



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-133740-00000-0000
Fecha: 2011-10-10 11:43:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LIBERACION INMEDIATA

_____ QUE COMPRENDEN OXICODONA Y NALOXONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ EURO-CELTIQUE S.A.

DOMICILIO _____ LUXEMBURGO, LUXEMBURGO

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-133740- -00000-0000

Fecha: 2011-10-10 11:43:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **EURO-CELTIQUE S.A.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Luxemburgo.

Dirección: 2, avenue Charles de Gaulle,
L-1653 Luxemburgo,
Luxemburgo

Domicilio: Luxemburgo,
Luxemburgo

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Helen Kathleen DANAGHER**
c/o Mundipharma Research Limited,
191 Cambridge Science Park,
Milton Road,
Cambridge Cambridgeshire CB4 0GW,
Reino Unido

3. **Gerhard Josef HEUN**
c/o Mundipharma Research GmbH & Co.
KG,
Höhenstraße 10,
65549 Limburg,
Alemania

5. **Malcolm WALDEN**
c/o Mundipharma Research Limited,
191 Cambridge Science Park,
Milton Road,
Cambridge Cambridgeshire CB4 0GW,
Reino Unido

2. **Geoffrey Gerard HAYES**
c/o Mundipharma Research Limited,
191 Cambridge Science Park,
Milton Road,
Cambridge Cambridgeshire CB4 0GW,
Reino Unido

4. **Hassan MOHAMMAD**
c/o Mundipharma Research Limited,
191 Cambridge Science Park,
Milton Road,
Cambridge Cambridgeshire CB4 0GW,
Reino Unido

6. **Jonathon Oliver WHITEHOUSE**
c/o Mundipharma Research Limited,
191 Cambridge Science Park,
Milton Road,
Cambridge Cambridgeshire CB4 0GW,
Reino Unido

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/053028

Fecha: 10 de marzo de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/103039 A1

Fecha: 16 de septiembre de 2010

6

Título (54)

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA QUE
COMPRENDEN OXICODONA Y NALOXONA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/485

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	EP	10 de marzo de 2009	09154805.7

9	Comprobante de pago No.: 11-0091491	Fecha: 16 de septiembre de 2011
	Comprobante de pago No.: 11-0091492	Fecha: 16 de septiembre de 2011
	Comprobante de pago No.: 11-0097505	Fecha: 05 de octubre de 2011

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.

☒

Comprobante de pago por 21 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$567.000.oo.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/103039 A1

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐

Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12x12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

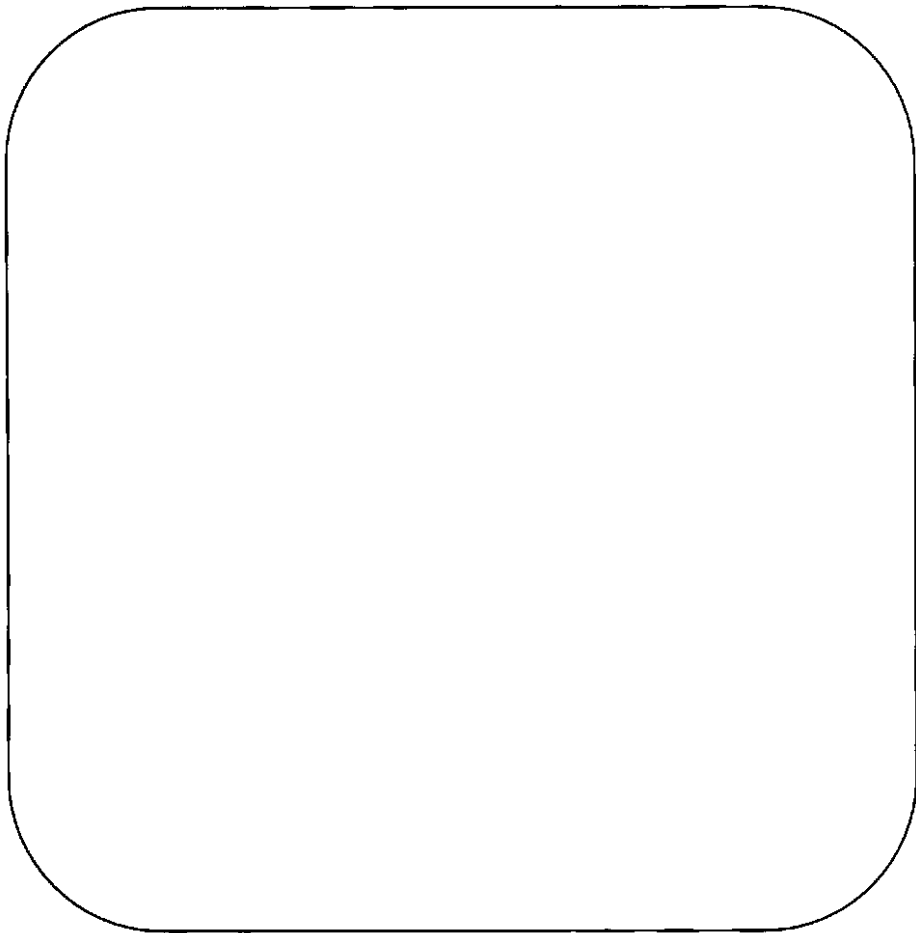
☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

45

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/103039 A1

Descripción:

Páginas 95 en español

Reivindicaciones: Número (s) 31

Figuras: Número (s) 9

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 3

DE LA ESCRITURA NUMERO: 3154
FECHA: 23/Junio/2011

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



CERTIFICADO SC 3880-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3156 - - - - -
No. TRES MIL CIENTO CINCUENTA Y SEIS - - -
DE FECHA: VEINTITRES (23) DE JUNIO - - -
DEL AÑO DOS MIL ONCE (2.011) - - - - -
OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL
CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. -----

ACTO: PODER -----

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3

APODERADOS: -----

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ C.C. 35.456.344

NIDIA OSORIO LOPEZ C.C. 39.787.682

OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA C.C. 79.524.634

EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY C.C. 52.006.265

JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí AMPARO

QUINTERO ARTURO / Notaria(o) Sexta(o) (6) - - - - de este Círculo
Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes
términos: -----

Compareció: con minuta escrita la señora ADRIANA ZAPATA GIRALDO, mayor
de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía
No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: -----

----- ESTIPULACIONES -----

PRIMERA: Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad
denominada CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35,
Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA: Que EURO-CELTIQUE S.A., sociedad constituida y existente bajo
las leyes de Luxemburgo, domiciliada en 2, Avenue Charles de Gaulle, L-1653,
Luxemburgo, Luxemburgo, designó a CAVELIER ABOGADOS como su
representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de
nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de
representación que se protocoliza. -----

TERCERA: Que en su carácter de representante legal de CAVELIER
ABOGADOS, y en desarrollo de la facultad otorgada por EURO-CELTIQUE S.A.,

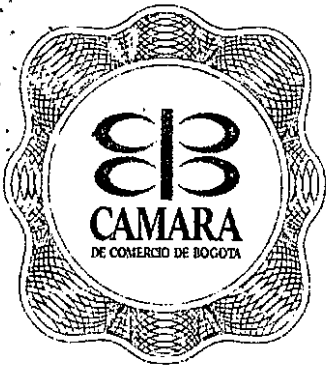


confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número **35.456.344** de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO: Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----



01



* 1 0 5 1 6 3 1 0 4 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

13 DE JUNIO DE 2011 HORA 11:15:12

R031742513

PAGINA: 1 de 3

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTA FE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DEDICACION DE DAD DE SANTA FE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA (CA)..

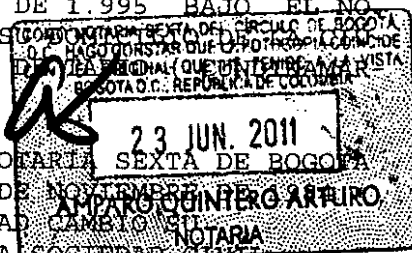
CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506
915	2011/02/28	0006	BOGOTA D.C.	2011/03/03	00013022

CERTIFICA:

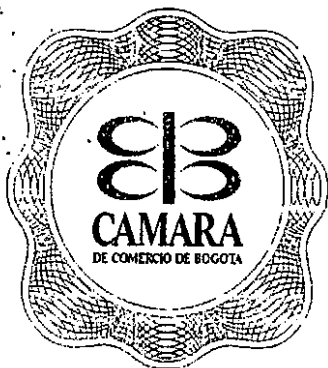
VIGENCIA DE LA NOTARIA DE BOGOTA D.C. SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE JUNIO DE 2011.

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :



01



* 1 0 5 1 6 3 1 0 5 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

13 DE JUNIO DE 2011 HORA 11:15:12

R031742513

PAGINA: 2 de 3

- SOCIO CAPITALISTA (S)

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00	VALOR: \$1,200.00
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
NO. CUOTAS: 8,800.00	VALOR: \$8,800.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA	C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
SARMIENTO CHARRY EDNA DARMELY	C.C. 000000052006265
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
TOBON FRANCO NATALIA	C.C. 000000051725514
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
OSORIO LOPEZ NIDIA	C.C. 000000039787682
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
CHAVARRO JORGE	C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
CORREA BARBOSA OSCAR FERNANDO	C.C. 000000079524634
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00

TOTALES

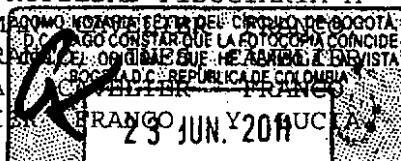
NO. CUOTAS: 10,000.00	VALOR: \$10,000.00
-----------------------	--------------------

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVALIER GAVIRIA TENDRA ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARAC. DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES



ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS QUE LE TENGA A LA VISTA; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; C) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR Y SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, NOMBRARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **



01

* 1 0 5 1 6 3 1 0 6 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

13 DE JUNIO DE 2011

HORA 11:15:12

R031742513

PAGINA: 3 de 3

★ ★

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

C.C. 000000002877024

QUE POR ACTA NO. 33 DE CONCEJO DEL 25 DE MARZO DE 2011, INSCRITA EL 10 DE MAYO DE 2011 BAJO EL NUMERO 00013098 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL SUPLENTE

PAEZ SANABRIA ALVARO

C.C. 000000019323543

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

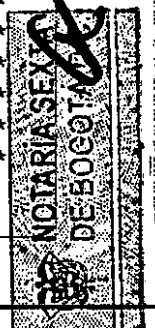
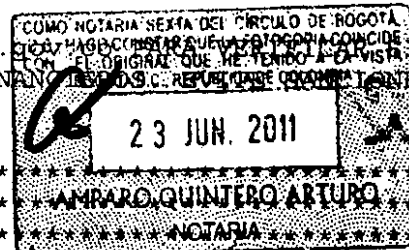
* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

★ ★ ★
★ ★ ★

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co COMO HOGAR PARA QUE LA INFORMACIÓN COINCIDA CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A LA VISTA. SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS A LOS REGISTROS DE LA SUPERINTENDENCIA.

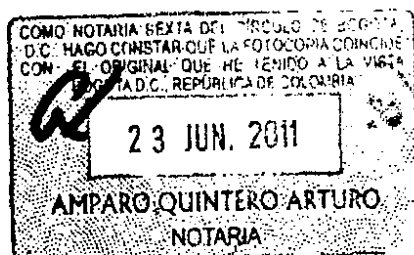
EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO.

[illegible]

VALOR : \$ 3,700

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban R



CAVELIER**ABOGADOS**

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION**REPRESENTATION**

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

EURO-CELTIQUE S.A.

domiciliado (s) 2, avenue Charles de Gaulle, L-1653
en/of Luxembourg, Luxembourg

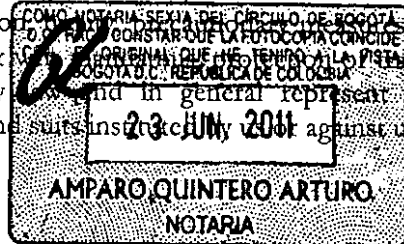
Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circuito de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, licensing, action for regulatory and in general represent as in actions and suits instituted against us.



The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint

demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 30 May 2011

En/in Zürich

Por/by Jörg FISCHER, Director

Firma/Signature

J. Fischer

Official Certification

Seen for authentication of the foregoing signature, affixed in our presence by

Mr. Jörg FISCHER, Swiss citizen of Grosswangen LU, in Wollerau SZ, personally known to us,

who is entred according to the "Extrait Registre de Commerce et des Sociétés Luxembourg" dated 17.05.2011 as "Administrateur" with the right to sign "Signature isolée de la société", for the

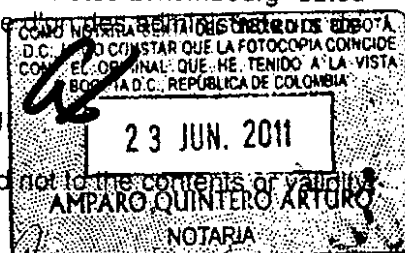
EURO-CELTIQUE S.A., having its registered domicile in Luxembourg

This legalization refers only to the authentication of the signature and not to the contents or validity of the document.

Zürich, 30th May 2011
BK no. 1717
Fee CHF 30.00

NOTARIAT WIEDIKON-ZÜRICH

Martin Schlatter, Deputy Notary Public



12

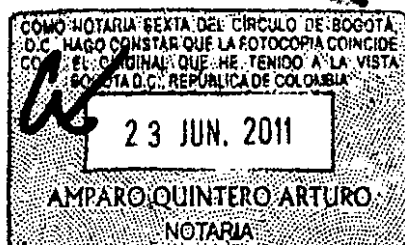
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Confederación Suiza, Cantón de Zurich
Confederação Suíça, Cantão de Zurique
El presente documento público / Este documento público
 2. Ha sido firmado por Darwin Schlatter
foi assinado por
 3. Actuando en calidad de Deputy Notary Public
na sua qualidade de
 4. Se halla sellado/timbrado con/está provisto do selo/carimbo do (da)
Notariat Wiedikon-Zurich
- Certificado
5. En/em 8090 Zurich/Zurique
 6. El/no dia 31 Mai 2011
 7. Por la Cancillería de Estado del Cantón de Zurich
pela Chancelaria de Estado do Cantão de Zurique
 8. Con el número/ano o No. 13334/2011
 9. Sello/timbre/selo/carimbo
 10. Firma/Assinatura



CH 12 DR Brenwald
D. Brenwald



TRADUCCIÓN OFICIAL 141/2011 AL ESPAÑOL DE LOS SELLOS Y
AUTENTICACIONES QUE APARECEN EN UN DOCUMENTO DE
REPRESENTACIÓN ESCRITO EN INGLÉS Y ESPAÑOL, CUYO TEXTO
TAMBIÉN SE RECONOCE OFICIALMENTE, POR EL CUAL EURO-CELTIQUE
S.A. DOMICILIADA EN 2, AVENUE CHARLES DE GAULLE, L-1653,
LUXEMBURGO, LUXEMBURGO OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS
RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A CAVELIER ABOGADOS.
DADO Y FIRMADO HOY 30 DE MAYO DE 2011 EN ZÜRICH, POR JÖRG
FISCHER, DIRECTOR. FIRMA ILEGIBLE.

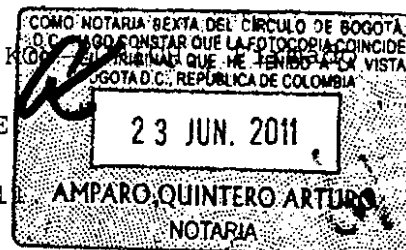
CERTIFICACIÓN OFICIAL

Visto para la autenticación de la firma precedente, fijada en
nuestra presencia por el señor JÖRG FISCHER, ciudadano suizo
de Grosswangen LU, en Wollerau SZ, a quien conocemos
personalmente, registrado en el "Extracto de Registro
Comercial y de Sociedades de Luxemburgo", de fecha 17 de mayo
de 2011 como administrador con derecho a firmar con su firma
única de administrador de la sociedad a nombre de EURO-
CELTIQUE S.A, con domicilio registrado en Luxemburgo.

Esta legalización se refiere únicamente a la autenticación de
la firma y no al contenido o la validez del documento.

Zürich, 30 de mayo de 2011, BK no. 1717, Honorarios en
francos suizos 30.00. NOTARIA DE WEIDIK
MARTIN SCHLATTER, NOTARIO PÚBLICO SUPLENTE

APOSTILLA 13334/2011 DEL 31 DE MAYO DE 2011
COLO-13416-841-004-8 ECN\ECN\ID-194821\WPCL002G



40 MINUTOS. 210 palabras

Bogotá, 20 de junio de 2011

Eduardo Calado
Eduardo Calado Regules
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Ces. 541 Febrero de 1976

NOTARIA SEXTO
DE BOGOTÁ



QUINTO: Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación

otorgado el día **30 de Mayo de 2011** por **EURO-CELTIQUE S.A.**, documento que está debidamente legalizado por Apostilla. -----

Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO** domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. -----

----- **HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO** -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita Notaria quien en esta forma lo autoriza. -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ **44.000** -----

IVA: \$ **19.600** -----

ECAUDO SUPERINTENDENCIA: \$**3.700.00** -----

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: \$**3.700.00** -----

RESOLUCIÓN 11621 DE DICIEMBRE 22 DE 2010 MODIFICADA MEDIANTE

RESOLUCIÓN 11903 DE DICIEMBRE 30 DE 2010 -----

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las hojas de papel notarial números: **7-700124 764101, 7-700124 764156.**


ADRIANA ZAPATA GIRALDO

C.C. 51620061

TEL. 3473611

Representante Legal de CAVELIER ABOGADOS





AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

Elaboró:	Angelica.T3386.PE.Cavelier
Identificó:	P5E
Revisó:	
Cerró :	36



ES FIEL Y TERCERA COPIA (FOTOCOPIA), TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3156 DE FECHA 23 DE JUNIO DE 2011.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 09 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 22 DE SEPTIEMBRE DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMPARO QUINTERO ARTURO.
NOTARIA SEXTA (6ta). DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 September 2010 (16.09.2010)



PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/103039 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/485 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/053028

(22) International Filing Date:

10 March 2010 (10.03.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09154805.7 10 March 2009 (10.03.2009) EP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DANAGHER, He-
len Kathleen [GB/GB]; c/o Mundipharma Research Lim-
ited; 191 Cambridge Science Park, Milton Road, Cam-
bridge Cam CB4 0GW (GB). HAYES, Geoffrey Gerard
[GB/GB]; c/o Mundipharma Research Limited, 191 Cam-
bridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cam-
bridgeshire CB4 0GW (GB). HEUN, Gerhard Josef
[DE/DE]; c/o Mundipharma Research GmbH & Co. KG,
Höhenstraße 10, 65549 Limburg (DE). MOHAMMAD,
Hassan [—/GB]; c/o Mundipharma Research Limited,
191 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge
Cambridgeshire CB4 0GW (GB). WALDEN, Malcolm
[GB/GB]; c/o Mundipharma Research Limited, 191 Cam-
bridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cam-

bridgeshire CB4 0GW (GB). WHITEHOUSE, Jonathon
Oliver [GB/GB]; c/o Mundipharma Research Limited,
191 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge
Cambridgeshire CB4 0GW (GB).

(74) Agent: MAIWALD PATENTANWALTS GMBH;
BÜHLER, Dirk, Elisenhof, Elisenstr. 3, 80335 Munich
(DE).

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

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

Published:

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

(54) Title: IMMEDIATE RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING OXYCODONE AND NALOX-
ONE

(57) Abstract: The present invention pertains to oral immediate release pharmaceutical compositions suitable for treating patients
suffering from pain comprising oxycodone and naloxone or their pharmaceutically acceptable salts.

WO 2010/103039 A1

EURO-CELTIQUE S.A.

EURO-CELTIQUE S.A.
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg
Luxembourg

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA QUE
COMPRENDEN OXICODONA Y NALOXONA

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 oxycodona 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 (oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la

21

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.

23

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

25

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), 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, > 95% de la oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo en peso y ≥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 oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 160 mg de clorhidrato de oxycodona 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 oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 80 mg de clorhidrato de oxycodona 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 oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta

26

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

27

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

28

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 yb 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 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, pueden ser preferidas aquéllas que proporcionan 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 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, pueden ser preferidas aquéllas que proporcionan 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, 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 oxycodona 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 disolvente 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 disolvente 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 disolvente 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.

3}

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.

3X

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.

38

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 un desviación del valor numérico indicado de $\pm 10\%$, y preferentemente de $\pm 5\%$.

A continuación, se hace referencia a la oxycodona o la naloxona, esto también siempre incluye la referencia a una sal farmacéuticamente aceptable de la base libre de oxycodona 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 "oxycodona" 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 oxycodona 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.

39
40

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.

41

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

42

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

43

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 determina 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 AUC_t para entregar AUC_{inf} , 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 oxycodona 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

45

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 Administración (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

47

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 oxycodona, 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

49

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 Cmax del estado estacionario será mayor que la Cmax 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 oxycodona 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 (oxycodona 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 oxycodona o una sal farmacéuticamente

50

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 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 opioide, como una reducción en la retención urinaria inducida por opioides 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)).

51

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

52

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 opioide 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 opioides, una reducción en la retención urinaria inducida por opioides, 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 opioide 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

54

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 oxycodona 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 (oxycodona 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 oxycodona 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 oxycodona o una sal

55

farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como los únicos agentes farmacéuticamente activos.

La oxicodona 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 oxicodona 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 oxicodona 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 oxicodona y clorhidrato de naloxona. En una modalidad preferida adicional de la presente invención, las composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata comprenden clorhidrato de oxicodona 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 oxicodona en

86

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 oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 1 mg hasta alrededor de 160 mg de clorhidrato de oxicodona.

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 oxicodona. 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 oxicodona 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 oxicodona 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 oxicodona 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 oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la

5X

misma, equivalente a alrededor de 1 mg hasta alrededor de 160 mg de clorhidrato de oxicodona, un equivalente de hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 80 mg de clorhidrato de oxicodona, un equivalente de hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 40 mg de clorhidrato de oxicodona, un equivalente de hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de oxicodona, equivalente de hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 10 mg de clorhidrato de oxicodona, un equivalente de hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 5 mg de clorhidrato de oxicodona y un equivalente de hasta alrededor de 1 mg hasta alrededor de 2,5 mg de clorhidrato de oxicodona.

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

58

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,

89

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

60

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.

61

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, disolventes, 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 disolvente 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 disolvente.

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® (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 algínico, 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

64

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 $\geq 95\%$ 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 20 mg de clorhidrato de oxicodona y desde 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 $\geq 95\%$ 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 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 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 $\geq 95\%$ 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.

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

67

proporcionan de 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 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

oxicodona 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 oxycodona 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 oxycodona y/o de naloxona. Luego se determina

20

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.

71

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 oxycodona 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 disolvente 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 oxycodona 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 disolvente,
- 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* $\geq 90\%$ y preferentemente $\geq 95\%$ de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y $\geq 90\%$ y preferentemente $\geq 95\%$ 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.

74

Tabla 1: Composición cuantitativa de Tabletas IR-OXN

	IR-OXN2, 5/1,25	IR-OXN 5/2,5	IR-OXN 10/5	IR-OXN 20/10	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 / Disolvente	Ph. Eur.
Celulosa Microcristalina PH102	20,0	18,9	17,8	15,8	Disolvente	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

75

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 polivinilico 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 polivinilico 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 polivinilico 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 polivinilico 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

76

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.

77

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 oxycodona 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 farmacocinéticos 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

24

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

80

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

Demografía	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

Demografía	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
	Min, Max	57, 76	67, 98,5	57, 98,5
Altura (cm)	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 períodos, 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

83

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 oxycodona, 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 (AUCt)
- Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo medida a partir del tiempo de dosificación y extrapolada hasta el infinito (AUCinf)
- Concentración plasmática máxima observada (Cmax)
- Tiempo de la máxima concentración plasmática observada (tmax)
- Constante de velocidad de fase terminal (LambdaZ)
- Vida media de fase terminal (t1/2Z)

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

Los valores AUCt se calcularon utilizando el método linear trapezoidal. Donde es posible, se estimó LambdaZ utilizando aquellos puntos determinados dentro de la fase terminal log-linear. Se determinó t1/2Z a partir de la proporción de ln 2 a LambdaZ. 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 (Clast) respecto de LambdaZ. Luego esto se agregó a AUCt para proporcionar AUCINF.

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

85

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 oxycodona 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 AUCt y, donde era posible, los valores AUCINF. Las comparaciones de interés para oxycodona, 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 oxycodona, naloxona y naloxona-3-glucuronido se muestran en

86

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	IR OXN	IR OXN	IR OXN	IR
		2,5/1,25 mg	5/2,5 mg	10/5 mg	20/10 mg	
AUCt (ng.h/mL)	n	21	20	20	20	
	Media Geometrica	28,7	57,2	120,0	236,2	
	SE Geométrica	1,06	1,06	1,06	1,05	
	Media	LS 28,7	57,3	118,8	234,4	
	Exponenciada					
AUCINF (ng.h/mL)	n	21	20	18	20	
	Media Geometrica	29,8	58,3	122,7	237,2	
	SE Geométrica	1,06	1,06	1,06	1,05	
	Media	LS 29,8	58,4	119,8	235,3	
	Exponenciada					
Cmax (ng/mL)	n	21	20	20	20	
	Media Geometrica	6,19	11,83	23,28	49,30	
	SE Geométrica	1,051	1,058	1,076	1,081	
	Media	LS 6,18	11,81	23,63	49,80	
	Exponenciada					
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	

87

Parámetros FC	Estadísticas	Tratamiento del Estudio				
		OXN	IR OXN	IR OXN	IR OXN	IR
		2,5/1,25 mg	5/2,5 mg	10/5 mg	20/10 mg	
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.

88

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

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 100,0		95,0,	98,2	93,4,	95,5	87,6,
OXN IR 2,5/1,25		105,2		103,2		104,0
OXN IR 10/5 vs 103,6		98,4,	100,6	95,5,	95,5	87,7,
OXN IR 2,5/1,25		109,0		106,0		104,1
OXN IR 20/10 vs 102,2		97,1,	98,8	94,0,	100,7	92,4,
OXN IR 2,5/1,25		107,6		103,9		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 Geométrica	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					

89

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	
Tl/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.

90

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

Tratamiento comparaciones	AUct		AUCINF		Cmax	
	Ensayo	90% CI ^b	Ensayo	90% CI ^b	Ensayo	90% CI ^b
	/Ref ^a		/Ref ^a		/Ref ^a	
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		AUCINF		Cmax	
	Ensayo	90% CI ^b	Ensayo	90% CI ^b	Ensayo	90% CI ^b
	/Ref ^a		/Ref ^a		/Ref ^a	
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

91

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 farmacocinéticos válidos. Un total de 22 individuos se registraron y se randomizaron y 21 individuos completaron el estudio. Un individuo discontinuó

92

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 .

93

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.

94

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.

95

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 oxycodona, 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.

97

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:

98

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 oxycodona 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:

99

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).

100

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 período y un efecto al azar por individuo.

101

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.

102

Tabla 12 - Resumen de Estadísticas para los Parámetros farmacocinéticos 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

103

poseían intervalos de confianza de 90% que cumplen el criterio para la bioequivalencia.

Los valores medio de la vida media para oxicodona 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 oxicodona 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 oxicodona parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13 - Resumen de las Proporciones para los Parámetros farmacocinéticos de Oxicodona

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. oxicodona 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. oxicodona 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. oxicodona 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 Geometrica	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 Geometrica	301,3	311,0
	SE Geométrica	1,05	1,08
	Media Exponenciada	LS 288,7	319,3
Cmax (ng/ml)	n	21	18
	Media Geometrica	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.

105

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 farmacocinéticos 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

106

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

10X

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

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 Oxycodona (mg)	152,54	156,31	153,94
Dureza			
Clorhidrato de Oxycodona (kp)	4,82	2,28	2,32
Naloxona HCl			
Clorhidrato de naloxona (mg/tab)	2,37	2,39	2,34
Oxycodona HCl			
Clorhidrato de Oxycodona (mg/tab)	4,86	4,94	4,84

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

Las sustancias totales relacionadas después de un almacenamiento inicial, fueron de alrededor de 0,3%. Esto cambió aun máximo de 2,3% después del almacenamiento durante 6 meses.

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		

109

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 período 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 (mg/tab)	4,93	4,89	4,84
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.

110

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 alrededor de 2:1 en peso (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma: naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma).

2. La composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a 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 a 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 a 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 alrededor de 1 mg hasta alrededor de 160 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona,

113

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 80 mg de clorhidrato de naloxona.

5. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a la reivindicación 4, CARACTERIZADA porque la formulación comprende 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 y una cantidad de naloxona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, equivalente a alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 20 mg de clorhidrato de naloxona.

6. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a la reivindicación 5, CARACTERIZADA porque la formulación comprende 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.

7. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a la reivindicación 6, CARACTERIZADA porque la formulación 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.

8. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a 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 a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, CARACTERIZADA porque 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.

10. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque 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.

11. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a la reivindicación 9 ó 10, CARACTERIZADA porque la formulación se libera *in vitro*, cuando se mide utilizando el método 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.

12. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a la reivindicación 11, CARACTERIZADA porque 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% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y $\geq$ 90 % de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 15 minutos.

13. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a la reivindicación 12, CARACTERIZADA porque 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, $\geq$ 95% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y $\geq$ 95 % de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 15 minutos.

116

14. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13, CARACTERIZADA porque la composición está en la forma de una tableta, de una cápsula, de multiparticulados, de pellets, o de un líquido.

15. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14, CARACTERIZADA porque la formulación comprende al menos un disolvente y opcionalmente un desintegrante como excipientes farmacéuticamente aceptables.

16. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13 ó 14, CARACTERIZADA porque la formulación comprende al menos un desintegrante y opcionalmente un disolvente como excipientes farmacéuticamente aceptables.

17. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16, CARACTERIZADA porque la formulación 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 (clorhidrato de oxicodona: clorhidrato de naloxona) en peso, donde la composición comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona como los únicos agentes farmacéuticamente activos, donde la

117

composición está en forma sólida, opcionalmente en la forma de una tableta, donde la formulación comprende al menos un desintegrante y opcionalmente un disolvente 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 clorhidrato de oxycodona en peso y $\geq 80\%$ de clorhidrato de naloxona en peso a los 45 minutos.

18. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a la reivindicación 17, CARACTERIZADA porque 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, $\geq 95\%$ de clorhidrato de oxycodona en peso y $\geq 95\%$ de clorhidrato de naloxona en peso a los 15 minutos.

19. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata, CARACTERIZADA porque comprende oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo y 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 oxycodona 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.

20. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a la reivindicación 19, CARACTERIZADA porque 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 oxycodona 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.

21. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a la reivindicación 19 ó 20, CARACTERIZADA porque la composición farmacéutica comprende unas cantidades de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo equivalente hasta alrededor de 1 mg a 160 mg de clorhidrato de oxycodona 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.

22. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a la reivindicación 19, 20 ó 21, CARACTERIZADA porque la composición farmacéutica comprende 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, naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo).

119

23. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a la reivindicación 19, 20, 21 ó 22, CARACTERIZADA porque la composición farmacéutica está en forma sólida.

24. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a la reivindicación 19, 20, 21, 22 ó 23, CARACTERIZADA porque la composición farmacéutica adicionalmente comprende al menos un desintegrante.

25. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a la reivindicación 19, 20, 21, 22, 23 o 24, CARACTERIZADA porque la composición farmacéutica comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona como los únicos agentes farmacéuticamente activos.

26. Una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ó 26, CARACTERIZADA porque sirve para dosificar pacientes que sufren de dolor.

27. Uso de una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ó 26, CARACTERIZADA

120

porque sirve para tratar dolor intercurrente en pacientes que sufren de dolor.

28. Uso de una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ó 26, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento útil para tratar a pacientes que sufren de dolor.

29. Uso de una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ó 26, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento útil para tratar dolor intercurrente en pacientes que sufren de dolor.

30. Método para dosificar a un paciente que sufre de dolor, CARACTERIZADA porque se administra una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ó 26.

31. Método para tratar el dolor intercurrente en un paciente que sufre de dolor, CARACTERIZADA porque se administra una composición farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6,

121

7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22,
23, 24, 25 ó 26.

122

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA QUE
COMPRENDEN OXICODONA Y NALOXONA

RESUMEN

La presente invención pertenece a composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata adecuadas para tratar a pacientes que sufren de dolor, que comprenden oxycodona y naloxona o sus sales y opcionalmente un desintegrante como excipientes farmacéuticamente aceptables.

123

Figura 1

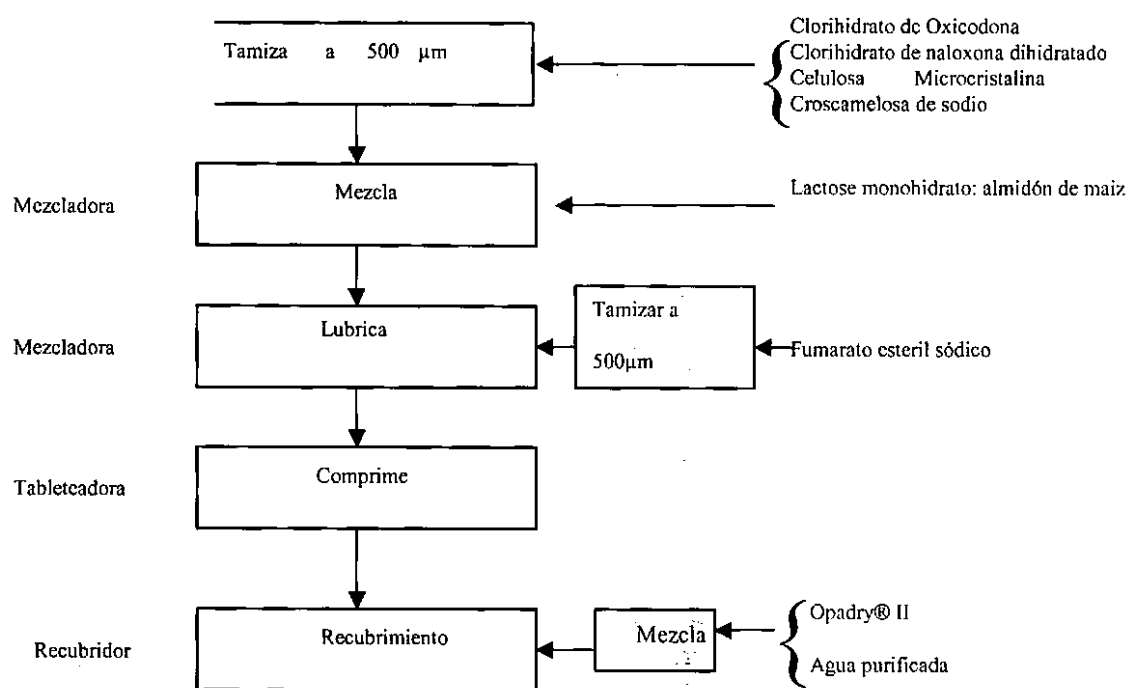
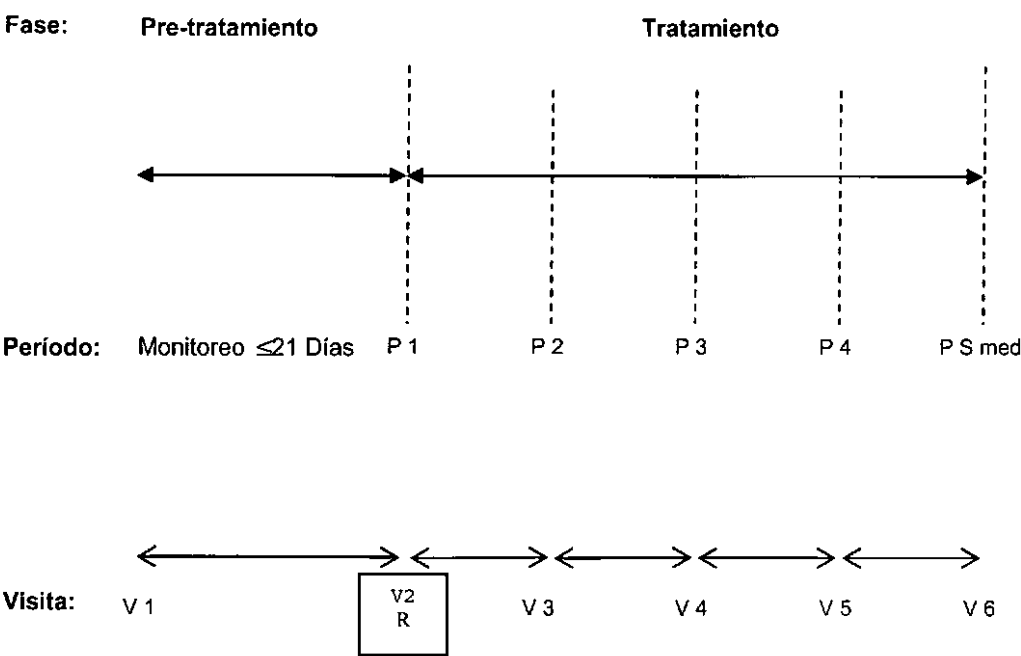


Figura 2



125

Figura 3:

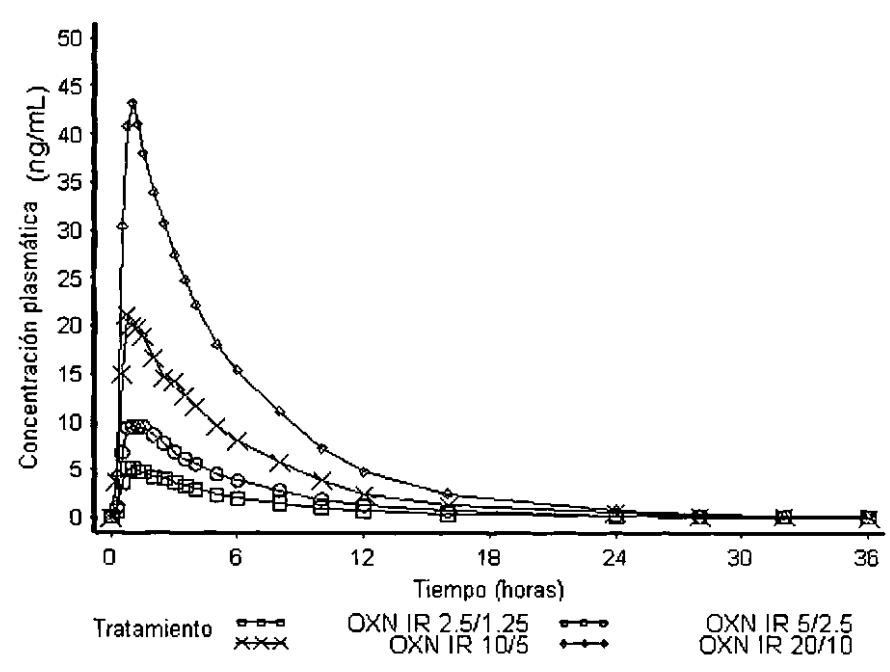
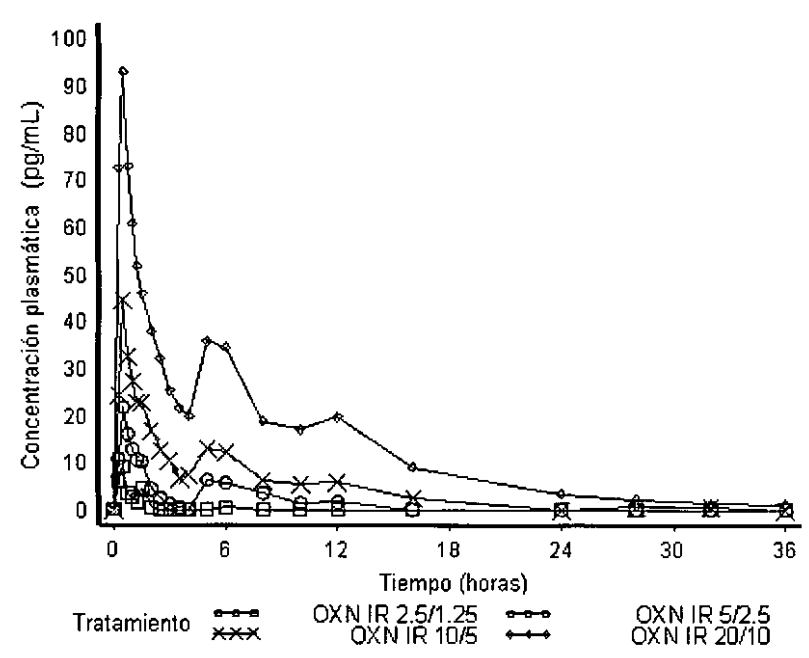


Figura 4



127

5/9

Figura 5

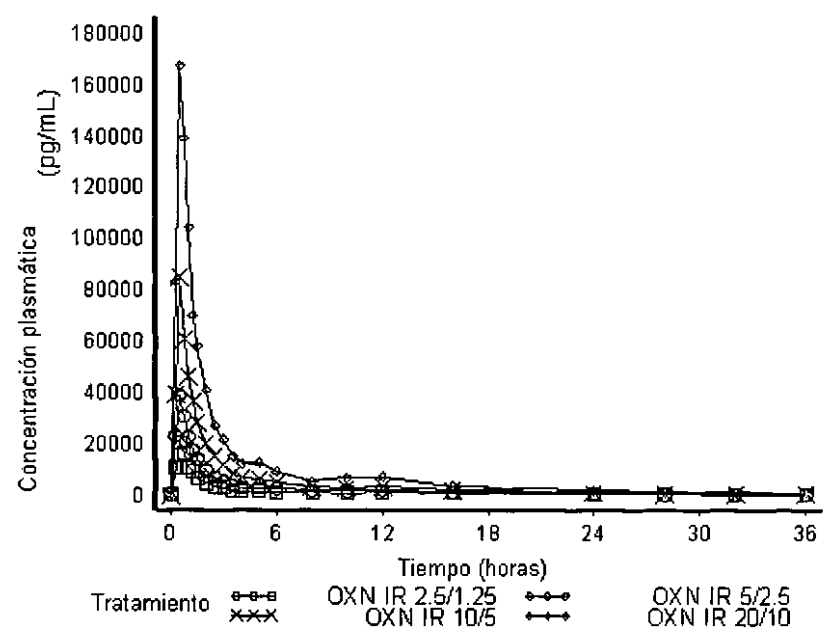


Figura 6

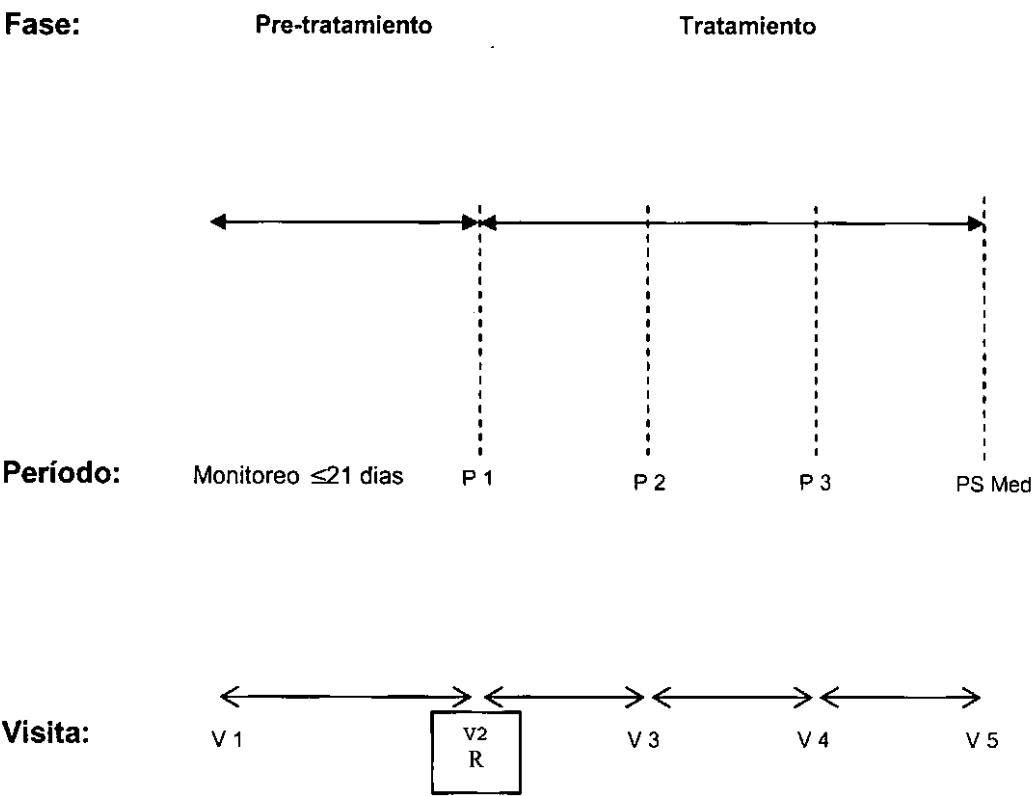
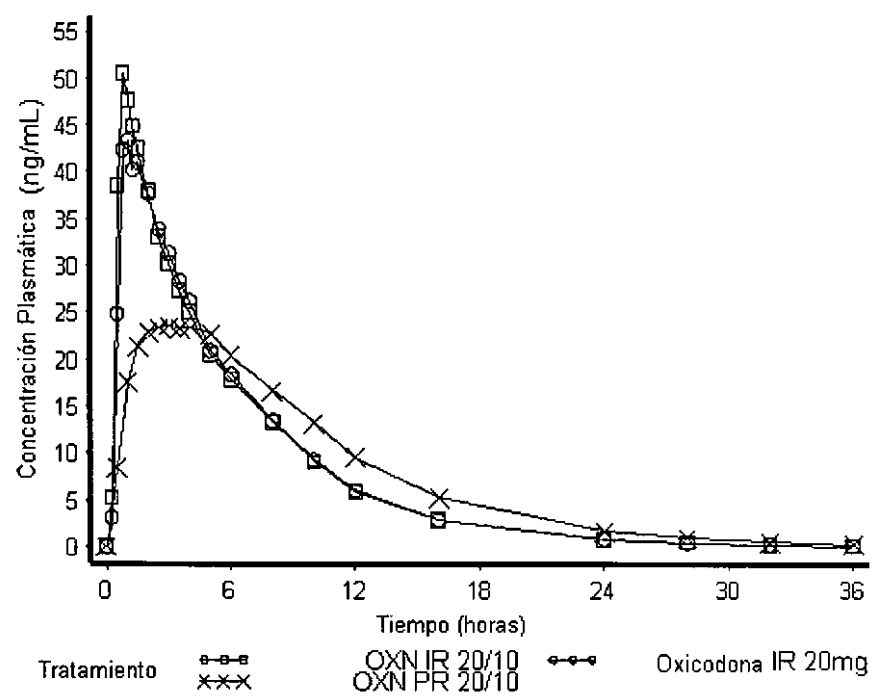


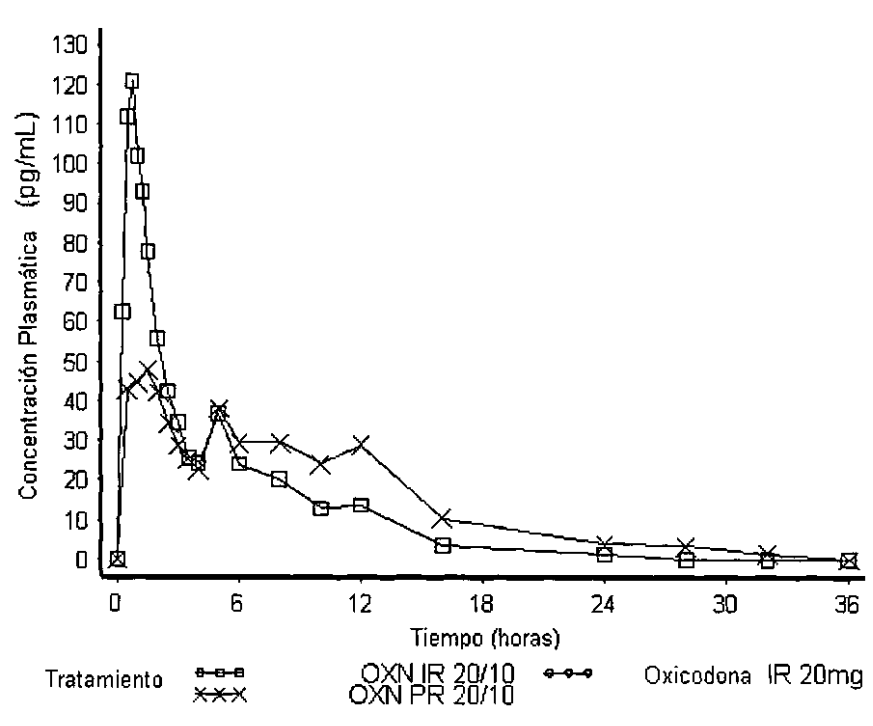
Figura 7



130

8/9

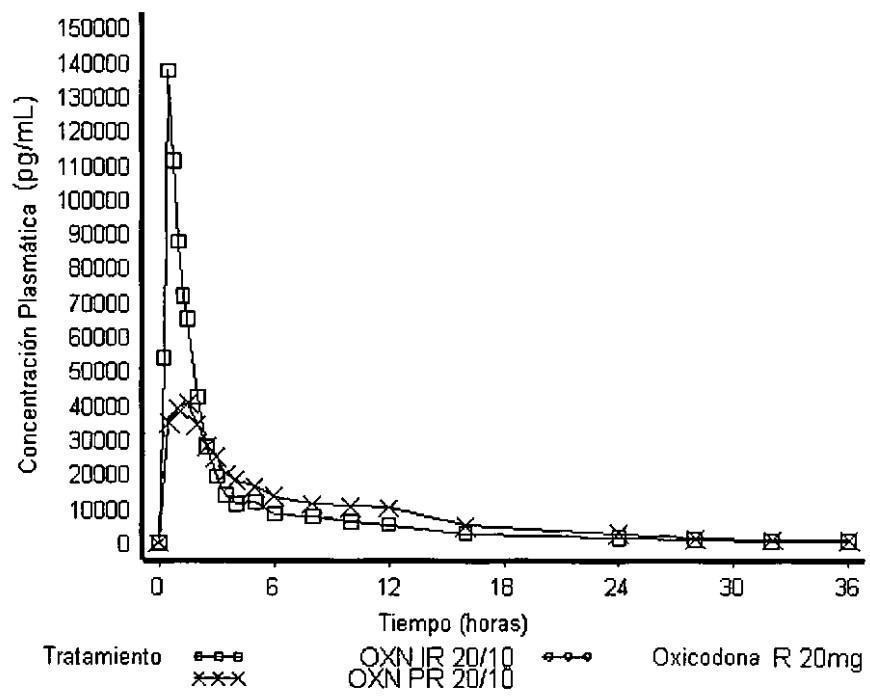
Figura 8



131

9/9

Figura 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/053028

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/485 A61P25/04 A61K9/28 A61K9/20
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 695 700 A (EURO CELTIQUE SA [LU]) 30 August 2006 (2006-08-30) paragraph [0179] - paragraph [0180]; table 7	1-31
X	EP 1 604 666 A (EURO CELTIQUE SA [LU]) 14 December 2005 (2005-12-14) paragraph [0163] - paragraph [0176]	1-31
A	CITRON MARC L ET AL: "Long-term administration of controlled-release oxycodone tablets for the treatment of cancer pain" CANCER INVESTIGATION, vol. 16, no. 8, 1998, pages 562-571, XP009122973 ISSN: 0735-7907 abstract	1-31
	----- -/--	

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

19 May 2010

Date of mailing of the international search report

26/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Laffargue-Haak, T

137

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/053028

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BENZIGER D P ET AL: "Differential effects of food on the bioavailability of controlled-release oxycodone tablets and immediate-release oxycodone solution." JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES APR 1996, vol. 85, no. 4, April 1996 (1996-04), pages 407-410, XP002546439 ISSN: 0022-3549 * p. 407, Study design : IR oxycodone 20 mg oral solution ... *; abstract	1-31
A	PORTENOY R K ET AL: "Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain." PAIN MAY 1999, vol. 81, no. 1-2, May 1999 (1999-05), pages 129-134, XP002546416 ISSN: 0304-3959 cited in the application abstract	1-31
A	ZEPPETELLA ET AL: "Opioids for Cancer Breakthrough Pain: A Pilot Study Reporting Patient Assessment of Time to Meaningful Pain Relief" JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US LNKD-DOI:10.1016/J.JPAINSYMMAN.2007.06.012, vol. 35, no. 5, 1 May 2008 (2008-05-01), pages 563-567, XP022666202 ISSN: 0885-3924 [retrieved on 2008-02-06] * p. 563, Introduction *	1-31

134

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/053028

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1695700	A	30-08-2006	AU 2006217870 A1	31-08-2006
			AU 2009201019 A1	02-04-2009
			BR P10607975 A2	27-10-2009
			CA 2599156 A1	31-08-2006
			CN 101128191 A	20-02-2008
			DE 202006020095 U1	08-11-2007
			DK 200700248 U1	14-12-2007
			EP 1855657 A2	21-11-2007
			WO 2006089973 A2	31-08-2006
			FI 7750 U1	22-01-2008
			JP 2008531650 T	14-08-2008
			KR 20070107805 A	07-11-2007
			US 2008145429 A1	19-06-2008
EP 1604666	A	14-12-2005	CA 2569743 A1	22-12-2005
			CN 1984658 A	20-06-2007
			WO 2005120507 A1	22-12-2005
			JP 2008501750 T	24-01-2008
			US 2007185146 A1	09-08-2007

138

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/485	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) EURO-CELTIQUE S.A.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 09154805.7	(32) Fecha 10/03/2009	(33) País EP
		(72) Inventor(es) HELEN KATHLEEN DANAGHER Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 10/10/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 16/09/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 10/03/2010		N° publicación: WO 2010/103039 A1
	No. de solicitud PCT/EP2010/053028		
(54) Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA QUE COMPRENDEN OXICODONA Y NALOXONA			

Resumen:

La presente invención pertenece a composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata adecuadas para tratar a pacientes que sufren de dolor, que comprenden oxycodona y naloxona o sus sales y opcionalmente un disintegrante como excipientes farmacéuticamente aceptables.

136

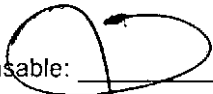
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0091491
		Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2011 - 16:39:15

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768221	16/09/2011	39.000.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SIGNOS DISTINTIVOS	160.000.00
			\$160.000.00

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

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-133740- -00000-0000
Fecha: 2011-10-10 11:43:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

Colo- 13416-841-005-5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0091492

Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2011 - 16:39:15

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768221	16/09/2011	39.000.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SIGNOS DISTINTIVOS	160.000.00	160.000.00
			\$160.000.00

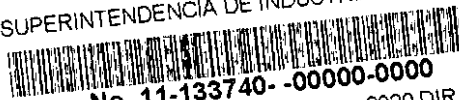
=====

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

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-133740- -00000-0000

Fecha: 2011-10-10 11:43:54
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 137

COLO-13416-841-COS-S

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

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

Septiembre 16 de 2011 - 16:39:24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

138
137

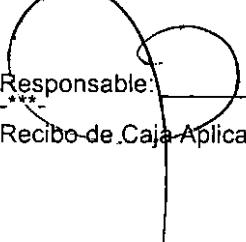
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0097502
		Bogotá D.C., Octubre 05 de 2011 - 15:46:52

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629936	05/10/2011	15.072.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	819.000.00	819.000.00
			\$819.000.00
=====			

SON: **OCHOCIENTOS DIECINUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-133740- -00000-0000
Fecha: 2011-10-10 11:43:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

Colo-13416-841-005-S