusión

Los individuos a ser incluidos en el estudio fueron aquellos que cumplieron todos los siguientes criterios:

1. individuos mujer o hombre de edades desde 18 a 55 años inclusive.
2. las individuos mujer que eran sexualmente activas o que se volvieron sexualmente activas durante el estudio debían estar utilizando métodos anticonceptivos altamente efectivos a lo largo del estudio. Un método altamente efectivo de control de natalidad se definió como uno que resulta en una baja tasa de falla (es decir menos de 1% por año) cuando se utiliza de manera consistente y de manera correcta tal como son la esterilización, implantes, inyectables, anticonceptivos orales combinados, algunos dispositivos intrauterinos, o una pareja vasectomizada.
3. Las individuos mujer de menos de un año de post-menopausia debían tener un ensayo de embarazo negativo y no encontrarse amamantando.
4. Las individuos mujer que habían sido post-menopáusicas por > 1 año y que tenían un nivel sérico elevado de hormona folículo estimulante (FSH) o que fueron tratadas con una terapia de reemplazo hormonal (HRT).
5. Peso corporal en el rango de 55 a 100 kg y un índice de masa corporal (BMI) ≥ 18 y ≤ 29 .
6. Sanos y libres de hallazgos anormales importantes tal como se determina mediante la historia médica, el examen físico, signos vitales, ensayos de laboratorio y electrocardiograma (ECG).
7. Comprometidos a consumir todo el alimento suministrado a lo largo del estudio.
8. Que el médico de atención primaria del individuo haya confirmado que dentro de los 12 meses anteriores el individuo era adecuado para formar parte de estudios clínicos.

Criterio de Exclusión

Los individuos a ser excluidos del estudio fueron aquellos que cumplieron cualquiera de los siguientes criterios:

1. Cualquier historia de abuso de drogas o alcohol.
2. Cualquier historia de condiciones que puedan haber interferido con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de droga.
3. Uso de medicamentos que contienen opioides o antagonistas opioides en los 30 días previos.
4. Cualquier historia de náuseas o vómitos frecuentes sin importar su etiología.
5. Cualquier historia de ataques o trauma de cabeza sintomáticos.
6. Participación en un estudio clínico de drogas durante los 90 días anteriores a la dosis inicial en este estudio.
7. Cualquier enfermedad importante durante las 4 semanas anteriores a la entrada a este estudio.
8. Uso de cualquier medicamento incluyendo vitaminas, suplementos de hierbas y/o minerales durante los 7 días anteriores a la dosis inicial o durante el transcurso de este estudio (con la excepción del uso continuado de HRT y de anticonceptivos).

9. Rechazo a abstenerse de ingerir alimento durante 8 horas antes y 4 horas después de la administración de la droga del estudio y a abstenerse totalmente de consumir bebidas que contienen cafeína o xantina durante cada internación.
10. Ingesta semanal de alcohol que excede el equivalente de 14 unidades/semana para las mujeres y de 21 unidades/semana para los hombres.
11. Consumo de bebidas alcohólicas dentro de las 48 horas anteriores a la administración de la droga del estudio, y rechazo a rechazar a abstenerse de consumir alcohol por al menos 48 horas después de la administración de la droga del estudio.
12. Historia de tabaquismo dentro de los 45 días de la administración de la droga del estudio y rechazo a abstenerse de fumar durante el estudio.
13. Donación de sangre o de productos de sangre realizados dentro de los 30 días anteriores a la administración de la droga del estudio o en cualquier momento durante el estudio, con la excepción que sea requerido por este protocolo.
14. Resultados positivos de control de drogas en orina, prueba de alcohol, ensayos para antígeno superficial de hepatitis B (HBsAg), anticuerpo anti-Hepatitis C, o para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
15. Sabida sensibilidad a la oxicodona, naloxona, naltrexona o a los compuestos relacionados.
16. Rechazo a permitir que su médico de atención primaria sea informado.

Los datos demográficos de la población de individuos se muestran en la Tabla 11. El estudio de población comprendió 11 individuos hombre y 10 individuos mujer con una edad media de 33 años (Rango: 20 a 52 años). Todos los individuos eran Caucásicos.

Tabla 11 – Resumen de Demografía y Características Basales

Demografía	Estadística	Mujer (N=10)	Hombre (N=11)	Total (N=21)
Edad (años)	n	10	11	21
	Media (SD)	32,3 (8,67)	34,5 (10,48)	33,4 (9,48)
	Mediana	29	36	35
	Min, Max	22, 44	20, 52	20, 52
Raza, n (%)	Asian	0	0	0
	Black	0	0	0
	Caucasian	10 (100%)	11 (100%)	21 (100%)
	Other	0	0	0
Género, n(%)	Femenino			10 (47,6%)
	Masculino			11 (52,4%)
Peso (kg)	n	10	11	21
	Media (SD)	65,23 (6,691)	78,42 (12,195)	72,14 (11,835)
	Mediana	63,25	78,3	71,7
	Min, Max	56,9, 75	58, 97,3	56,9, 97,3
Altura (cm)	n	10	11	21
	Media (SD)	165,1 (4,82)	180,1 (6,07)	173,0 (9,37)
	Mediana	165	181	173
	Min, Max	156, 173	168, 191	156, 191
BMI (kg/m ²)	n	10	11	21
	Media (SD)	23,94 (2,289)	24,07 (2,771)	24,01 (2,490)
	Mediana	23,5	24,2	23,9
	Min, Max	21,4, 28,7	18,5, 28	18,5, 28,7

3. Diseño del Estudio:

El estudio consistió de un estudio abierto de convergencia randomizada de 3 tratamientos de 3 períodos, de una dosis única. Cada individuo recibió dosis orales únicas de tabletas IR OXN 20/10 mg, cápsula de oxicodona IR 20 mg y tableta OXN PR 20/10 mg (Targin®). Los individuos recibieron cada uno de estos tres tratamientos de acuerdo a un esquema de adjudicación al azar (RAS), con al menos un período de liberación de 7 días entre cada dosificación.

Los individuos asistieron a una visita de control dentro de los 21 días desde el primer día de dosificación de Período del Estudio 1. Los individuos elegibles fueron entonces verificados en la unidad del estudio en el día antes de la dosificación en cada período del estudio. Se administró a los individuos la droga del estudio adecuada en un estado de ayuno a la mañana siguiente.

Las muestras para farmacocinética se tomaron durante 36 horas después de la administración de la droga del estudio en cada período del estudio, y se liberaron los individuos después de la muestra de sangre de la hora 36.

Durante cada período del estudio, se controlaron los signos vitales (pulso, presión sanguínea, y velocidad de respiración) pre-dosis y luego a las 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, y 36 horas después de la dosificación. Se controló la temperatura oral pre-dosis, y a las 24 y 36 horas después de la dosificación.

Se registraron los efectos adversos a lo largo del estudio.

Los individuos asistieron a la visita post-estudio de los 4 a 7 días después de su última dosis de medicación del estudio en el caso de completar/descontinuar el estudio.

El diseño del estudio se establece en la Figura 6. Las abreviaciones en la Figura 6 son las siguientes:

R = Randomización.

P1, P2, P3 = Períodos 1 a 3 cada uno consistió de una dosis única de la droga del estudio seguida por muestreo de sangre y evaluaciones de seguridad por hasta 36 horas. Existió una liberación de 7 días entre las dosis de la droga del estudio en cada período del estudio. También se administró Naltrexona a las -13 h, -1 h y +11 h respecto de la dosificación de la droga de estudio en cada período del estudio.

PS med = Post-estudio médico 4 a 7 días después de la última dosis de droga del estudio en el caso de completar o descontinuar el estudio. Los individuos que recibieron naltrexona solo antes de la discontinuación del estudio fueron sometidos a un post-estudio médico antes de liberarlos de la unidad.

V1 a V5 = Visitas

4. Recolección de muestras de farmacocinética:

Comenzando en los días 1, 8, y 15, se recolectaron muestras seriadas de sangre (de 6 ml cada una) a los siguientes tiempos:

Tratamientos A y B:

Pre-dosis, y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, y 36 horas post-dosis (22 muestras de sangre por período de dosificación).

Tratamiento C:

Pre-dosis, y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, y 36 horas post-dosis (19 muestras de sangre por período de dosificación).

Si un individuo experimentó vómitos durante las 12 horas después de la dosificación con la tableta OXN PR 20/10 o dentro de 6 horas después de la dosificación con la tableta OXN IR 20/10 o con la cápsula de oxicodona IR 20 mg, no se tomó muestras de farmacocinética sanguínea para ese individuo por el resto del período del estudio.

La ventana de tiempo aceptable desde los tiempos nominales de muestreo de sangre fue de ± 5 minutos.

Aproximadamente 378 ml de sangre (22 muestras de 6 ml en dos ocasiones y 19 muestras de 6 ml en una ocasión) se tomaron de cada individuo para las mediciones farmacocinéticas.

5. Tratamientos administrados:

Los tratamientos administrados en este estudio se presentan a continuación:

Tratamientos de ensayo:

Tableta IR OXN 20/10 mg. El tratamiento se administró por vía oral, en un estado de ayuno, como sigue:

Tratamiento A: Una tableta OXN IR 20/10 mg

Tratamientos de Referencia:

Cápsula de oxicodona IR 20 mg (OxyNorm®, Napp Pharmaceuticals Ltd, UK). El tratamiento se administró por vía oral, en un estado de ayuno, como sigue:

Tratamiento B: Una cápsula de oxicodona IR 20 mg

Tableta OXN PR 20/10 mg (Targin®). Elaborada por Bard Pharmaceuticals Ltd, UK. El tratamiento se administró por vía oral, en un estado de ayuno, como sigue:

Tratamiento C: Una tableta OXN PR 20/10 mg

La dosificación de la droga de estudio ocurrió bajo la entrega de naltrexona para reducir el riesgo de los eventos adversos relacionados con opioides en cada período del estudio. Las tabletas de clorhidrato de Naltrexona de 50 mg (Nalorex® tablets, Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd), se administraron por vía oral como sigue:

Una tableta de naltrexona de 50 mg, se tragó entera con 100 ml de agua, a las -13 h (Días -1, 7, y 14), y a la -1 h y 11 h (Días 1, 8, y 15) respecto de la dosificación de droga de estudio (3 dosis en total).

6. Parámetros farmacocinéticos:

Los datos de concentración plasmática y los parámetros farmacocinéticos se listaron para los individuos en la población inscrita.

Los datos de concentración plasmática para cada analito se resumieron de manera descriptiva por punto de tiempo y por tratamiento para individuos en la población inscrita. Las concentraciones plasmáticas individuales y medias para cada analito también se graficaron a largo del tiempo para cada tratamiento.

Los parámetros farmacocinéticos (AUCt, AUCINF, Cmax, tmax, LambdaZ y t1/2Z) para cada analito se resumieron de manera descriptiva por tratamiento para todos los individuos en el análisis de población completo para los parámetros farmacocinéticos. Para obtener un parámetro farmacocinético válido, un individuo no debe haber experimentado vómitos dentro de las 12 horas después de la dosificación con la tableta OXN PR 20/10 o dentro de 6 horas después de la dosificación con la tableta OXN IR 20/10 o con la cápsula oxicodona IR 20 mg.

Los datos transformados por Log para los analitos oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6β-naloxol, naloxona-3-glucuronido y 6β-naloxol-3-glucuronido y los parámetros farmacocinéticos AUCt, AUCINF y Cmax se analizaron utilizando un modelo 18 de efecto lineal mixto, con términos fijos para el tratamiento y el periodo y un efecto al azar por individuo.

Las proporciones de tratamiento/diferencias y sus intervalos de confianza de 90% asociados se calcularon a partir de la menor media cuadrada.

Los tratamientos a se comparados fueron como sigue:

- IR OXN 20/10 vs oxicodona IR 20 mg
- IR OXN 20/10 vs OXN PR 20/10

Metabolito: las proporciones de droga parental se calcularon para cada tratamiento utilizando AUCt y, donde fue posible, los valores AUCINF.

Todos los cálculos farmacocinéticos se realizaron utilizando WinNonlin Enterprise Edition, versión 4.1.

7. Resultados:

Los resultados para los parámetros farmacocinéticos de oxicodona, naloxona y naloxona-3-glucuronido se muestran en las Figuras 7 a 9 respectivamente para los individuos analizados.

Oxicodona

El resumen de estadísticas para oxicodona se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12 – Resumen de Estadísticas para los Parámetros farmacocinéticas de Oxycodona

Parámetros FC	Estadísticas	OXN IR 20/10	Oxycodona IR 20 mg	OXN PR 20/10
AUCt (ng.h/ml)	n	21	20	18
	Media Geometrica	269,7	267,2	269,8
	SE Geométrica	1,06	1,06	1,05
	Media	LS 268,8	270,9	277,3
	Exponenciada			
AUCINF (ng.h/ml)	n	21	20	17
	Media Geometrica	270,9	268,4	275,5
	SE Geométrica	1,06	1,06	1,05
	Media	LS 270,0	272,1	280,3
	Exponenciada			
Cmax (ng/ml)	n	21	20	18
	Media Geometrica	56,02	55,16	25,25
	SE Geométrica	1,074	1,071	1,037
	Media	LS 55,78	55,75	25,43
	Exponenciada			
tmax (h)	n	21	20	18
	Mediana	0,75	1	2,5
	Rango	0,5, 1,5	0,5, 3	1, 4
T1/2Z (h)	n	21	20	17
	Media	4,20	4,15	4,30
	SE	0,133	0,127	0,194
	LS Media	4,19	4,13	4,35
LambdaZ (h ⁻¹)	n	21	20	17
	Media	0,168	0,169	0,166
	SE	0,0051	0,0045	0,0072
	LS Media	0,168	0,170	0,164

Comparado con la tableta OXN PR 20/10, la IR OXN IR 20/10 posee una disponibilidad media oral de oxycodona de 96,3% con intervalos de confianza de 90% que cumplen el criterio para la bioequivalencia. Cuando se compara una formulación de liberación inmediata y de liberación prolongada, la Cmax para la tableta OXN IR 20/10 fue significativamente superior que para la tableta OXN PR 20/10.

Comparado con la cápsula de oxycodona IR, la IR OXN 20/10 presentó una disponibilidad media oral de oxycodona de 99,2%, y la razón de Cmax media de 100%. Todas las evaluaciones de bioequivalencia para estas comparaciones poseían intervalos de confianza de 90% que cumplen el criterio para la bioequivalencia.

Los valores medio de la vida media para oxycodona fueron similares a lo largo de todos los tratamientos, en el rango desde 4,2 a 4.3 horas.

La cápsula IR OXN 20/10 y la cápsula IR 20 mg de oxycodona presentaron valores de mediana similares para tmax. OXN PR 20/10 presentó una tmax más tardía que los otros tratamientos.

Los resultados del análisis estadístico de oxycodona parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13 – Resumen de las Proporciones para los Parámetros farmacocinéticos de Oxycodona

Parámetros FC	Comparación del Tratamiento	Ensayo/ Referencia ^a	Intervalo de Confianza 90%	
			Intervalo ^b -Inferior-	-Superior-
AUCt	OXN IR 20/10 vs. OXN PR 20/10	96,9	92,0	102,2
	OXN IR 20/10 vs. oxycodona IR 20 mg	99,2	94,4	104,3
AUCINF	OXN IR 20/10 vs. OXN PR 20/10	96,3	91,3	101,6
	OXN IR 20/10 vs. oxycodona IR 20 mg	99,2	94,4	104,3
Cmax	OXN IR 20/10 vs. OXN PR 20/10	219,3	193,9	248,0
	OXN IR 20/10 vs. oxycodona IR 20 mg	100,0	88,9	112,6

^a Estimado del modelo lineal de efectos mixtos. Estimado log natural de parámetro calculado mediante transformación de los estimados de escala logarítmica de vuelta a la escala lineal, lo que es estimado de proporciones.

^b intervalos de confianza obtenidos transformando los intervalos de confianza en la escala a la escala de proporción.

Naloxona-3-glucuronido

El resumen de estadísticas para naloxona-3-glucuronido se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14 – Resumen de Estadísticas para los Parámetros farmacocinéticos de Naloxona-3-glucuronido

Parámetros PK	Estadísticas	OXN IR 20/10	OXN PR 20/10
AUCt (ng.h/ml)	n	21	18
	Media Geométrica	297,0	288,0
	SE Geométrica	1,05	1,06
	Media Exponenciada	LS 297,5	286,6
AUCINF (ng.h/ml)	n	9	11
	Media Geométrica	301,3	311,0
	SE Geométrica	1,05	1,08
	Media Exponenciada	LS 288,7	319,3
Cmax (ng/ml)	n	21	18
	Media Geométrica	143,58	47,22
	SE Geométrica	1,070	1,055
	Media Exponenciada	LS 144,40	46,17
tmax (h)	n	21	18
	Mediana	0,5	1
	Rango	0,25, 1,5	0,5, 2
T1/2Z (h)	n	9	11
	Media	8,73	9,08
	SE	1,359	1,307
	LS Media	6,78	10,05
LambdaZ (h ⁻¹)	n	9	11
	Media	0,092	0,087
	SE	0,0111	0,0080
	LS Media	0,099	0,086

Comparado con la tableta OXN PR 20/10, la IR OXN 20/10 tuvo una biodisponibilidad media oral de naloxona-3-glucuronido de 90,4% con intervalos de

confianza de 90% que cumplieron el criterio para la bioequivalencia. Cuando se compara una formulación de liberación inmediata y de liberación prolongada, la Cmax para IR OXN 20/10 fue significativamente mayor que para la tableta OXN PR 20/10.

Los valores medios de la vida media fueron similares para las tabletas IR OXN (8,7 horas) y OXN PR (9,1 horas).

El valor de tmax para la tableta OXN PR 20/10 ocurrió más tarde que para IR OXN 20/10.

Los resultados del análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos de naloxona-3-glucuronido se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15 - Resumen de Proporciones para los Parámetros farmacocinéticas de Naloxona-3-glucuronido

Parámetros FC	Comparación del Tratamiento	Ensayo/ Referencia ^a	Intervalo de Confianza de 90% ^b	
			-Inferior-	-Superior-
AUCt	OXN IR 20/10 vs. OXN PR 20/10	103,8	99,0	108,9
AUCINF	OXN IR 20/10 vs. OXN PR 20/10	90,4	80,3	101,7
Cmax	OXN IR 20/10 vs. OXN PR 20/10	312,7	276,4	353,9

^a Estimado del modelo lineal de efectos mixtos. Estimado log natural de parámetro calculado mediante transformación de los estimados de escala logarítmica de vuelta a la escala lineal, lo que es estimado de proporciones.

^b 90% intervalos de confianza obtenidos transformando los intervalos de confianza en la escala a la escala de proporción.

8. Conclusiones:

Los resultados para los parámetros farmacocinéticos revelaron la buena biodisponibilidad equivalente de oxicodona y naloxona (o del sustituto naloxona-3-glucuronido) de IR OXN 20/10 mg y la tableta OXN PR 20/10 mg, y la bioequivalencia de IR OXN 20/10 mg y la cápsula IR 20 mg de oxicodona con respecto de la oxicodona. La Naloxona, tal como se esperaba, presentó una biodisponibilidad muy baja, confirmando los resultados de estudios previos y soportando el análisis del sustituto naloxona-3-glucuronido.

Experimento 4: Estabilidad al almacenamiento de las tabletas IR-OXN 20/10, IR-OXN10/5, IR-OXN5/2,5 e IR-OXN2,5/1,25

Se almacenaron muestras de tabletas IR-OXN 20/10, IR-OXN10/5, IR-OXN5/2,5 e IR-OXN2,5/1,25 en envases tipo blister de PVC/PVdC lámina de aluminio a 25°C/60%RH y 40°C/75%RH.

Se proveen los datos de estabilidad para los lotes de las tabletas IR-OXN 20/10, IR-OXN10/5, IR-OXN5/2,5 e IR-OXN2,5/1,25 después de 3 meses de almacenamiento a 25°C/60%RH y 40°C/75%RH.

Los datos abajo indicados confirman la estabilidad de las tabletas de liberación inmediata de clorhidrato de oxicodona/clorhidrato de naloxona con respecto a las características físicas y la disolución.

Almacenamiento de IR-oxn 2,5/1,25 a 25°C/60%RH

Análisis	INICIAL	3 meses
Peso promedio		
Media (mg)	153,53	155,21
Dureza		
Media (kp)	5,17	4,1 0
Naloxona HCl		
Clorhidrato de naloxona (mg/tab)	1,20	1,21
Oxicodona HCl		
Clorhidrato de oxicodona (mg/tab)	2,44	2,43
Disolución Media		
Naloxona		
15 minutos	96	98
45 minutos	98	99
Oxicodona		
15 minutos	97	99
45 minutos	98	98

Almacenamiento de IR-oxn 2,5/1,25 a 40°C/75%RH

Análisis	INICIAL	1 mes	3 meses
Peso promedio			
Media (mg)	153,53	155,03	156,05
Dureza			
Media (kp)	5,17	3,42	2,98
Naloxona HCl			
Clorhidrato de naloxona (mg/tab)	1,20	1,20	1,16
Oxicodona HCl			
Clorhidrato de oxicodona (mg/tab)	2,44	2,42	2,38
Disolución Media			
(Oxicodona)			
15 minutos	97	97	95
45 minutos	98	98	95
(naloxona)			
15 minutos	97	97	94
45 minutos	98	98	94

50

Almacenamiento de IR-OXN 5/2,5 a 25°C/60%RH

Análisis	INICIAL	3 meses
Peso promedio Media (mg)	152,54	154,20
Dureza		
Media (kp)	4,82	3,50
Naloxona HCl		
Clorhidrato de naloxona (mg/tab)	2,37	2,40
Oxicodona HCl Clorhidrato de Oxicodona (mg/tab)	4,86	4,91
Disolución Media		
Oxicodona		
15 minutos	97	100
45 minutos	98	100
Naloxona		
15 minutos	95	86
45 minutos	96	97

Las sustancias totales relacionadas después de un almacenamiento inicial, fueron de alrededor de 0,3%. Esto cambió aun máximo de 0,5% después del almacenamiento durante 12 meses.

Almacenamiento de IR-OXN 5/2,5 a 40°C/75%RH

Análisis	INICIAL	1 mes	3 meses
Peso promedio			
Clorhidrato de Oxicodona (mg)	152,54	156,31	153,94
Dureza			
Clorhidrato de Oxicodona (kp)	4,82	2,28	2,32
Naloxona HCl			
Clorhidrato de naloxona (mg/tab)	2,37	2,39	2,34
Oxicodona HCl			
Clorhidrato de Oxicodona (mg/tab)	4,86	4,94	4,84

Disolución Media			
Oxicodona			
15 minutos	97	97	100
45 minutos	98	97	100
Naloxona			
15 minutos	95	94	96
45 minutos	95	94	96

Las sustancias totales relacionadas después de un almacenamiento inicial, fueron de alre

Almacenamiento de IR-OXN 10/5 a 25°C/60%RH

Análisis	INICIAL	3 meses
Peso promedio		
Media (mg)	155,16	158,02
Dureza		
Media (kp)	4,38	3,68
Naloxona HCl		
Clorhidrato de Naloxona (mg/tab)	4,93	5,00
Oxicodona HCl		
Clorhidrato de Oxicodona (mg/tab)	10,11	10,30
Disolución Media		
Oxicodona		
15 minutos	102	104
45 minutos	103	104
Naloxona		
15 minutos	100	100
45 minutos	101	100

Las sustancias totales relacionadas después de un almacenamiento inicial, fueron de alrededor de 0,3%. Esto se mantuvo constante a lo largo de un periodo de almacenamiento de 12 meses.

Almacenamiento de IR-OXN 10/5 a 40°C/75%RH

Análisis	INICIAL	1 mes	3 meses
Peso promedio			
Media (mg)	155,16	157,58	157,47
Dureza			
Media (kp)	4,38	2,43	2,34
Naloxona HCl			
Clorhidrato de Naloxona	4,93	4,89	4,84

52

(mg/tab)			
Oxicodona HCl			
Clorhidrato de Oxicodona (mg/tab)	10,11	10,15	10,03
Disolución Media			
Oxicodona			
15 minutos	102	102	103
45 minutos	103	102	103
Naloxona			
15 minutos	100	98	99
45 minutos	101	99	99

Las sustancias totales relacionadas después de un almacenamiento inicial, fueron de alrededor de 0,3%. Esto cambió aun máximo de 1,7% después del almacenamiento durante 6 meses.

Almacenamiento de IR-OXN 20/10 a 25°C/60%RH

Análisis	INITIAL	3 months
Peso promedio Media (mg)	156,65	156,78
Dureza Media (kp)	4,82	4,19
Naloxona HCl Clorhidrato de Naloxona (mg/tab)	9,61	9,69
Oxicodona HCl Clorhidrato de Oxicodona (mg/tab)	19,72	19,72
Disolución Media Oxicodona		
15 minutos	99	100
45 minutos	100	100
Naloxona		
15 minutos	97	99
45 minutos	98	99

Las sustancias totales relacionadas después de un almacenamiento inicial, fueron de alrededor de 0,3%. Esto cambió aun máximo de 0,4% después del almacenamiento durante 12 meses.

Almacenamiento de IR-OXN 20/10 a 40°C/75%RH

Análisis	INICIAL	1 mes	3 meses
Peso promedio			
Media (mg)	156,65	157,19	158,31
Dureza			
Media (kp)	4,82	3,84	3,21
Naloxona HCl			
Clorhidrato de Naloxona (mg/tab)	9,61	9,66	9,67
Oxicodona HCl			
Clorhidrato de Oxicodona (mg/tab)	19,72	19,72	19,75
Disolución (media)			
Oxicodona			
15 minutos	99	97	100
45 minutos	100	98	97
Naloxona			
15 minutos	97	99	95
45 minutos	98	96	95

Las sustancias totales relacionadas después de un almacenamiento inicial, fueron de alrededor de 0,3%. Esto cambió aun máximo de 0,7% después del almacenamiento durante 6 meses.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata, CARACTERIZADA porque comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una proporción de 2:1 en peso (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma: naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), en donde la composición comprende al menos un desintegrante seleccionado del grupo que consiste de una combinación de 85% de monohidrato de lactosa secada por aspersion y 15% de almidón de maíz, croscarmelosa, glicolato sódico de almidón, crospovidona, ácido algínico e hidroxipropil celulosa de baja sustitución.

2. La composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la sal farmacéuticamente aceptable de oxicodona y la sal farmacéuticamente aceptable de naloxona se seleccionan de las sales clorhidrato de oxicodona y de naloxona.

3. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADA porque la composición comprende clorhidrato de oxicodona y el clorhidrato de naloxona como los únicos agentes farmacéuticamente activos.

4. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, CARACTERIZADA porque la formulación comprende una cantidad de oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a 1 mg hasta 160 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a 0,5 mg hasta 80 mg de clorhidrato de naloxona.

5. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo con la reivindicación 4, CARACTERIZADA porque la formulación comprende una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a 2,5 mg hasta 40 mg de clorhidrato de oxicodona y una

55

cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a 1,25 mg hasta 20 mg de clorhidrato de naloxona.

6. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADA porque la formulación comprende una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a 2,5 mg hasta 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a 1,25 mg hasta 10 mg de clorhidrato de naloxona.

7. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADA porque la formulación comprende 2,5 mg hasta 20 mg de clorhidrato de oxicodona y 1,25 mg hasta 10 mg de clorhidrato de naloxona.

8. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADA porque la composición comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona como los únicos agentes farmacéuticamente activos.

9. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8, CARACTERIZADA porque la composición está en la forma de una tableta, de una cápsula, de multiparticulados o de pellets.

10. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, CARACTERIZADA porque la composición comprende al menos un diluyente seleccionado del grupo que consiste de lactosa, almidón, celulosa microcristalina, manitol, maltitol, una combinación de 85% de monohidrato de lactosa secada por aspersión y 15% de almidón de maíz, sacarosa, sales de calcio y combinaciones de las mismas.

MGM\MGM\ID-258396\WPC13416