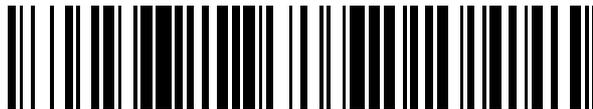


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 409**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06708567 .0**

96 Fecha de presentación: **28.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1855657**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

54 Título: **FORMA DE DOSIFICACIÓN QUE CONTIENE OXICODONA Y NALOXONA.**

30 Prioridad:
28.02.2005 EP 05004377

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.12.2011

73 Titular/es:
**EURO-CELTIQUE S.A.
2, AVENUE CHARLES DE GAULLE
1653 LUXEMBOURG, LU**

72 Inventor/es:
**LEYENDECKER, Petra;
HOPP, Michael y
SMITH, Kevin**

74 Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 370 409 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación que contiene oxicodona y naloxona.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 [0001] El tratamiento del dolor severo consecuencia de enfermedades tales como cáncer, reumatismo y artritis es fundamental para el tratamiento de estas enfermedades. El espectro de dolor que sienten los pacientes con tumores comprende dolor del periostio y del propio hueso, así como dolor visceral y dolor en tejidos blandos. Todas estas formas de dolor hacen que la vida diaria de los pacientes resulte intolerable, y a menudo conducen a estados depresivos. Por lo tanto una terapia contra el dolor exitosa que dé como resultado una mejoría duradera de la calidad de vida de los pacientes es igualmente importante para el éxito de una terapia exhaustiva, igual que lo es el tratamiento de las causas concretas de la enfermedad.

10 [0002] Considerando la importancia de una terapia exitosa contra el dolor, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado un modelo de 4 etapas para el tratamiento de pacientes con dolor tumoral. Este modelo ha demostrado ser eficaz en la práctica rutinaria diaria y puede extenderse a pacientes que padecen dolor crónico o formas de dolor consecuencia de enfermedades diferentes al cáncer. Dependiendo de la intensidad, el tipo y la localización del dolor, se distinguen cuatro etapas durante esta terapia, indicándose cada etapa sucesiva si el efecto del agente calmante del dolor utilizado hasta entonces ya no es suficiente (Ebell, H. J.; Bayer A. (Ed.): Die Schmerzbehandlung von Tumorpatienten, Thieme 1994 (Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Band 3) y Zech, D.; Grond, S.; Lynch, J.; Hertel, D.; Lehmann, K.: Validation of World Health Organisation Guidelines for Cancer Pain Relief: a 10-year prospective study, Pain (1995), 63, 65-76). De acuerdo con este modelo de 4 etapas de la OMS, los analgésicos opioides adoptan un papel fundamental en el tratamiento del dolor. El grupo de analgésicos opioides comprende, además de morfina (que representa el prototipo de estos agentes farmacéuticamente activos), también oxicodona, hidromorfona, nicomorfina, dihidrocodeína, diamorfina, papaveretum, codeína, etilmorfina, fenilpiperidina y derivados de los mismos; metadona, dextropropoxifeno, buprenorfina, pentazocina, tilidina, tramadol e hidrocodona. La Clasificación ATCC (Clasificación Anatómica Terapéutica Química) de la OMS indica si el agente farmacéuticamente activo es o no un analgésico opioide. El efecto pronunciado de alivio del dolor de los analgésicos opioides es debido a la imitación del efecto de sustancias endógenas de acción tipo morfina ("opioides endógenos"), cuya función fisiológica es controlar la recepción y la gestión de estímulos de dolor.

20 [0003] Los opioides reprimen la propagación de estímulos de dolor. Además de la inhibición inmediata de la transducción de señales excitatorias neuronales en el cordón espinal causada por opioides, también juega un papel importante una activación de aquellos tractos nerviosos que se proyectan desde el tronco encefálico hacia el cordón espinal. Esta activación da como resultado una inhibición de la propagación de dolor en el cordón espinal. Por otra parte, los opioides limitan la recepción de dolor del tálamo y, afectando al sistema límbico, influyen en la evaluación del dolor efectivo.

30 [0004] Los receptores opioides se encuentran en diferentes sitios del cuerpo. Los receptores del intestino y cerebro son de particular importancia para la terapia contra el dolor mediante opioides, especialmente debido a que su ocupación da como resultado diferentes efectos secundarios.

35 [0005] Se considera que los analgésicos opioides son agonistas potentes si se unen con una alta afinidad a receptores opioides e inducen una fuerte inhibición de recepción del dolor. Como antagonistas se designan sustancias que también se unen con una alta afinidad a receptores opioides, pero que no provocan una reducción de la recepción de dolor y que por lo tanto contrarrestan a los agonistas opioide. Dependiendo del comportamiento de unión y de la actividad inducida, los opioides pueden clasificarse como agonistas puros, agonistas/antagonistas combinados y antagonistas puros. Los antagonistas puros comprenden, por ejemplo, naltrexona, naloxona, nalmefeno, nalorfina, nalbufina, naloxonaazino, metilnaltrexona, quetilclazocina, norbinaltorfimina, naltrindol, 6-β-naloxol y 6-β-naltrexol (Forth W.; Henschler, D.; Rummel W.; Starke, K.: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Auflage, 1996, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford).

40 [0006] Debido a su buena eficacia analgésica, los compuestos tales como oxicodona, tilidina, buprenorfina y pentazocina, se han utilizado en forma de medicamentos para terapia contra el dolor. Se ha demostrado que medicamentos tales como Oxygesic®, que tiene oxicodona como compuesto activo analgésico, y Valoron®, que tiene tilidina como compuesto activo analgésico, son valiosos en la terapia contra el dolor.

45 [0007] Sin embargo, el uso de analgésicos opioides para la terapia contra el dolor puede verse acompañado por efectos secundarios no deseables. Por ejemplo, el uso de larga duración de analgésicos opioides puede derivar en dependencia psicológica y física.

50 [0008] Especialmente, la dependencia física de analgésicos opioides, por parte de pacientes que padecen dolor, puede conducir al desarrollo de tolerabilidad, lo que significa que al producirse una ingesta prolongada, el paciente debe tomar dosis cada vez más altas del agente calmante del dolor con el fin de experimentar un alivio del mismo. El efecto euforizante de los analgésicos opioides puede conducir al abuso de calmantes. El abuso de drogas y la dependencia

sicológica son conocidos, especialmente entre los adolescentes. Sin embargo, los analgésicos opioides se utilizan legítimamente con fines médicos y la medicina no puede actuar sin ellos.

5 **[0009]** Además de las desventajas mencionadas, el uso de analgésicos opioides potentes para una terapia contra el dolor también deriva frecuentemente en efectos secundarios no deseables, tales como estreñimiento, depresión respiratoria, náuseas y sedación. Con menor frecuencia, se observan un impulso o una incapacidad de orinar.

[0010] Se han realizado diferentes intentos para contrarrestar los procesos de habituación y los otros efectos secundarios que se producen durante la terapia contra el dolor. Esto puede realizarse, por ejemplo, mediante métodos de tratamiento tradicionales. En el caso de la adicción a drogas, los mismos podrían ser un tratamiento de desintoxicación, y en el caso de estreñimiento, se podrían realizar mediante la administración de laxantes.

10 **[0011]** Otros intentos apuntan a minimizar el potencial de crear adicción y habituación de los analgésicos opioides, así como sus otros efectos secundarios mediante la administración de antagonistas que contrarresten al analgésico opioide. Dichos antagonistas podrían ser naltrexona o naloxona.

[0012] Se han producido numerosas propuestas y sugerencias en cuanto a cómo se podría usar la aplicación de los compuestos activos antes mencionados para evitar la habituación y dependencia no deseadas, o incluso la adicción.

15 **[0013]** Los documentos US 3.773.955 y US 3.966.940 sugerían la formulación de analgésicos en combinación con naloxona, supuestamente para prevenir efectos promotores de la dependencia tales como euforia y similares al producirse una aplicación parenteral. No se afrontaba la evitación de efectos secundarios tales como estreñimiento.

20 **[0014]** Con el fin de limitar el abuso parenteral de formas de aplicación oral, el documento US 4.457.933 sugería utilizar una combinación de morfina con naloxona en intervalos definidos. Tampoco se mencionaba en esta patente la evitación de efectos secundarios tales como el estreñimiento.

[0015] La patente US n.º 4.582.835 describe, nuevamente para evitar el abuso, una preparación que comprende una combinación de buprenorfina y naloxona para administrarse por vía o bien parenteral o bien sublingual.

25 **[0016]** El documento EP 0 352 361 A1 se refiere al tratamiento del estreñimiento durante una terapia contra el dolor mediante la aplicación oral de un analgésico opioide y un antagonista. En esta solicitud no se trata la evitación del abuso del analgésico opioide.

30 **[0017]** El documento DE 43 25 465 A1 también se refiere al tratamiento del estreñimiento durante una terapia contra el dolor utilizando una preparación que comprende un analgésico opioide y un antagonista. De acuerdo con esta exposición, el antagonista, el cual puede ser naloxona, puede encontrarse presente en cantidades mayores que el analgésico opioide, el cual preferentemente es morfina. En el documento DE 43 25 465 A1 no se trata la evitación de abuso del analgésico opioide.

[0018] Con el fin de evitar el abuso de medicaciones contra el dolor, se han introducido preparaciones en el mercado que pueden ingerirse oralmente y que comprenden un analgésico opioide y el antagonista opioide, naloxona. El medicamento Talwin® de Windrop/Sterling comprende pentazocina y naloxona. El medicamento Valoron® de Gödeke comprende una combinación de tilidina-naloxona.

35 **[0019]** Además de un efecto analgésico potente, la reducción del potencial de adicción y la evitación de efectos secundarios, los medicamentos adecuados para una terapia exitosa contra el dolor deberían poseer características adicionales.

40 **[0020]** Generalmente, los medicamentos deben formularse de tal manera que los compuestos activos sean estables el mayor tiempo posible bajo condiciones de almacenamiento normalizadas. Los medicamentos también deben formularse de tal manera que los perfiles de liberación deseados de los compuestos activos no varíen al producirse un almacenamiento de larga duración.

45 **[0021]** Los medicamentos adecuados para la terapia contra el dolor deberían o bien contener los compuestos activos en cantidades tales, o bien formularse de tal manera, que deban ser tomados por los pacientes solamente a intervalos prolongados. Cuanto más fácil sea el esquema de aplicación de un calmante, y más claro resulte para el paciente el porqué y la frecuencia con la que debería tomar cada comprimido, con mayor exactitud se ceñirá el mismo a las instrucciones del médico. La necesidad de tomar el calmante solamente de manera infrecuente dará como resultado una mayor disposición del paciente a tomar el calmante (cumplimiento).

[0022] El medicamento Oxygesic® es una preparación a partir de la cual se libera de manera sostenida el analgésico opioide oxidodona. Oxygesic® no contiene antagonistas opioides.

50 **[0023]** De acuerdo con el documento EP 0 352 361 A1, ni el analgésico opioide ni el antagonista se formulan para ser liberados de manera sostenida. Por consiguiente, el periodo de tiempo durante el cual dichas preparaciones son efectivas es limitado y las preparaciones deben tomarse varias veces por día. No se logra el cumplimiento deseado por

parte del paciente. El documento EP 0 352 361 A1 tampoco describe las ventajas de formulaciones de preparaciones que están caracterizadas por una liberación de los compuestos activos estable en el tiempo e independiente. Este documento tampoco afronta la estabilidad al almacenamiento de dichas preparaciones.

5 [0024] El documento DE 43 25 465 A1 describe formulaciones según las cuales se previene mediante la liberación sostenida del agonista opioide el estreñimiento que se produce durante la terapia contra el dolor, mientras que el antagonista, que está presente en exceso, no se libera de forma sostenida. Por lo tanto, debido al importante efecto de primer paso de la naloxona, deben utilizarse cantidades relativamente grandes de este compuesto. Sin embargo, el documento DE 43 25 465 A1 no describe preparaciones, que estén caracterizadas por una liberación estable en el tiempo e independiente, de compuestos activos. La estabilidad al almacenamiento de dichas preparaciones tampoco se describe en dicho documento.

10 [0025] Bajo la marca comercial Valoron®, se comercializa un calmante que comprende una combinación de tilidina y naloxona. De acuerdo con la bibliografía del producto, se utiliza una formulación a partir de la cual se liberan ambos compuestos activos de manera sostenida. La matriz utilizada comprende una cantidad significativa de material hinchable en agua, en este caso HPMC. Sin embargo, esta formulación, dada una relación idéntica de masas pero cantidades absolutas diferentes de tilidina y naloxona, presenta perfiles diferentes de liberación. Las velocidades de liberación del agonista y el antagonista no son independientes entre sí. En consecuencia, es necesario que el profesional médico realice experimentos exhaustivos de titulación para cada paciente individual si se desea aumentar la dosificación, aun cuando no se modifique la relación de masas de tilidina:naloxona, ya que no se puede suponer que los perfiles de liberación de ambos componentes permanezcan constantes. El intervalo de cantidades terapéuticamente adecuadas del analgésico está en consecuencia limitado.

15 [0026] El documento WO 03/084520 describe una preparación farmacéutica estable al almacenamiento que comprende oxicodona y naloxona para su uso en una terapia contra el dolor, liberándose los compuestos activos desde la preparación, de una manera sostenida, invariable e independiente.

20 [0027] Existe una necesidad de formas de dosificación de oxicodona naloxona caracterizadas por parámetros *in vivo* que proporcionen un efecto analgésico rápido y duradero al mismo tiempo que previniendo y/o tratando efectos secundarios durante una terapia contra el dolor y también previniendo o reduciendo el abuso de drogas.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0028] En el contexto de la presente invención se describe una forma de dosificación de oxicodona naloxona que proporciona un efecto analgésico rápido y que, al mismo tiempo es adecuada en una terapia crónica de mantenimiento.

30 [0029] En el contexto de la presente invención se describe una forma de dosificación de oxicodona naloxona que resulta adecuada para la prevención y/o tratamiento de efectos secundarios durante la terapia contra el dolor, tales como síndromes de disfunción intestinal por opioides tales como estreñimiento sin reducir de forma sustancial el efecto analgésico de la oxicodona.

35 [0030] En el contexto de la presente invención se describe una forma de dosificación de oxicodona naloxona que resulta adecuada para prevenir efectos creadores de habituación y/o adicción durante la terapia contra el dolor sin reducir de forma sustancial el efecto analgésico de la oxicodona.

[0031] En el contexto de la presente invención se describe una forma de dosificación de oxicodona naloxona que resulta adecuada para prevenir el abuso de la preparación por parte de, por ejemplo, adictos a drogas.

40 [0032] En el contexto de la presente invención se describe una forma de dosificación para la terapia contra el dolor que, además de una alta actividad analgésica, está caracterizada por un potencial de abuso reducido y efectos secundarios reducidos, estando caracterizada además dicha forma de dosificación por una frecuencia reducida de administración que garantiza así un mayor cumplimiento por parte del paciente, al mismo tiempo que facilita una adaptación individual de la dosificación para cada paciente.

45 [0033] En el contexto de la presente invención se describe una formulación de oxicodona naloxona de liberación sostenida que también puede utilizarse para titular un paciente que reciba una terapia con oxicodona y, al mismo tiempo, es adecuada en una terapia crónica de mantenimiento después de la titulación del paciente.

[0034] En el contexto de la presente invención se describe una forma de dosificación de oxicodona naloxona que no provoca síntomas de abstinencia a opioides clínicamente significativos en pacientes o sujetos humanos sanos.

50 [0035] En el contexto de la presente invención se describe una forma de dosificación de oxicodona naloxona que provoca síntomas de abstinencia a opioides en individuos adictos a opioides y consumidores abusivos de opioides, si, por ejemplo, se administra de forma intravenosa o por vía nasal.

[0036] Es un objetivo de la presente invención proporcionar una forma de dosificación de oxicodona naloxona que reduce la ingesta de laxantes.

- [0037] Además, es un objetivo de la presente invención proporcionar una forma de dosificación de oxycodona naloxona que resulte aceptable en términos de aparición de efectos adversos provocados por la naloxona tales como diarrea.
- [0038] Además, es un objetivo de la presente invención proporcionar una forma de dosificación de oxycodona naloxona que, durante el estado estacionario, proporcione una reducción de la severidad de acontecimientos adversos provocados típicos de los opioides pero no un aumento sustancial de la severidad de acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona.
- [0039] Además, en el contexto de la presente invención se describe una forma de dosificación de oxycodona naloxona que presenta una eficacia y una tolerabilidad satisfactorias.
- [0040] Además, en el contexto de la presente invención se describe una forma de dosificación de oxycodona naloxona que no presenta un efecto clínicamente relevante por alimentación después de ingerir una comida rica en grasas, con respecto a parámetros farmacocinéticos tales como AUC, t_{max} y C_{max} .
- [0041] Además, es un objetivo de la presente invención proporcionar una forma de dosificación de oxycodona naloxona que pueda utilizarse en pacientes o individuos, en cantidades que no se indicarían si se fuera a administrar oxycodona sin naloxona.
- [0042] La combinación de características de la reivindicación independiente sirve para lograr los objetivos antes mencionados y otros que pueden deducirse a partir de la siguiente descripción de la invención. En las reivindicaciones dependientes se definen realizaciones preferidas de la invención. De este modo, la invención se refiere a una forma de dosificación según se define en la reivindicación 1.
- [0043] En el contexto de la presente invención, se describe una forma de dosificación que comprende oxycodona y naloxona y proporciona una t_{max} media para oxycodona a entre aproximadamente 1 y aproximadamente 17 horas, a entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15 horas, a entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 horas o a entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 horas después de administrarse en estado estacionario o en monodosis a pacientes humanos o sujetos humanos sanos. En una realización preferida la forma de dosificación proporciona una t_{max} media de 3 horas, 3,5 horas o 4,0 horas para oxycodona después de una administración monodosis o en estado estacionario a sujetos humanos sanos o pacientes humanos. En una realización preferida dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona por día.
- [0044] Se prefiere en particular administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. La forma de dosificación preferentemente libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que, con respecto a sus características de liberación, se forma a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.
- [0045] En el contexto de la presente invención, se describe una forma de dosificación que comprende oxycodona y naloxona y proporciona una mejoría de la función intestinal durante la terapia contra el dolor, particularmente en comparación con la administración de oxycodona sola. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una una etil celulosa y al menos un alcohol graso.
- [0046] En el contexto de la presente invención, se describe una forma de dosificación que comprende oxycodona y naloxona y proporciona un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 12 horas o al menos aproximadamente 24 horas después de administrarse en estado estacionario o en monodosis a pacientes humanos o sujetos humanos sanos. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

5 [0047] En el contexto de la presente invención, se describe una forma de dosificación que comprende oxycodona y naloxona y proporciona un valor medio de AUCt para oxycodona de aproximadamente 100 ng·h/mL a aproximadamente 600 ng·h/mL, o desde aproximadamente 300 ng·h/mL a aproximadamente 580 ng·h/mL o desde aproximadamente 400 ng·h/mL a aproximadamente 550 ng·h/mL, o desde aproximadamente 450 ng·h/mL a aproximadamente 510 ng·h/mL
10 después de administrarse en estado estacionario o en monodosis a pacientes humanos o sujetos humanos sanos. En una realización, dichos valores se obtienen si se administran magnitudes de dosificación de 10 mg, 20mg o hasta 40 mg de oxycodona o bien como monodosis o bien durante el estado estacionario. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

20 [0048] En el contexto de la presente invención, se describe una forma de dosificación que comprende oxycodona y naloxona y que proporciona una C_{max} media para oxycodona de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 50 ng/mL, o de aproximadamente 20 ng/mL a aproximadamente 40 ng/mL o de aproximadamente 30 ng/mL o de aproximadamente 35 ng/mL después de administrarse en estado estacionario o en monodosis a pacientes humanos o sujetos humanos sanos. En una realización, dichos valores se obtienen si se administran magnitudes de dosificación de 10mg, 20 mg o hasta 40 mg de oxycodona o bien como monodosis o bien durante el estado estacionario. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

30 [0049] En el contexto de la presente invención, se describe una forma de dosificación que comprende oxycodona y naloxona y preferentemente, o de manera alternativa, en términos de eficacia se clasifica como buena o muy buena por parte de más de un 50% de los pacientes y preferentemente por parte de más de un 70% de los pacientes.

35 [0050] En el contexto de la presente invención, se describe una forma de dosificación que comprende oxycodona y naloxona y preferentemente, o de manera alternativa, en términos de tolerabilidad se clasifica como buena o muy buena por parte de más de un 60% de los pacientes y preferentemente por parte de más de un 70% o incluso un 80% de los pacientes.

40 [0051] En un aspecto de la presente invención, se proporciona una forma de dosificación que comprende oxycodona y naloxona y que proporciona una reducción de días con ingesta de laxantes de al menos un 10%, preferentemente de al menos un 20%, más preferentemente de al menos un 25% y aún más preferentemente de al menos un 30%. Algunas formas de dosificación de la presente invención incluso permiten una reducción de al menos un 35% o al menos un 40%.

[0052] En el contexto de la presente invención, se describe una forma de dosificación que comprende oxycodona y naloxona y preferentemente, o de manera alternativa, es clínicamente aceptable en términos de acontecimientos adversos.

45 [0053] En un aspecto de la presente invención, se proporciona una forma de dosificación que comprende oxycodona y naloxona y preferentemente, o de forma alternativa, proporciona una reducción en la severidad de acontecimientos adversos provocados típicos de opioides pero no un aumento sustancial en la severidad de acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona.

50 [0054] En el contexto de la presente invención, se describen formas de dosificación de oxycodona naloxona que preferentemente, o de manera alternativa, no presentan un efecto sustancial por alimentación.

55 [0055] En el contexto de la presente invención, se describen preparaciones de dosificación de oxycodona naloxona que desencadenan síntomas de abstinencia en humanos dependientes de opioides, preferentemente si las preparaciones se administran intravenosamente o por vía nasal. En este contexto, dichas formas de dosificación desencadenan efectos de abstinencia más duraderos que solamente la naloxona. En una realización preferida, las anteriores formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona

y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxicodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

5 **[0056]** En el contexto de la presente invención, se describe un método para tratar dolor moderado a severo en un paciente mediante la administración de una forma de dosificación de acuerdo con la presente invención. En una
realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxicodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1.
Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxicodona y 40 mg de
10 naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de
oxicodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg
de oxicodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxicodona y 20 mg de
naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e
independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de
liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

15 **[0057]** De acuerdo con la invención, se proporciona una forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida
método para tratar dolor moderado a severo y síndromes de disfunción intestinal por opioides, a saber, estreñimiento y
acontecimientos adversos provocados por la naloxona, tales como diarrea, mediante la administración de una forma de
dosificación de acuerdo con la presente invención. Dichas formas de dosificación comprenden oxicodona y naloxona en
una relación de pesos de 2:1.

20 **[0058]** Las formas de dosificación comprenden 40 mg de oxicodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de
dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión
sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil
celulosa y al menos un alcohol graso.

25 **[0059]** En el contexto de la presente invención, se describe un método para tratar dolor moderado a severo en un
paciente al mismo tiempo que se evita o reduce el abuso, mediante la administración de una forma de dosificación de
acuerdo con la presente invención. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxicodona y
naloxona en una relación de pesos de 2:1. Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total
de 80 mg de oxicodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de
2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxicodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación
30 comprende aproximadamente 80 mg de oxicodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada
40 mg de oxicodona y 20 mg de naloxona. La forma de dosificación puede liberar los agentes activos de forma
sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a
sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

35 **[0060]** En el contexto de la presente invención, se describe un método para tratar dolor moderado a severo en un
paciente al mismo tiempo que se garantiza la tolerabilidad y se evita o reduce el abuso y efectos secundarios tales como
síndromes de disfunción intestinal por opioides tales como estreñimiento, mediante la administración de una forma de
dosificación de acuerdo con la presente invención. En una realización preferida, dichas formas de dosificación
comprenden oxicodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Estas preparaciones se administran
preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxicodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se
40 prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxicodona y 20 mg de naloxona por
día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxicodona y 40 mg de naloxona
y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxicodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de
dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión
sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil
45 celulosa y al menos un alcohol graso.

[0061] De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para tratar dolor
moderado a severo, en el cual durante el estado estacionario se reduce la severidad de acontecimientos adversos
provocados típicos de opioides, mientras que los acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona no
aumentan y permanecen sustancialmente iguales.

50 **[0062]** En el contexto de la presente invención, se proporciona un método para tratar dolor moderado a severo en
grupos de pacientes, en el cual se pueden administrar cantidades de oxicodona que resultarían prohibitivas si no
estuviera presente la naloxona. En una realización, estos métodos se usan para tratar dolor moderado a severo en
pacientes noveles a opioides o pacientes de edad avanzada.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

[0063]

- La Figura 1 ilustra un formulario en papel para evaluar el índice de función intestinal (BF13) adecuado para utilizarse en un método para evaluar la función intestinal.
- 5 La Figura 2 ilustra un medidor de índice circular de índice de función intestinal (BF13) adecuado para utilizarse en un método para evaluar la función intestinal.
- Las Figuras 3 y 4 ilustran la demografía del grupo de pacientes que se sometió a prueba en el ejemplo 1.
- La Figura 5 muestra el diseño de estudio esquemático para el estudio clínico del ejemplo 1.
- 10 Las Figuras 6 a 8 son tablas que resumen los valores para la función intestinal media en cada visita del estudio por relación de dosis, por dosis absoluta de naloxona y por dosis absoluta de naloxona dada la misma relación de dosis de oxycodona/naloxona en la población con ITT de acuerdo con el ejemplo 1.
- La Figura 9 es una tabla que resume la prueba para la diferencia correspondiente a cada dosis de naloxona con respecto a placebo de acuerdo con el ejemplo 1.
- La Figura 10 muestra una representación gráfica de superficie del intervalo de dosis total investigado basándose en las estimaciones de RSREG de los parámetros del modelo de acuerdo con el ejemplo 1.
- 15 La Figura 11 muestra una representación gráfica de contorno de la función intestinal con una granulación de 10 de acuerdo con el ejemplo 1.
- Las Figuras 12 a 15 muestran los resultados para la evaluación global de las preparaciones sometidas a prueba en el ejemplo 1.
- 20 Las Figuras 16 y 17 muestran los resultados para la ingesta de laxantes durante los ensayos clínicos descritos en el ejemplo 1.
- Las Figuras 18 a 21 muestran los resultados para acontecimientos adversos según se observa en los ensayos clínicos del ejemplo 1.
- Las Figuras 22 a 28 muestran curvas de la concentración plasmática observada media - tiempo para oxycodona, naloxona-3-glucurónido, naloxona, noroxycodona, oximorfona, noroximorfona y 6-β-naloxol según el ejemplo 2.
- 25 La Figura 29 ilustra el diseño de estudio de los ensayos clínicos del ejemplo 3.
- Las Figuras 30 a 37 muestran los resultados para parámetros farmacocinéticos de oxycodona, naloxona-3-glucurónido, y naloxona según se observa en los ensayos clínicos del ejemplo 3.
- La Figura 38 ilustra el diseño de estudio de ensayos clínicos del ejemplo 4.
- Las Figuras 39 y 40 ilustran el modelo de dolor experimental de y parámetros medidos en el ejemplo 4.
- 30 Las Figuras 41 a 43 muestran los resultados para potenciales evocados relacionados con el dolor y puntuaciones medias del dolor tónico según se mide en el ejemplo 4.
- Las Figuras 44 y 45 muestran la determinación de parámetros farmacocinéticos y una curva de dosis-respuesta para oxycodona intravenosa en ratas del ejemplo 5.
- Las Figuras 46 a 48 muestran los resultados para la aparición de síndromes de abstinencia en el ejemplo 5.
- 35 Las Figuras 49 a 52 muestran la puntuación suma correspondiente a acontecimientos adversos provocados típicos de opioides y típicos de naloxona según se determina en el experimento 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 40 **[0064]** La oxycodona es un analgésico opioide que fue introducido en el mercado alemán como una formulación de liberación controlada (Oxygesic®) en 1998. Sus indicaciones son dolor severo a sumamente severo de origen maligno y no maligno. Sin embargo, como todos los opioides, la oxycodona presenta un potencial de abuso. La restricción mundial sobre los fármacos narcóticos limita el uso de opioides en el campo médico y obstaculiza la terapia con opioides fuertes contra el dolor de pacientes con dolor crónico. De acuerdo con la presente invención, el desarrollo de habituación y adicción así como de obstinación y depresión respiratoria deben considerarse como efectos secundarios de agonistas opioides analgésicamente eficaces tales como la oxycodona.

5 **[0065]** La naloxona es un antagonista narcótico intravenoso comercialmente disponible, el cual se indica para el bloqueo de opioides administrados de forma exógena. Actúa en todos los sitios receptores de opioides (μ , κ , y δ). Después de su administración oral, la naloxona es rápidamente absorbida (en menos de entre 5 y 30 minutos) pero tiene una muy baja biodisponibilidad oral de <3% debido a un metabolismo de primer paso importante. En dosis orales bajas, la naloxona no se hace sistémicamente disponible sino que actúa principalmente sobre receptores opioides locales en el tracto gastrointestinal.

10 **[0066]** Según describe la presente invención, el dolor severo a moderado se puede tratar administrando una forma de dosificación de oxycodona/naloxona de acuerdo con la presente invención al mismo tiempo que se previenen y/o tratan efectos secundarios durante la terapia contra el dolor, a saber, síndromes de disfunción intestinal por opioides, a saber, estreñimiento y/o al mismo tiempo que se evita o reduce el abuso del medicamento. En realizaciones particulares, las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención eliminan la necesidad de en primer lugar titular un paciente con una forma de dosificación de oxycodona de liberación inmediata antes de cambiar al paciente a una forma de dosificación de liberación sostenida para terapia crónica.

15 **[0067]** La coadministración de oxycodona con naloxona administrando formas de dosificación según la presente invención otorga ventajas con respecto a algunos de los efectos secundarios del fármaco. Una forma de dosificación de oxycodona/naloxona según describe la presente invención reduce la frecuencia e intensidad de síndromes de disfunciones intestinales por opioides, tales como el estreñimiento en comparación con solamente oxycodona. Por otra parte, una forma de dosificación de oxycodona/naloxona según describe la presente invención reduce el abuso oral, intranasal, e intravenoso de oxycodona. Debido a que no se espera que la naloxona entre en el cerebro, las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención no inhiben la acción calmante del dolor de la oxycodona. La cantidad de naloxona en el producto combinado es preferentemente lo suficientemente alta como para desencadenar efectos de abstinencia o al menos fuertes sensaciones de aversión.

20 **[0068]** Los gradientes de concentración o curvas de plasma sanguíneo pueden describirse por medio de parámetros tales como C_{max} , t_{max} y AUC. Estos parámetros son importantes en la descripción de las propiedades farmacocinéticas de una formulación farmacológica específica.

25 **[0069]** El valor C_{max} indica la concentración máxima en plasma sanguíneo de los agentes activos, es decir, oxycodona y/o naloxona.

30 **[0070]** El valor t_{max} indica el instante de tiempo en que se alcanza el valor C_{max} . En otras palabras, t_{max} es el instante de tiempo de la concentración plasmática observada máxima. Habitualmente, se buscaron gradientes de concentración sanguínea con un t_{max} tardío para formulaciones de liberación sostenida, porque se supuso que sólo de esa forma se podría garantizar un efecto prolongado. Sin embargo, una desventaja de un valor t_{max} tardío puede ser el largo periodo de tiempo necesario para lograr un efecto analgésico.

35 **[0071]** El valor AUC (Área Bajo la Curva) se corresponde con el área de la curva de concentración. El valor AUC es proporcional a la cantidad de agentes activos, es decir, oxycodona y naloxona, absorbidos en la circulación sanguínea en total, y, por tanto, es una medida de la biodisponibilidad.

40 **[0072]** El valor AUCt es el valor para el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo de administración hasta la última concentración medible. Generalmente, los AUCt se calculan utilizando el método trapezoidal lineal. Cuando sea posible, λ_{Z} , que es la constante de velocidad de la fase terminal constante, se estima utilizando aquellos puntos de los cuales se ha determinado que están en la fase terminal lineal. $t_{1/2Z}$, que es la semivida aparente de la fase terminal, se determina comúnmente a partir de la relación de $\ln 2$ con respecto a λ_{Z} . Las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre el último punto medido y el infinito pueden calcularse a partir de la relación de la concentración plasmática observada final ($C_{última}$) con respecto a λ_{Z} . A continuación esto se suma a AUCt para generar AUCinf, que es el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo de la administración hasta el infinito.

45 **[0073]** Los parámetros que describen la curva del plasma sanguíneo pueden obtenerse en ensayos clínicos, en primer lugar por administración única del agente activo tal como oxycodona y naloxona a un número de personas de prueba. Los valores de plasma sanguíneo de las personas de prueba individuales a continuación se promedian, por ejemplo, se obtiene un valor medio de AUC, C_{max} y t_{max} . En el contexto de la presente invención, los parámetros farmacocinéticos tales como AUC, C_{max} y t_{max} se refieren a valores medios. Además, en el contexto de la presente invención, los parámetros *in vivo* tales como valores para AUC, C_{max} , t_{max} , función intestinal o eficacia analgésica se refieren a parámetros o valores obtenidos después de la administración en estado estacionario o de una monodosis a pacientes humanos y/o sujetos humanos sanos.

50 **[0074]** Si se miden parámetros farmacocinéticos tales como t_{max} , C_{max} y AUC medios para sujetos humanos sanos, los mismos se obtienen típicamente midiendo la evolución de valores del plasma sanguíneo con el tiempo en una población de prueba de aproximadamente 16 a 24 sujetos humanos sanos. Las entidades reguladoras tales como la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) o la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) habitualmente aceptarán datos obtenidos a partir de, por ejemplo, 20 a 24 personas de prueba.

5 **[0075]** El término sujeto humano "sano", dentro de este contexto se refiere a un varón o mujer típico, habitualmente de origen caucásico con valores medios referentes a altura, peso y parámetros fisiológicos tales como presión sanguínea, etc. Los sujetos humanos sanos a efectos de la presente invención se seleccionan según criterios de inclusión y exclusión que se basan en y están de acuerdo con recomendaciones de la *International Conference for Harmonization of Clinical Trials* (ICH). A efectos de la presente invención, los sujetos sanos pueden identificarse de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión según se indica en los Ejemplos 2, 3, 4 y 6.

10 **[0076]** De este modo, los criterios de inclusión comprenden una edad entre ≥ 18 y ≤ 45 años; un BMI dentro del intervalo de $19 - 29 \text{ kg/m}^2$, y dentro del intervalo de pesos de $60 - 100 \text{ kg}$ para varones y $55 - 90 \text{ kg}$ para mujeres; las mujeres deben ser no lactantes, no estar embarazadas y proporcionar una prueba del embarazo negativa de $\beta\text{-hCG}$ en orina a menos de 24 horas antes de recibir la medicación bajo estudio; buena salud en general, evidenciada por una falta de hallazgos significativamente anómalos en el historial médico, examen físico, pruebas de laboratorio clínico, constantes vitales, y ECG, etc.

15 **[0077]** Los criterios de exclusión comprenden exposición a cualquier fármaco bajo investigación o placebo dentro de los 3 meses de la primera dosis de la medicación bajo estudio; cualquier enfermedad significativa dentro de los 30 días antes de la primera dosis de la medicación bajo estudio; cualquier anomalía clínicamente significativa identificada en el cribado previo al estudio en relación con el historial médico, el examen físico o análisis de laboratorio; el uso de cualquier medicación sujeta a receta (a excepción de HRT para mujeres postmenopáusicas y medicación anticonceptiva) en los 21 días, o medicación no sujeta a receta incluyendo antiácidos, vitaminas, productos herbarios y/o suplementos minerales en los 7 días, antes de la primera dosis de la medicación bajo estudio; condición médica simultánea de la que se sabe que interfiere con la absorción gastrointestinal del fármaco (por ejemplo, vaciamiento gástrico retardado, síndromes de malabsorción), la distribución (por ejemplo, obesidad), el metabolismo o excreción (por ejemplo, hepatitis, glomerulonefritis); historial de condición médica, o condición médica simultánea, que en opinión del investigador comprometería la capacidad del sujeto de completar el estudio de forma segura; historial de trastornos convulsivos para los cuales el sujeto requirió tratamiento farmacológico; historial actual de fumar más de 5 cigarrillos por día; sujetos con evidencias de historial activo o pasado de abuso de sustancias o alcohol, de acuerdo con criterios de DSM-IV; sujetos que informaron sobre un consumo regular de 2 o más bebidas alcohólicas por día o que presentan niveles de alcohol en la sangre de $\geq 0,5\%$ en el cribado; donación de más de 500 mL de sangre o productos sanguíneos u otra pérdida considerable de sangre en los 3 meses previos a la primera dosis de la medicación bajo estudio; cualquier resultado positivo en el cribado previo al estudio en relación con etanol, opiáceos, barbitúricos, anfetaminas, metabolitos de cocaína, metadona, propoxifeno, fenciclidina, benzodiazepinas, y cannabinoides en la muestra de orina tomada en el cribado de selección; sensibilidad conocida a oxycodona, naloxona, o compuestos relacionados, etc.

25 **[0078]** Si se obtienen parámetros farmacocinéticos tales como t_{max} , C_{max} y AUC medios en pacientes, el grupo de pacientes comprenderá entre 10 y 200 pacientes. Un número razonable de pacientes será de, por ejemplo, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125 ó 150 pacientes. Los pacientes serán seleccionados de acuerdo con síntomas de la condición a tratar. A efectos de la presente invención, los pacientes pueden seleccionarse de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión del Ejemplo 1. De este modo, los pacientes serán ≥ 18 años, padecerán dolor crónico severo de origen tumoral o no tumoral, presentarán una eficacia y/o un tolerabilidad insuficientes con un WHO II ó analgésico II, etc. No se considerará a un paciente para la determinación de parámetros farmacocinéticos si existen indicaciones de abuso actual de alcohol o drogas, de enfermedades cardiovasculares y respiratorias severas actuales, de insuficiencia hepática y renal severa, etc.

35 **[0079]** Debe entenderse que los valores de parámetros farmacocinéticos de acuerdo con lo indicado anteriormente y más adelante se han deducido sobre la base de los datos que se obtuvieron en los experimentos 2, 3, 4 y 6, refiriéndose todos ellos a estudios monodosis en sujetos humanos sanos. Sin embargo, se considera que se obtendrán resultados comparables bajo administración en estado estacionario en sujetos humanos sanos o administración monodosis y en estado estacionario en pacientes humanos. Se aplica lo mismo *mutatis mutandis* para parámetros tales como eficacia analgésica, tolerabilidad, ingesta de laxantes, aparición de acontecimientos adversos, etc., que se determinan en el ejemplo 1 sometiendo a prueba preparaciones de acuerdo con la invención en pacientes durante el estado estacionario.

[0080] Se pueden efectuar cálculos de parámetros farmacocinéticos con WinNonlin Enterprise Edition, Versión 4.1.

50 **[0081]** El término "biodisponibilidad" se define a efectos de la presente invención como el grado en que los agentes activos tales como oxycodona y naloxona son absorbidos desde las formas de dosificación unitarias.

55 **[0082]** La expresión "liberación sostenida" se define a efectos de la presente invención como la liberación de oxycodona y/o naloxona a una velocidad tal que los niveles en sangre se mantienen dentro del intervalo terapéutico pero por debajo de niveles tóxicos durante un periodo de tiempo de aproximadamente 8 horas o aproximadamente 12 horas o aproximadamente 24 horas o incluso mayor. El término "liberación sostenida" diferencia las preparaciones de acuerdo con la invención con respecto a preparaciones de "liberación inmediata".

[0083] La expresión "velocidad (inicial) de aumento rápida" en relación con la concentración de oxycodona en plasma sanguíneo se define a efectos de la presente invención de manera que significa que se produce una aproximación rápida a la concentración analgésica eficaz mínima en pacientes que presentan un dolor apreciable, cuando no

significativo, en el momento de administrarse la dosis. Particularmente, esto puede lograrse administrando una forma de dosificación de acuerdo con la presente invención que proporcione un t_{max} de hasta 17 horas, preferentemente de hasta 10 horas, más preferentemente de hasta 6 horas o incluso menor, por ejemplo, hasta 5 horas o hasta 4 horas o hasta 3 horas.

5 **[0084]** El término $T_{1/2}$ se define a efectos de la presente invención como la cantidad de tiempo necesario para que la mitad de la dosis absorbible de oxycodona y/o naloxona sea transferida al plasma. Este valor puede calcularse como un valor "verdadero" (que consideraría el efecto de los procesos de eliminación), en lugar de una semivida de absorción "aparente".

10 **[0085]** El término "estado estacionario" significa que se ha alcanzado un nivel plasmático para un fármaco dado y que el mismo se mantiene con dosis posteriores del fármaco en un nivel que se sitúa en el nivel terapéutico mínimo eficaz o por encima de este último y que está por debajo del nivel plasmático tóxico mínimo para la oxycodona. Para analgésicos opioides tales como oxycodona, el nivel terapéutico eficaz mínimo se determinará parcialmente por la cantidad de alivio de dolor alcanzado en un paciente dado. Aquellos expertos en la técnica de la medicina entenderán que la medición del dolor es altamente subjetiva y pueden producirse variaciones individuales importantes entre los pacientes. Es evidente que después de la administración de cada dosis, la concentración pasa a través de un máximo y a continuación cae nuevamente a un mínimo.

20 **[0086]** El estado estacionario puede describirse de la siguiente forma: en el instante de tiempo $t = 0$, el instante en que se administra la primera dosis, la concentración C también es 0. A continuación, la concentración pasa a través de un primer máximo y entonces cae a un primer mínimo. Antes de que la concentración caiga hasta 0, se administra otra dosis, de manera que el segundo aumento de la concentración no comienza en 0. A partir de este primer mínimo de concentración, la curva pasa a través de un segundo máximo después de que se haya administrado la segunda dosis, el cual está por encima del primer máximo, y cae a un segundo mínimo, el cual está por encima del primer mínimo. De este modo, la curva del plasma sanguíneo aumenta debido a la repetición de las dosis y a la acumulación paso-a-paso asociada de agente activo, hasta que se estabiliza en un punto en donde la absorción y eliminación se encuentran equilibradas. A este estado, en el que la absorción y eliminación se encuentran en equilibrio y la concentración oscila constantemente entre un mínimo definido y un máximo definido, se le denomina estado estacionario.

25 **[0087]** Los términos "terapia de mantenimiento" y "terapia crónica" se definen a efectos de la presente invención como la terapia farmacológica administrada a un paciente después de que se haya titulado a un paciente con un analgésico opioide en un estado estacionario, según se ha definido anteriormente.

30 **[0088]** Dentro del contexto de la presente invención, "agonista" o "analgésico" siempre se refieren a oxycodona y "antagonista" siempre se refiere a naloxona. Compuestos activos de acuerdo con la presente invención son oxycodona y/o naloxona y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. A no ser que se indique expresamente lo contrario, las cantidades y relaciones de compuestos activos de acuerdo con lo aquí descrito se refieren a la forma realmente utilizada, es decir, la base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Además, A no ser que se indique expresamente lo contrario, las cantidades y relaciones de los compuestos activos de acuerdo con lo aquí descrito se refieren a la forma anhidro del compuesto.

40 **[0089]** En el contexto de la invención, se describe una forma de dosificación que comprende oxycodona y naloxona la cual proporciona un t_{max} medio para la oxycodona de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 17 horas, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15 horas, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 horas o entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 horas después de la administración monodosis o en estado estacionario a sujetos humanos sanos o pacientes. También se prefieren valores medios de t_{max} de oxycodona de aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 15, aproximadamente 16 horas o más. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Preferentemente, estas preparaciones se administran en una cantidad total de 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona por día. Se prefiere, particularmente, administrar dichas preparaciones de 2:1 en una cantidad de 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente a partir de una matriz de difusión substancialmente no hinchable que, con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

50 **[0090]** Las formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas pueden proporcionar una mejoría de la función intestinal durante una terapia contra el dolor. Dentro del contexto de la presente invención, una mejoría de la función intestinal durante una terapia contra el dolor generalmente significa que la función intestinal presenta una mejoría en comparación con la administración de únicamente oxycodona, por ejemplo, en combinación con naloxona placebo.

55 **[0091]** Habitualmente, la función intestinal se evalúa observando parámetros que están asociados a la función intestinal. Particularmente, la función intestinal puede determinarse sobre la base de parámetros seleccionados a partir de la facilidad o dificultad para defecar, sensación de evacuación intestinal incompleta, y/o apreciación personal del paciente con respecto al estreñimiento. Otros parámetros que pueden observarse alternativamente o de forma adicional con el fin

de evaluar la función intestinal de un paciente incluyen, entre otros, la frecuencia de las deposiciones, la consistencia de las heces, retortijones y evacuación dolorosa.

5 **[0092]** Se prefiere determinar la función intestinal midiendo parámetros que están asociados a la función intestinal con el uso de escalas numéricas analógicas (NAS) para estos parámetros debido a que esto puede proporcionar resultados más exactos. Esto es particularmente ventajoso al evaluar la función intestinal en pacientes que reciben tratamiento con analgésicos, debido a que la eficacia analgésica de los fármacos se evalúa generalmente utilizando una escala numérica analógica. Por lo tanto, los pacientes que reciben tratamiento con analgésicos están acostumbrados a utilizar escalas numéricas analógicas, lo cual facilita la obtención de resultados coherentes.

10 **[0093]** En el contexto de la presente invención, se describe que las formas de dosificación de oxicodona/naloxona proporcionan una mejoría de la función intestinal caracterizada por una mejoría de la puntuación media de la función intestinal de al menos 5, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 10 o al menos aproximadamente 15 después de su administración en estado estacionario o monodosis a pacientes humanos o sujetos humanos sanos, en donde la puntuación media de la función intestinal se mide con una escala numérica analógica que va de 0 a 100. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxicodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxicodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxicodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxicodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxicodona y 20 mg de naloxona. La forma de dosificación puede liberar los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

20 **[0094]** De acuerdo con la invención, la función intestinal puede ser evaluada por medio del índice de función intestinal (BFI) el cual se mide preferentemente en pacientes. Dentro de este contexto, se pueden aplicar los criterios de inclusión y exclusión del ejemplo 1 para seleccionar pacientes. De modo similar, el BFI se puede medir utilizando un número comparable de pacientes, tal como en el ejemplo 1.

[0095] A efectos de la presente invención, los términos BFI y BFI3 se utilizan de forma intercambiable.

[0096] La puntuación media de la función intestinal se determina, particularmente, mediante un método para evaluar la función intestinal en un paciente, que comprende las siguientes etapas:

- 30 - proporcionar al paciente una escala numérica analógica para al menos un parámetro, estando asociado dicho parámetro a la función intestinal;
- hacer que el paciente indique en la escala numérica analógica la cantidad y/o intensidad del parámetro que se está experimentando; y
- observar la cantidad y/o intensidad del al menos un parámetro indicado en la escala numérica analógica con el fin de evaluar la función intestinal.

35 **[0097]** El paciente generalmente indica la cantidad y/o intensidad del parámetro que se está experimentando durante los últimos días o semanas, por ejemplo, durante los últimos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10 ó 14 días.

[0098] La escala numérica analógica en la cual el paciente indica su experiencia subjetiva del parámetro observado puede ser de cualquier tamaño o forma y puede ir de 0 ó cualquier otro número a cualquier número, tal como de 0 a 10 ó de 0 a 50 ó de 0 a 300 ó de 1 a 10.

40 **[0099]** Si se observa más de un parámetro, se puede obtener una función intestinal media en forma de valor numérico que sea la media del parámetro observado, por ejemplo, los tres valores de la escala numérica analógica correspondientes a la facilidad o dificultad de defecar, sensación de evacuación intestinal incompleta y apreciación con respecto al estreñimiento. La función intestinal media también se designa como puntuación media de la función intestinal, índice de función intestinal o BFI3 (si se observan tres parámetros).

45 **[0100]** Los parámetros que son medidas de la función intestinal o que están asociados a la función intestinal pueden comprender síndromes de disfunciones intestinales por opioides (OBD). A menudo, la OBD es una reacción farmacológica adversa severa relacionada con una terapia de analgésicos opioides fuertes tales como la oxicodona que limita el tratamiento continuo de pacientes con dolor. La OBD se asocia principalmente al estreñimiento pero también a los retortijones abdominales, hinchazón y reflujo gastroesofágico.

50 **[0101]** En particular, la función intestinal puede determinarse basándose en los siguientes 3 parámetros:

- facilidad o dificultad para defecar, por ejemplo durante los ultimo 7 días de acuerdo con la evaluación del paciente, en donde 0 se corresponde con sin dificultades y 100 se corresponde con dificultades severas;

- sensación de evacuación intestinal incompleta, por ejemplo durante los últimos 7 días de acuerdo con la evaluación del paciente, en donde 0 se corresponde con ninguna sensación de evacuación intestinal incompleta y 100 se corresponde con una sensación muy fuerte de evacuación intestinal incompleta.;

5 - apreciación personal del paciente con respecto al estreñimiento, por ejemplo durante los últimos 7 días, en donde 0 se corresponde con sin estreñimiento en absoluto y 100 se corresponde con estreñimiento muy fuerte.

[0102] La función intestinal media se puede obtener en forma de un valor numérico que sea la media de los parámetros observados, por ejemplo, los tres valores de la escala numérica analógica correspondientes a facilidad o dificultad de defecación, sensación de evacuación intestinal incompleta y apreciación con respecto al estreñimiento.

10 **[0103]** Particularmente, el método para evaluar la función intestinal se realiza utilizando dispositivos o escalas analógicas según se describe a continuación.

15 **[0104]** En una realización, la escala paramétrica o escala numérica analógica presentada al paciente puede ser una línea continua que no contenga indicadores o marcas salvo en los extremos indicando una experiencia inexistente o una experiencia muy fuerte del parámetro a observar. A continuación se hace que el paciente indique la cantidad y/o el médico puede medir la distancia desde la raya hasta el extremo que indica experiencia inexistente o el extremo que indica una experiencia muy fuerte, y dividir esta medida por la distancia entre ambos extremos. El resultado es un valor numérico que es una puntuación de la función intestinal. Si se observan más de un parámetro, generalmente se determina una puntuación media de la función intestinal promediando los valores de la escala numérica analógica para cada parámetro. Si se observan tres parámetros esta puntuación media de la función intestinal también se designa como Índice de Función Intestinal o BFI3. Por medio de esta escala pueden detectarse criterios de Roma II.

25 **[0105]** La Fig. 1 ilustra un ejemplo para un formulario de papel que puede utilizarse para evaluar el índice de función intestinal o puntuación media de la función intestinal. Particularmente, se puede solicitar al paciente o profesional médico responsable de este paciente, que conteste preguntas formuladas en el formulario de papel referentes a parámetros asociados a la función intestinal tales como la facilidad o dificultad de defecación, por ejemplo durante los últimos 1, 3, 7 ó 14 días; la sensación de evacuación intestinal incompleta, por ejemplo durante los últimos 1, 3, 7 ó 14 días; y una apreciación personal del paciente con respecto al estreñimiento, nuevamente por ejemplo durante los últimos 1, 3, 7 ó 14 días. En esta realización, las preguntas son contestadas haciendo una marca sobre una línea entre 0 y 100, en donde 0 se corresponde con sin dificultades y 100 se corresponde con dificultades severas de defecación y/o donde 0 se corresponde con ninguna sensación en absoluto de evacuación intestinal incompleta y 100 se corresponde con una sensación muy fuerte de evacuación intestinal incompleta y/o donde 0 se corresponde con sin estreñimiento en absoluto y 100 se corresponde con un estreñimiento muy fuerte. Evidentemente, la escala puede ir de 0 ó cualquier otro número a cualquier número, tal como de 0 a 10 ó 0 a 50 ó 0 a 300 ó 1 a 10. Preferentemente, los tres valores numéricos que, por ejemplo, pueden obtenerse midiendo la distancia desde la marca al extremo que indica experiencia inexistente o al extremo que indica una experiencia muy fuerte, y dividiendo esta medida por la distancia entre ambos extremos, se suman y se dividen n entonces por tres con el fin de obtener la puntuación media de la función intestinal o índice de función intestinal (BFI) medio o BFI3.

35 **[0106]** La Fig. 2 ilustra un ejemplo de un medidor circular de BFI para determinar la puntuación media de la función intestinal. Preferentemente, un medidor circular de BFI contiene un formulario de papel con preguntas referentes a la evaluación del paciente con respecto a uno o más parámetros asociados a la función intestinal según se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, dicho medidor circular de BFI contiene preferentemente una escala numérica en un círculo interno y una escala numérica en un círculo externo. Las escalas numéricas están preferentemente correlacionadas entre sí de manera que un valor en una escala es un múltiplo del valor correspondiente en la otra escala en donde el factor se corresponde con el número de parámetros que se observan. Por ejemplo, si se están observando tres parámetros, un valor en una escala muestra el valor correspondiente en la otra escala dividido o multiplicado por tres. Por otra parte, un medidor BFI contiene una aguja o puntero que está fijado al centro del círculo y que puede moverse en torno al círculo con el fin de facilitar la correlación de los valores correspondientes en las escalas numéricas en el círculo interno y externo.

45 **[0107]** Por ejemplo, en el campo interno de un círculo del medidor BFI se exponen tres preguntas referentes a la facilidad o dificultad de defecar, por ejemplo, durante los últimos 7 días, en donde 0 se corresponde con sin dificultades y 100 se corresponde con dificultades severas; la sensación de evacuación intestinal incompleta, por ejemplo durante los últimos 7 días, de acuerdo con la evaluación del paciente, en donde 0 se corresponde con ninguna en absoluto y 100 se corresponde con muy fuerte; y una apreciación personal del paciente con respecto al estreñimiento, con el fin de obtener el BFI 3. En el círculo interno (3), se dispone una escala que va en el sentido de las agujas del reloj de 0-300. En el círculo externo (4), se dispone una escala que va en el sentido de las agujas del reloj de 0-100 la cual se encuentra alineada con las marcas de la escala del círculo interno y muestra el valor del círculo interno dividido por tres. Para facilitar el cálculo, se fija una aguja o puntero (1) al centro del círculo, la cual puede moverse en torno al círculo. En el extremo externo de la aguja hay una ventana (2) que enmarca los números del círculo interno y externo. Con el fin de evaluar la función intestinal media la aguja puede moverse al número del círculo interno que es el resultado de la pregunta 1. A continuación, se puede sumar el resultado de la pregunta 2 moviendo la aguja a ese punto del círculo

interno. En una tercera etapa, se suma el resultado de la pregunta 3 moviendo la aguja al punto resultante del círculo interno. Como resultado, puede verse en el círculo externo la puntuación media de la función intestinal.

5 **[0108]** El método según se describe se puede llevar a cabo con escalas analógicas, tal como se describe en los documentos US 6.258.042 B1 y WO 03/073937 A1, que deben adaptarse a dispositivos o escalas analógicas tal como se ha descrito anteriormente. Las formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas en el presente documento pueden proporcionar un efecto analgésico durante al menos 8 horas, más preferentemente durante al menos 12 horas, o de la forma más preferente durante al menos aproximadamente 24 horas después de una administración en estado estacionario o de una monodosis a pacientes humanos.

10 **[0109]** Las formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas en el presente documento pueden proporcionar un t_{max} medio para oxycodona de aproximadamente 1 a aproximadamente 17 horas, de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 horas, de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 horas, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 horas después de su administración en estado estacionario o monodosis a pacientes humanos o sujetos humanos sanos. En una realización preferida, la forma de dosificación proporciona un t_{max} medio de 3 horas, 3,5 horas ó 4,0 horas para oxycodona después de su administración en estado estacionario o monodosis a sujetos humanos sanos o pacientes humanos. En una realización preferida dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

25 **[0110]** Las formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas en el presente documento pueden proporcionar un t_{max} medio para naloxona-3-glucurónido de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 15 horas, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas después de su administración en estado estacionario o monodosis a pacientes humanos o sujetos humanos sanos. En una realización preferida, la forma de dosificación proporciona un t_{max} medio de 0,5 horas, 1 hora, ó 2,0 horas para naloxona-3-glucurónido después de su administración en estado estacionario o monodosis a sujetos humanos sanos o pacientes humanos. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

40 **[0111]** Las formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas en el presente documento pueden proporcionar un valor medio de AUCt para oxycodona de aproximadamente 100 ng·h/mL o aproximadamente 200 ng·h/mL o aproximadamente 300 ng·h/mL hasta aproximadamente 600 ng·h/mL, más preferentemente de forma aproximada 400 ng·h/mL a aproximadamente 550 ng·h/mL y con la mayor preferencia desde aproximadamente 450 ng·h/mL a aproximadamente 510 ng·h/mL. Preferentemente, estos valores medios de AUCt para oxycodona se refieren a una forma de dosificación de oxycodona naloxona de acuerdo con la presente invención que comprende 40 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, por ejemplo, 20 mg de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Los valores anteriores se refieren a una administración monodosis o administración en estado estacionario en sujetos humanos sanos o pacientes. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

55 **[0112]** Para formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas en el presente documento que comprenden menos de 40 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, los valores medios de AUCt para oxycodona pueden ser inferiores tales como 50 ng·h/mL ó 75 ng·h/mL. Este puede ser el caso en el que se administran 20 mg de oxycodona y 10 mg de naloxona o 10 mg de oxycodona y 5 mg de naloxona (véanse por ejemplo, los ejemplos 3 y 4). Nuevamente, estos valores se refieren a una administración monodosis o administración en estado estacionario en sujetos humanos sanos o pacientes. Las formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas en el presente documento pueden proporcionar un valor medio de AUCt/mg de oxycodona para oxycodona de aproximadamente 10 ng·h/mL mg a aproximadamente 15 ng·h/mL mg, preferentemente de forma aproximada 10 ng·h/mL mg a aproximadamente 14 ng·h/mL mg y de la forma más preferente desde aproximadamente 11,2 ng·h/mL mg a aproximadamente 14 ng·h/mL. Los valores anteriores se refieren a una administración monodosis o administración en

estado estacionario en sujetos humanos sanos o pacientes. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

[0113] Las formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas en el presente documento pueden proporcionar un valor medio de AUCt para naloxona-3-glucurónido de aproximadamente 100 ng-h/mL o aproximadamente 200 ng-h/mL o aproximadamente 300 ng-h/mL a aproximadamente 750 ng-h/mL, más preferentemente de forma aproximada 400 ng-h/mL a aproximadamente 700 ng-h/mL y de la forma más preferente desde aproximadamente 500 ng-h/mL a aproximadamente 600 ng-h/mL. Preferentemente, estos valores medios de AUCt para naloxona-3-glucurónido se refieren a una forma de dosificación de oxycodona naloxona de acuerdo con la presente invención que comprende 40 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, por ejemplo, 20 mg de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Los valores anteriores se refieren a una administración monodosis o administración en estado estacionario en sujetos humanos sanos o pacientes. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

[0114] Las formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas en el presente documento pueden proporcionar un valor medio de AUCt/mg de naloxona para naloxona-3-glucurónido de aproximadamente 20 ng-h/mL mg a aproximadamente 35 ng-h/mL mg, preferentemente de forma aproximada 25 ng-h/mL mg a aproximadamente 30 ng-h/mL mg. Los valores anteriores se refieren a una administración monodosis o administración en estado estacionario en sujetos humanos sanos o pacientes. En una realización preferida dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

[0115] Las formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas pueden proporcionar un valor medio de C_{max} para oxycodona de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 50 ng/mL, más preferentemente de aproximadamente 20 ng/mL a 40 ng/mL o con la mayor preferencia de aproximadamente 30 ng/mL a aproximadamente 35 ng/mL. Preferentemente, estos valores medios de C_{max} para oxycodona se refieren a una forma de dosificación de oxycodona naloxona de acuerdo con la presente invención que comprende 40 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, por ejemplo, 20 mg de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Los valores anteriores se refieren a una administración monodosis o administración en estado estacionario en sujetos humanos sanos o pacientes. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Preferentemente, la forma de dosificación comprende 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

[0116] Para formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas en el presente documento que comprenden menos de 40 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, los valores medios de C_{max} para la oxycodona pueden ser inferiores tales como 1 ng/mL ó 3 ng/mL. Este puede ser el caso en el que se administran 20 mg de oxycodona y 10 mg de naloxona o 10 mg de oxycodona y 5 mg de naloxona (véanse, por ejemplo, los ejemplos 3 y 4).

[0117] Las formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas en el presente documento pueden proporcionar un valor medio de C_{max} para oxycodona de aproximadamente 0,125 ng/mL mg de oxycodona a aproximadamente 1,25 ng/mL mg de oxycodona, más preferentemente de aproximadamente 0,5 ng/mL mg de oxycodona a 1 ng/mL mg de oxycodona o con la mayor preferencia de aproximadamente 0,75 ng/mL mg de oxycodona a aproximadamente 0,875 ng/mL mg de oxycodona. Los valores anteriores se refieren a una administración monodosis o administración en estado estacionario en sujetos humanos sanos o pacientes. En una realización preferida dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

[0118] Las formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas en el presente documento pueden proporcionar un valor medio de C_{max} para naloxona-3-glucurónido de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 100 pg/mL, más preferentemente de aproximadamente 40 pg/mL a 90 pg/mL o con la mayor preferencia de aproximadamente 60 pg/mL

a aproximadamente 90 pg/mL. Preferentemente, estos valores medios de C_{max} para oxycodona se refieren a una forma de dosificación de oxycodona naloxona de acuerdo con la presente invención que comprende 40 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, por ejemplo, 20 mg de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Los valores anteriores se refieren a una administración monodosis o administración en estado estacionario en sujetos humanos sanos o pacientes. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

[0119] Las formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas en el presente documento pueden proporcionar un valor medio de C_{max} para naloxona-3-glucurónido de aproximadamente 2 pg/mL mg de naloxona a aproximadamente 4,5 pg/mL mg de naloxona, más preferentemente de aproximadamente 3 pg/mL mg de naloxona a 4,5 pg/mL mg de naloxona. Los valores anteriores se refieren a una administración monodosis o administración en estado estacionario en sujetos humanos sanos o pacientes. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

[0120] Las formulaciones de oxycodona naloxona descritas en el presente documento, que proporcionan una velocidad rápida inicial de aumento en la concentración plasmática y/o presentan un valor de t_{max} por ejemplo, de hasta 8 horas, preferentemente hasta 6 horas o hasta 5 horas o incluso hasta 4 horas, son ventajosas en el sentido que se logra una eficacia analgésica rápida y mayor. No se presenta ninguna curva de concentración sérica sustancialmente plana, pero en cambio se proporciona una liberación inicial de opioides más rápida, de manera que la concentración analgésica eficaz mínima puede lograrse con mayor rapidez en muchos pacientes. Esto hace que las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención también sean adecuadas para titular pacientes evitando la necesidad de primero titular con una forma de dosificación de oxycodona naloxona de liberación inmediata antes de cambiarlos a una forma de dosificación de liberación sostenida para una terapia crónica. Los valores de t_{max} anteriores se refieren a una administración monodosis o administración en estado estacionario en sujetos humanos sanos o pacientes. En una realización preferida dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Preferentemente, estas preparaciones se administran hasta una cantidad total de 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

[0121] Las formas de dosificación de oxycodona naloxona descritas en el presente documento pueden proporcionar una eficacia y tolerabilidad que en apreciación de los pacientes es igual de buena que la eficacia y tolerabilidad de preparaciones que comprenden la misma cantidad de oxycodona, pero no naloxona.

[0122] Puede medirse una evaluación global de eficacia en pacientes medidos utilizando una escala numérica analógica de 0 a 7 (1 = muy buena, 2 = buena, 3 = bastante buena, 4 = moderada, 5 = ligeramente deficiente, 6 = deficiente, 7 = muy deficiente). La Tolerabilidad puede medirse en pacientes utilizando la misma escala numérica analógica de 0 a 7. Otro parámetro que puede considerarse es la preferencia de mantenimiento (combinación de oxycodona/naloxona) o titulación/pre-inclusión (*run-in*) (solamente oxycodona) con respecto a la eficacia/tolerabilidad de la medicación bajo estudio utilizando una NAS de 0 a 3 (1 = titulación/pre-inclusión, 2 = mantenimiento, 3 = sin preferencia).

[0123] A continuación, para la evaluación global de la eficacia, la tolerabilidad y la preferencia, se pueden obtener estadísticas de resumen de acuerdo con la invención para los grupos relación de dosis de oxycodona y naloxona, dosis absoluta de naloxona y dosis absoluta de naloxona dada la misma relación de oxycodona/naloxona. La presente invención describe también formas de dosificación de oxycodona y naloxona que en términos de eficacia son clasificadas como buenas o muy buenas por parte de más de un 50% de los pacientes y preferentemente por parte de más de un 70% de los pacientes si se utiliza la NAS antes mencionada.

[0124] Las formas de dosificación descritas en el presente documento pueden comprender oxycodona y naloxona y en términos de tolerabilidad son clasificadas como buenas o muy buenas por parte de más de un 60% de los pacientes y preferentemente por parte de más de un 70 o incluso un 80% de los pacientes si se utiliza la NAS antes mencionada. En una realización preferida dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxycodona y 20 mg de

naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

5 **[0125]** Las formas de dosificación de oxycodona naloxona de acuerdo con la presente invención permiten una reducción con respecto a la dosis y frecuencia de la ingesta de laxantes en comparación con una preparación que comprende solamente oxycodona pero no naloxona.

10 **[0126]** Los síntomas del OBD tales como el estreñimiento son efectos secundarios típicos de la administración de opioides y típicamente se tratan administrando laxantes. Sin embargo, no se sabe si existen relaciones diferenciadas de agonista con respecto a antagonista opioide que garanticen no solamente eficacia y tolerabilidad, sino que también permitan prevenir o al menos reducir al mismo tiempo síntomas de la OBD tales como el estreñimiento.

15 **[0127]** La evolución de la ingesta de laxantes/dosis media de laxante puede calcularse de acuerdo con la invención a partir de los informes de los pacientes. En una realización de la invención, se lleva a cabo para los pacientes un análisis de la dosis media de laxante y/o acontecimientos de evacuación durante los últimos siete días. Dentro de este contexto, los laxantes se pueden identificar mediante el Código A06A de WHO ATC. Para la ingesta de laxantes, pueden calcularse para cada visita del estudio, el número de días con evacuación durante los últimos 7 días y el porcentaje de días con evacuación durante los últimos 7 días. Además, se puede calcular el porcentaje de días con evacuación durante toda la fase de mantenimiento y durante la fase de seguimiento. El ejemplo 1 proporciona un ejemplo para determinar la necesidad de ingesta de laxantes y la influencia de las preparaciones de acuerdo con la invención.

20 **[0128]** En una realización, la presente invención proporciona formas de dosificación de oxycodona y naloxona que proporcionan una reducción de días con ingesta de laxantes de al menos un 10%, preferentemente de al menos un 20%, más preferentemente de al menos un 25% y aún más preferentemente de al menos un 30%. Algunas formas de dosificación de la presente invención incluso permiten una reducción de al menos un 35% o al menos un 40%. Debería aplicarse lo mismo para la ingesta de la dosis de laxante. Dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1.

25 **[0129]** Las formas de dosificación comprenden 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

30 **[0130]** Aún otra realización de la presente invención se refiere a preparaciones de formas de dosificación de oxycodona naloxona que preferentemente, o de manera alternativa, no inducen síntomas de abstinencia sustanciales en pacientes o sujetos humanos sanos, es decir, grupos de usuarios de opioides que no deben confundirse con adictos a opioides y drogadictos.

35 **[0131]** Uno de los fundamentos para utilizar naloxona en combinación con oxycodona es disuadir del abuso de las preparaciones de la invención por parte de estos individuos dependientes de opioides o drogadictos. Sin embargo, no deberían producirse síntomas de abstinencia cuando se administran preparaciones que comprenden agonistas opioides y antagonistas en pacientes con necesidad de terapia contra el dolor. La presente invención demuestra que, sorprendentemente, existen preparaciones de oxycodona y naloxona con relaciones diferenciadas que garantizan una eficacia analgésica, que son muy del agrado de los pacientes, que permiten tratar, de forma específica, efectos secundarios tales como estreñimiento e ingesta de laxantes y que al mismo tiempo no derivan en síntomas de abstinencia significativos.

40 **[0132]** El paciente puede registrar diariamente en un diario Síntomas de abstinencia subjetivos (SOWS) de acuerdo con la invención y los mismos pueden incluir parámetros tales como: Tengo ansiedad; Tengo que bostezar; Estoy sudando; Me lloran los ojos; Me gotea la nariz; Tengo piel de gallina; Tengo escalofríos; Siento calor; Siento frío; Me duelen los huesos y músculos; Estoy inquieto; Tengo náuseas; Tengo que vomitar; Tengo espasmos musculares; Tengo calambres abdominales; No me puedo sentar quieto. Estos síntomas pueden clasificarse por una NAS tal como "0 = nada", "1 = poco", "2 = medio", "3 = fuerte" o "4 = extremo".

[0133] En una realización se registran SOWS durante los primeros 7 días de una fase de mantenimiento. Puede calcularse entonces la puntuación total (= puntuación suma) de los ítems del SOWS para cada paciente y día.

50 **[0134]** La presente invención describe también formas de dosificación de oxycodona y naloxona de liberación sostenida que no derivan en aumentos sustanciales de las puntuaciones suma de SOWS en un grado clínicamente relevante y que en consecuencia no plantean preocupaciones de seguridad en pacientes o sujetos humanos sanos. En una realización preferida, dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxycodona y 20 mg de

naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

5 **[0135]** Otra realización de la presente invención se refiere a preparaciones de formas de dosificación de oxycodona naloxona que preferentemente, o de manera alternativa, son clínicamente aceptables en términos de aparición de acontecimientos adversos provocados por la naloxona, tales como, por ejemplo, diarrea.

10 **[0136]** A efectos de la presente invención, un acontecimiento adverso puede considerarse como cualquier suceso médico desfavorable en un paciente o sujeto bajo investigación clínica al que se le ha administrado un producto farmacéutico, incluyendo placebo, y que no tiene necesariamente una relación causal con el tratamiento. La forma en la que se clasifican, miden y evalúan los acontecimientos adversos tales como diarrea, se describe detalladamente en el ejemplo 1 que, en este contexto, no debe entenderse limitado a la preparación específica sometida a prueba.

[0137] Se considera que son acontecimientos adversos provocados típicos de los opioides, las náuseas, emesis, sedación, reacciones cutáneas, tal como se identifica en el *Medical Dictionary for Regulatory Affairs* (MeDRA).

15 **[0138]** Se considera que son acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona el dolor abdominal, los retortijones y la diarrea con las definiciones aplicadas según se expone en el MeDRA.

20 **[0139]** La severidad de dichos efectos adversos puede medirse mediante una puntuación suma que puede calcularse asignando puntuaciones a cada uno de los anteriormente mencionados acontecimientos adversos que se producen durante, por ejemplo, los últimos 7 días. Se asigna una puntuación de 0, si es que no se ha observado el efectos secundario respectivo durante los últimos 7 días, una puntuación de 1, si el efecto secundario es leve, una puntuación de 2 si el acontecimiento adverso es moderado y una puntuación de 3 si el acontecimiento adverso es severo. Esto significa que los acontecimientos adversos provocados típicos de los opioides tendrían una puntuación suma máxima de 12 mientras que acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona tendrían una puntuación suma máxima de 9.

25 **[0140]** Sorprendentemente, se observó que las preparaciones de la invención durante una fase de mantenimiento, es decir, durante el estado estacionario, proporcionan una severidad reducida de acontecimientos adversos provocados típicos de los opioides en comparación con un tratamiento solamente de oxycodona mientras que la severidad de los acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona no aumenta de forma sustancial, es decir, es la misma o se reduce en comparación con un tratamiento solamente de oxycodona.

30 **[0141]** De este modo, en una realización la presente invención se refiere a formas de dosificación que comprenden oxycodona y naloxona que proporcionan un perfil mejorado de efectos secundarios, es decir, durante la administración en estado estacionario, llevan a una reducción de la severidad en los acontecimientos adversos provocados típicos de los opioides, sin aumentar la severidad en los acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona de acuerdo con lo medido calculando puntuaciones suma en comparación con la administración de una forma de dosificación de sólo oxycodona.

35 **[0142]** Dichas formas de dosificación comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. La forma de dosificación comprende 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

40 **[0143]** Aún otro aspecto de la presente invención describe preparaciones de formas de dosificación de oxycodona naloxona que preferentemente o de manera alternativa no presentan un efecto sustancial por alimentación.

45 **[0144]** De acuerdo con la invención, un efecto por alimentación se determina midiendo parámetros farmacocinéticos tales como AUC, C_{max} y t_{max} determinados en sujetos humanos sanos o pacientes después una monodosis o administración en estado estacionario. Se ha observado que las formas de dosificación de la presente invención no producen parámetros farmacocinéticos aumentados de naloxona. Esto es importante ya que demuestra que la alimentación no tendrá un efecto perjudicial sobre la eficacia analgésica de las preparaciones de la invención.

50 **[0145]** Se observará un efecto por alimentación si los parámetros farmacocinéticos después de una comida rica en grasas FDA se sitúan fuera sustancialmente, es decir en un grado clínicamente relevante, de los límites de confianza del 90% de bioequivalencia para AUC, C_{max} y t_{max} . Se describe una forma de determinar un efecto por alimentación en el experimento 3 el cual, dentro de este contexto, no debe interpretarse como limitado a la preparación específica sometida a prueba.

55 **[0146]** En una realización preferida, las formas de dosificación que no presentan ningún efecto por alimentación sustancial, comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona por

día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

[0147] La presente invención describe también formas de dosificación de oxycodona naloxona que desencadenan síntomas de abstinencia en humanos dependientes de opioides. En una realización preferida, el desencadenamiento de efectos de abstinencia es más pronunciado y de mayor duración para las formas de dosificación de la invención que para naloxona, como se esperaría. Dichas formas de dosificación son particularmente adecuadas para prevenir el abuso de las formas de dosificación, por ejemplo, por aplicación intravenosa o administración por vía nasal.

[0148] Es altamente deseable contar con una preparación de un agonista opioide y antagonista que proporcione las características anteriores, es decir, una buena eficacia analgésica, buena tolerabilidad, mejora del BFI, reducción en la ingesta de laxantes, ningún síntoma de abstinencia en pacientes, ningún efecto por alimentación pero que al mismo tiempo induzca síntomas de abstinencia en individuos dependientes de opioides tales como drogadictos.

[0149] El experimento 5 demuestra que una administración i.v. de una relación 2:1 de oxycodona: naloxona desencadena síntomas de abstinencia en ratas dependientes de la oxycodona. Considerando las ventajas de la relación 2:1 con respecto a los parámetros antes descritos, se supone que a la vista de los datos del ejemplo 5, las preparaciones de acuerdo con la invención también desencadenarán síntomas de abstinencia en sujetos humanos dependientes de opioides. Una característica sorprendente de la relación 2:1 es que los síntomas de abstinencia son en efecto prolongados y más pronunciados para el producto en combinación a pesar de la presencia de oxycodona.

[0150] La invención describe también formas de dosificación que tienen la capacidad de desencadenar y prolongar efectos de abstinencia en humanos dependientes de opioides y que comprenden oxycodona y naloxona en una relación de pesos de 2:1. Preferentemente, estas formas de dosificación pueden incluso prolongar los efectos de abstinencia desencadenados dando como resultado síntomas de abstinencia duraderos en adictos. Estas preparaciones se administran preferentemente hasta una cantidad total de 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona por día. Particularmente, se prefiere administrar dichas preparaciones de 2:1 hasta una cantidad de 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona por día. Preferentemente, la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de oxycodona y 40 mg de naloxona y más preferentemente de forma aproximada 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona. Preferentemente, la forma de dosificación libera los agentes activos de forma sostenida, invariable e independiente desde una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que con respecto a sus características de liberación está formada a partir de una etil celulosa y al menos un alcohol graso.

[0151] La invención describe también el uso de preparaciones de acuerdo con la invención para individuos humanos y particularmente pacientes que no serían tratados típicamente con cantidades más altas de oxycodona. Por ejemplo, las magnitudes de dosificación de OxyContin de 80 mg y 160 mg no están indicadas para tratamiento de pacientes noveles a opioides ya que puede producirse una depresión respiratoria. De modo similar, los médicos son muy reacios a tratar pacientes de edad avanzada con las cantidades elevadas de oxycodona antes mencionadas. Sin embargo, las preparaciones de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento de individuos noveles a opioides y/o pacientes de edad avanzada en cantidades de 80 mg y hasta 160 mg de oxycodona si hay presente naloxona. Esto se aplica particularmente para la relación de oxycodona:naloxona 2:1. De este modo, la presente invención también proporciona métodos para tratar dolor moderado a severo en grupos de pacientes que hasta el momento no podían ser tratados con cantidades de dosificación comparativamente altas de oxycodona. Se considera que una cantidad de dosificación alta de oxycodona es más de 80 mg, preferentemente más de 100 mg, más preferentemente más de 120 mg, aún más preferentemente más de 140 mg de oxycodona y con la mayor preferencia más de 160 mg de oxycodona. Esto es posible debido a que hay presente naloxona, preferentemente en una relación de oxycodona:naloxona de 2:1.

[0152] En una realización la presente invención se refiere al uso de formas de dosificación que comprenden oxycodona y naloxona para proporcionar un perfil mejorado de efectos secundarios, es decir, para proporcionar durante una administración en estado estacionario, una reducción en la severidad de los acontecimientos adversos provocados típicos de los opioides sin aumentar la severidad de acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona.

[0153] Tal como ya se ha mencionado anteriormente, sorprendentemente se ha observado que se pueden obtener preparaciones de liberación sostenida de oxycodona y naloxona que permiten (1) un tratamiento eficaz y de larga duración contra el dolor, es decir, hasta 24 horas, (2) presentan mejoras en la función intestinal, (3) presentan una tolerabilidad excelente, (4) no presentan puntuaciones suma significativamente elevadas para síntomas de abstinencia de opioides en pacientes y sujetos humanos sanos, (5) permiten una reducción en la ingesta de laxantes, (6) son clínicamente aceptables en términos de acontecimientos adversos tales como diarrea, (7) no presentan ningún efecto por alimentación y (8) es probable que desencadenen síntomas de abstinencia en individuos adictos a opioides.

[0154] Los experimentos 1 a 6 muestran claramente que particularmente las preparaciones de oxycodona naloxona con una relación de oxycodona:naloxona de 2:1 son adecuadas para estos diferentes propósitos. Los experimentos también establecen claramente que la relación 2:1 de oxycodona a naloxona es particularmente adecuada para lograr los

objetivos anteriores si las preparaciones comprenden 40 mg de oxycodona o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable y 20 mg de naloxona o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable. Dichas preparaciones comprenderán preferentemente los ingredientes activos embebidos en una matriz de difusión sustancialmente no hinchable y no erosiva que con respecto a sus características esenciales de liberación está formada por etil celulosa y al menos un alcohol graso.

[0155] Además, no existe una incidencia significativamente mayor de efectos secundarios, tales como estreñimiento, lo cual sería normalmente lo previsible cuando se producen concentraciones plasmáticas de pico más altas como consecuencia de una velocidad inicial de aumento rápida en la concentración plasmática.

[0156] Además, particularmente si la forma de dosificación de acuerdo con la presente invención es una formulación matricial, se garantiza que el agonista, es decir oxycodona, así como también el antagonista, es decir naloxona, sean siempre liberados en porcentajes predeterminados y que sus velocidades de liberación no presenten una influencia mutua. De ese modo, se previene el abuso del medicamento, que presupone que la oxycodona se puede extraer selectivamente de la formulación. De este modo, la formulación de acuerdo con la presente invención hace imposible la extracción selectiva de oxycodona desde la forma de dosificación sin la cantidad correspondiente del antagonista naloxona, con independencia de las cantidades absolutas y relativas elegidas de agonista y antagonista.

[0157] Por tanto, las formas de dosificación de descritas por la presente invención son también adecuadas para un método para titular pacientes humanos con una formulación de oxycodona naloxona de liberación sostenida. La primera etapa de esta realización comprende administrar a un paciente humano, por ejemplo, dos veces por día o una vez por día, una dosis unitaria de las formas de dosificación de oxycodona/naloxona de liberación sostenida según se ha descrito anteriormente y en los siguientes párrafos. Seguidamente, esta realización incluye la etapa adicional de monitorizar parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos provocados por dicha formulación en dicho paciente humano y determinar si dichos parámetros farmacocinéticos y/o farmacodinámicos son apropiados para tratar dicho paciente de forma repetida. El paciente se titula ajustando la dosis de oxycodona y/o naloxona administrada al paciente administrando una dosis unitaria de las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención que contiene una cantidad diferente de oxycodona y/o naloxona si se determina que dichos parámetros farmacocinéticos y/o farmacodinámicos no son satisfactorios o manteniendo la dosis de oxycodona y/o naloxona de la dosis unitaria en una cantidad previamente administrada si se estima que dichos parámetros farmacocinéticos y/o farmacodinámicos son apropiados. Se continúa con la titulación ajustando adicionalmente la dosis de oxycodona y/o naloxona hasta que se logren en el paciente parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos en estado estacionario apropiados. Seguidamente, se continúa con la administración de la dosis de oxycodona y/o naloxona en la forma de dosificación de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, dos veces por día o una vez por día, hasta que se finalice con el tratamiento.

[0158] En una realización preferida adicional, se liberan oxycodona y/o naloxona desde las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención de manera sostenida, invariable y/o independiente.

[0159] Esta realización garantiza que, con cantidades relativas idénticas, los compuestos activos presentan perfiles iguales de liberación, con independencia de la cantidad absoluta que se encuentra presente. Dicho comportamiento de liberación independiente proporciona al médico un amplio intervalo de cantidades absolutas utilizables de la sustancia activa analgésica, ya que se sabe la relación óptima de agonista/antagonista. Así, es posible ajustar cómodamente la dosificación para cada paciente individual, o bien mediante un aumento de la dosificación por pasos o bien, si fuera necesario, una reducción de la dosificación por pasos. Esta capacidad de ajustar la dosis para el paciente individual es extremadamente útil desde un punto de vista médico.

[0160] La liberación sostenida, invariable y/o independiente de los compuestos activos, es decir, oxycodona y naloxona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, garantiza adicionalmente que preparaciones farmacéuticas producidas de acuerdo con la invención estén caracterizadas por una baja frecuencia de administración, de manera que se logre un alto cumplimiento por parte de los pacientes. Además, preparaciones de acuerdo con la invención permiten al médico ajustar la dosificación para pacientes individuales. Preparaciones de acuerdo con la invención posibilitan un uso sobre un amplio intervalo con respecto a las cantidades absolutas utilizables de los compuestos activos y garantizan que los compuestos activos, incluso después de un almacenamiento de larga duración, sean eficaces con los mismos perfiles de liberación.

[0161] De acuerdo con la presente invención, la liberación sostenida de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y/o naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma significa que se liberan sustancias farmacéuticamente activas desde el medicamento durante un periodo de tiempo mayor de lo que se sabe a partir de formulaciones para liberación inmediata. Típicamente, una preparación de liberación inmediata habrá liberado sustancialmente todos los ingredientes activos en menos de aproximadamente 30 minutos si se mide de acuerdo con el método de la paleta USP.

[0162] En una realización específica de la presente invención, la liberación de la forma de dosificación está entre un 25% y 65%, preferentemente entre un 30% y 60%, más preferentemente entre un 35% y 55% y aún más preferentemente entre un 40% y 50% de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y/o naloxona o

- una sal farmacéuticamente aceptable de la misma después de 4 horas. Otras realizaciones específicas de la invención se refieren a formas de dosificación que liberan entre un 70% y 100%, preferentemente entre un 75% y 100%, más preferentemente entre un 80% y 95% y aún más preferentemente entre un 80% y 85%, entre un 85% y 90% o entre un 90% y 95% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y/o naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma después de 8 horas. Realizaciones preferidas de la invención también se refieren a preparaciones que liberan aproximadamente un 80%, aproximadamente un 85%, aproximadamente un 90% o aproximadamente un 95% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y/o naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma después de 8 horas.
- 5
- [0163]** De acuerdo con la invención, las formas de dosificación o formulaciones de medicamentos que garantizan dicha liberación sostenida de los compuestos activos desde la preparación o forma de dosificación se designan como formulaciones retardadas, formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de liberación prolongada. De acuerdo con la invención, la liberación de los compuestos activos se produce preferentemente de una manera independiente con respecto al pH.
- 10
- [0164]** De acuerdo con la presente invención, el término "sustancialmente independiente del pH" significa que la diferencia, en cualquier momento dado, entre la cantidad de oxicodona liberada con un pH 1,2 y la cantidad liberada con un pH 6,8 (al medirse in-vitro utilizando el Método del Cestillo USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso), es de un 20%, preferentemente un 15 % y más preferentemente un 10% (en peso basándose en la cantidad total de oxicodona o sal de la misma en la forma de dosificación) o menos. Se aplica lo mismo *mutatis mutandis* para la naloxona. Un valor de liberación en un instante de tiempo particular se basa típicamente en el promedio de cinco mediciones.
- 15
- [0165]** Además, de acuerdo con la invención, el término "liberación sostenida " se refiere a la liberación de compuestos activos desde un medicamento durante un periodo de tiempo prolongado. No implica la liberación controlada en un lugar definido; en consecuencia, no significa que los compuestos activos sean liberados o bien solamente en el estómago o bien solamente en el intestino.
- 20
- [0166]** De acuerdo con la invención, "liberación independiente " significa que, dada la presencia de al menos dos compuestos activos, un cambio de la cantidad absoluta de un compuesto no influye en los perfiles de liberación de los otros compuestos de manera que los perfiles de liberación de los otros compuestos no cambian. Para formas de dosificación o formulaciones de acuerdo con la invención, dicho comportamiento de liberación independiente es independiente del valor de pH, para el cual se mide la liberación, o del proceso de producción. La independencia del pH se aplica particularmente en el intervalo ácido, es decir, para valores de pH < 7. El perfil de liberación o comportamiento de liberación se define como el cambio de la liberación del compuesto activo desde la formulación con el tiempo, proporcionándose la cantidad de cada compuesto activo liberado en porcentajes de la cantidad total del compuesto activo.
- 25
- [0167]** El perfil de liberación se puede determinar mediante pruebas conocidas. Preferentemente, la liberación de los compuestos activos desde una formulación de liberación sostenida se determina por el Método del Cestillo de acuerdo con la USP, a un pH de 1,2 o pH 6,5 con HPLC.
- 30
- [0168]** Por ejemplo, esto significa que el perfil de liberación de oxicodona observado para una combinación de oxicodona/naloxona con 12 mg de oxicodona y 4 mg de naloxona no difiere con respecto al de una preparación correspondiente con la misma formulación que contenga 12 mg de oxicodona y 6 mg de naloxona.
- 35
- [0169]** Particularmente, la liberación independiente es de interés si se compara el perfil de liberación de preparaciones con composiciones sustancialmente iguales. Las preparaciones de composición sustancialmente igual tienen cantidades diferentes de los compuestos activos pero, por lo demás, son básicamente iguales con respecto a los componentes de la composición que influyen esencialmente en el comportamiento de liberación.
- 40
- [0170]** Por ejemplo, si se comparan las preparaciones antes mencionadas (comprendiendo la primera preparación 12 mg de oxicodona y 4 mg de naloxona y comprendiendo la segunda preparación 12 mg de oxicodona y 6 mg de naloxona) ambas preparaciones, siempre que tengan el mismo peso total, proporcionarán el mismo perfil de liberación para oxicodona y naloxona si la diferencia en la cantidad de naloxona se sustituye por un componente en la formulación que típicamente no influye en el comportamiento de liberación.
- 45
- [0171]** Un experto en la materia sabe bien que si la cantidad de compuesto activo en la que difieren dos formas de dosificación se sustituye por una sustancia que es esencial para el comportamiento de liberación de la formulación, tal como etil celulosa o un alcohol graso, pueden producirse diferencias en el comportamiento de liberación. Así, la liberación independiente es preferentemente proporcionada por formas de dosificación que tienen cantidades diferentes de los compuestos activos pero que, por lo demás, son idénticas o al menos altamente similares con respecto a los componentes que influyen esencialmente en el comportamiento de liberación (dado que se comparen formulaciones del mismo peso total).
- 50
- [0172]** De acuerdo con la invención, "comportamiento de liberación invariable" o "perfil de liberación invariable" se define de manera que el porcentaje de la cantidad absoluta de cada compuesto activo liberado por unidad de tiempo no
- 55

5 cambia de forma significativa y permanece suficientemente constante si se modifican las cantidades absolutas de un compuesto activo. Porcentajes suficientemente constantes significa que el porcentaje liberado por unidad de tiempo se desvía de un valor medio en no más de un 20%, preferentemente en no más de un 15% y especialmente de forma preferente en no más de un 10%. El valor medio puede calcularse a partir de seis mediciones del perfil de liberación. Evidentemente, la cantidad liberada por unidad de tiempo debe satisfacer los requisitos legales y de regulación.

10 **[0173]** Por ejemplo, esto significa que dada una combinación de oxycodona/naloxona de 12 mg de oxycodona y 4 mg de naloxona, durante las primeras 4 horas se liberan un 25% de oxycodona y 20% de naloxona. Si la combinación de oxycodona/naloxona contiene 24 mg de oxycodona y 8 mg de naloxona, nuevamente, se liberarán un 25% de oxycodona y 20% de naloxona durante las primeras 4 horas. En ambos casos la desviación no será de más de un 20% del valor medio (que en este ejemplo es un 25% de oxycodona y un 20% de naloxona).

15 **[0174]** Tal como se ha expuesto en líneas generales para el comportamiento de liberación independiente, la liberación invariable es de especial interés si se comparan preparaciones con composiciones sustancialmente iguales. Dichas preparaciones difieren con respecto a la cantidad de los compuestos activos, pero tienen una composición igual o al menos altamente similar con respecto a los componentes de la preparación que influyen en la liberación. Típicamente, la diferencia en la cantidad de un compuesto activo se sustituirá por la cantidad de un excipiente farmacéutico inerte que no influya sustancialmente en el comportamiento de liberación de la preparación. Dicho excipiente farmacéutico puede ser lactosa, el cual es una sustancia de relleno típica en preparaciones farmacéuticas. El experto en la materia sabe que la liberación invariable no puede ser proporcionada por preparaciones en donde la diferencia en la cantidad de un compuesto activo se sustituye por sustancias de las que se sabe que influyen de forma esencial en el comportamiento de liberación de la preparación, tales como etil celulosa o alcoholes grasos.

20 **[0175]** De acuerdo con la invención "estable al almacenamiento" o "estabilidad al almacenamiento" significa que al almacenarse bajo condiciones normalizadas (al menos dos años a temperatura ambiente y humedad habitual) las cantidades de los compuestos activos de una formulación de un medicamento no se desvían de las cantidades iniciales en una cantidad mayor que los valores ofrecidos en la especificación o las directrices de las Farmacopeas comunes. De acuerdo con la invención, estabilidad al almacenamiento también significa que una preparación producida de acuerdo con la invención puede almacenarse bajo condiciones normalizadas (60% de humedad relativa, 25°C) según se requiera para su admisión en el mercado.

25 **[0176]** De acuerdo con la invención, "estable al almacenamiento" o "estable en el tiempo" también significa que después de un almacenamiento bajo condiciones normalizadas, los compuestos activos presentan los perfiles de liberación que tendrían con un uso inmediato sin almacenamiento. De acuerdo con la invención, las fluctuaciones admisibles con respecto al perfil de liberación se caracterizan porque la cantidad liberada por unidad de tiempo fluctúa en no más de un 20%, preferentemente no más de un 15% y especialmente de forma preferente en no más de un 10%, con respecto a un valor medio. El valor medio se calcula a partir de seis mediciones del perfil de liberación.

30 **[0177]** La estabilidad al almacenamiento se determina preferentemente mediante el Método de la Paleta de acuerdo con la USP con un pH 1,2 con HPLC.

35 **[0178]** De acuerdo con la invención, una matriz de difusión "no hinchable" o "sustancialmente no hinchable" es una formulación matricial para la cual, en la liberación de los compuestos activos no influye (o al menos no en un grado relevante) el hinchamiento de la matriz (particularmente en los fluidos fisiológicos de los sitios diana relevantes en el cuerpo del paciente).

40 **[0179]** De acuerdo con la invención, el término matriz de difusión "sustancialmente no hinchable" también se refiere a una matriz cuyo volumen aumentará aproximadamente en un 300%, preferentemente de forma aproximada un 200%, más preferentemente de forma aproximada un 100%, aproximadamente un 75% o aproximadamente un 50%, aún más preferentemente de forma aproximada un 30% o aproximadamente un 20% y con la mayor preferencia en aproximadamente un 15%, aproximadamente un 10%, aproximadamente un 5% o aproximadamente un 1% en soluciones acuosas (y particularmente en los fluidos fisiológicos de los sitios diana relevantes en el cuerpo del paciente).

45 **[0180]** Preparaciones producidas de acuerdo con la invención pueden aplicarse de forma oral, nasal, rectal y/o por inhalación para su uso en terapia contra el dolor. De acuerdo con la invención, la aplicación parenteral no está prevista. Se prefiere especialmente una formulación para aplicación oral.

50 **[0181]** En una realización, se encuentran presentes en la forma de dosificación oxycodona y/o naloxona en forma de base libre.

[0182] En una realización preferida alternativa, se encuentran presentes en la forma de dosificación oxycodona y/o naloxona en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, un derivado y similares. Sales preferidas comprenden, entre otras, clorhidrato, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, fosfato, malato, maleato, bromhidrato, yodhidrato, fumarato, succinato y similares.

- [0183]** Como formas de dosificación o formulaciones de acuerdo con la invención pueden utilizarse preferentemente formulaciones retardadas basadas en una matriz. Se prefiere especialmente que las formas de dosificación se basen sustancialmente en una matriz de difusión no hinchable.
- 5 **[0184]** Preferentemente, los materiales de la matriz para formas de dosificación de acuerdo con la presente invención comprenden polímeros basados en etil celulosa, siendo la etil celulosa un polímero especialmente preferido. Matrices especialmente preferidas comprenden polímeros que están disponibles en el mercado bajo la marca comercial Ethocel Standard 45 Premium® o Surelease®. Se prefiere particularmente el uso de etil celulosa N45 o de Surelease®E-7-7050.
- 10 **[0185]** Se prefiere particularmente que las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención comprendan etil celulosa y al menos un alcohol graso como componentes de la matriz que influyan esencialmente en las características de liberación de la misma. Las cantidades de etil celulosa y el al menos un alcohol graso pueden variar significativamente de manera que se pueden lograr preparaciones con diferentes perfiles de liberación. Aun cuando las preparaciones de la invención comprenderán, por lo general, ambos componentes antes mencionados, en algunos casos puede preferirse que las preparaciones comprendan solo etil celulosa o el(los) alcohol(es) graso(s) como componentes determinadores de la liberación.
- 15 **[0186]** Formas de dosificación de acuerdo con la invención pueden además comprender sustancias de relleno y sustancias adicionales, tales como medios auxiliares de granulación, lubricantes, colorantes, agentes de fluxibilidad y plastificantes.
- 20 **[0187]** Se pueden utilizar, como sustancias de relleno, lactosa, glucosa o sacarosa, almidones y sus hidrolizados, celulosa microcristalina, celatosa, alcoholes de azúcar tales como sorbitol o manitol, sales de calcio polisolubles tales como hidrógeno fosfato de calcio, fosfato dicálcico o tricálcico.
- [0188]** Se puede utilizar povidona como medio auxiliar de granulación.
- [0189]** Preferentemente, como agentes de fluxibilidad o lubricantes se pueden utilizar sílice de alta dispersión (Aerosil®), talco, almidón de maíz, óxido de magnesio y estearato de magnesio o estearato de calcio.
- 25 **[0190]** Preferentemente, se pueden utilizar estearato de magnesio y/o estearato de calcio como lubricantes. También pueden utilizarse ácidos grasos como ácido esteárico, o grasas tales como aceite de ricino hidratado.
- [0191]** También pueden utilizarse, como sustancias adicionales que influyen en el retardo, polietilenglicoles y alcoholes grasos tales como alcohol cetílico y/o estearílico y/o alcohol cetioestearílico.
- 30 **[0192]** Si se utilizan sustancias de relleno y sustancias adicionales tales como colorantes y los lubricantes, agentes de fluxibilidad y plastificantes mencionados, se debe tener cuidado que según la invención se usen solamente aquellas combinaciones junto con la sustancia formadora de la matriz y/o las sustancias formadoras de la matriz que garanticen parámetros *in vivo* de los compuestos activos de acuerdo con la invención.
- [0193]** Todos estos componentes adicionales de las formulaciones serán elegidos preferentemente de tal manera que a la matriz de liberación se le comunique el carácter de una matriz de difusión sustancialmente no hinchable en agua o en tampón y no erosiva.
- 35 **[0194]** De acuerdo con la invención, se prefiere especialmente que las formas de dosificación comprendan etilcelulosa tal como etil celulosa N45 o Surelease® E-7-7050 como sustancia conformadora de la matriz, alcohol estearílico como alcohol graso, estearato de magnesio como lubricante, lactosa como sustancia de relleno y povidona como medio auxiliar de granulación.
- 40 **[0195]** Las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención contienen oxicodona en una cantidad correspondiente a 40 mg de clorhidrato de oxicodona anhidro, y naloxona en una cantidad correspondiente a 20 mg de clorhidrato de naloxona anhidro. Nuevamente, los materiales retardantes se seleccionan preferentemente de etilcelulosa y alcohol estearílico. En esta realización, las formas de dosificación contienen preferentemente al menos 22 mg, o al menos 24 mg, o al menos 26 mg de etil celulosa y/o al menos 55 mg, o al menos 59 mg, o al menos 61 mg de alcohol estearílico. Cantidades preferidas de etilcelulosa en las formas de dosificación de acuerdo con esta realización son al
- 45 menos 8, o al menos 10, o al menos 12 mg de etilcelulosa.
- [0196]** Las formas de dosificación de acuerdo con la invención se pueden producir como todas las formas de dosificación comunes que, en principio, son adecuadas para formulaciones retardantes y que proporcionen los parámetros *in vivo* de los compuestos activos, es decir, oxicodona y naloxona, de acuerdo con la invención. Especialmente adecuados son los comprimidos, comprimidos multi-capas y cápsulas. Pueden utilizarse formas
- 50 adicionales de aplicación tales como gránulos o polvos, solo siendo admisibles aquellas formas de aplicación que proporcionan un retardo suficiente y un comportamiento de liberación de acuerdo con la invención.
- [0197]** Las preparaciones farmacéuticas también pueden comprender recubrimientos peliculares. Sin embargo, debe garantizarse que los recubrimientos peliculares no influyan negativamente en las propiedades de liberación de los

compuestos activos desde la matriz y la estabilidad al almacenamiento de los compuestos activos dentro de la matriz. Dichos recubrimientos pelliculares pueden ser de color o, si se requiere, pueden comprender una dosificación inicial de compuestos activos. Los compuestos activos de esta dosificación inicial serán liberados inmediatamente de manera que el nivel de plasma sanguíneo terapéuticamente eficaz se logra muy rápidamente.

5 **[0198]** Se pueden producir preparaciones farmacéuticas o fases preliminares de las mismas que estén de acuerdo con la invención, mediante granulación por conglomeración o por disgregación. Una realización preferida es la producción mediante granulación por pulverización con el posterior secado de los gránulos. Otra realización preferida es la producción de gránulos mediante granulación por conglomeración en un tambor o en un disco de granulación. Los gránulos a continuación se pueden someter a presión obteniendo, por ejemplo, comprimidos con el uso de sustancias y procedimientos adicionales apropiados. El experto en la materia está familiarizado con la tecnología de la granulación en su aplicación a la tecnología farmacéutica.

10 **[0199]** Resulta especialmente ventajosa la producción de preparaciones farmacéuticas o fases preliminares de la misma, que estén de acuerdo con la invención, mediante tecnología de extrusión. En una realización preferida, se producen preparaciones farmacéuticas o fases preliminares de las mismas mediante extrusión en fusión con extrusoras co-rotativas o contra-rotativas que comprenden dos husillos. Otra realización preferida es la producción por medio de extrusión, con extrusoras que comprenden uno o más husillos. Estas extrusoras también pueden comprender elementos amasadores.

15 **[0200]** La extrusión es además un proceso de producción bien establecido dentro de la tecnología farmacéutica y los expertos en la materia lo conocen bien. El experto en la materia sabe bien que durante el proceso de extrusión, se pueden cambiar varios parámetros, tales como la velocidad de alimentación, la velocidad de los husillos, la temperatura de calentamiento de las diferentes zonas de la extrusora (si se encuentran disponibles), el contenido de agua, etc. con el fin de producir productos de las características deseadas.

20 **[0201]** Los parámetros antes mencionados dependerán del tipo de extrusora específico utilizado. Durante la extrusión, la temperatura de las zonas de calentamiento, en donde los componentes de la formulación de la invención se funden, puede estar entre 40 y 120 °C, preferentemente entre 50 y 100 °C, más preferentemente entre 50 y 90 °C, aún más preferentemente entre 50 y 85 °C y con la mayor preferencia entre 65 y 80 °C, especialmente si se utilizan extrusoras de doble husillo en contra-rotación (tales como una Leistritz Micro 18 GGL o Leistritz Micro 27 GGL). El experto en la materia sabe bien que no deben calentarse todas las zonas de calentamiento. Particularmente detrás del alimentador en donde se mezclan los componentes, puede ser necesario un enfriamiento a aproximadamente 25 °C. La velocidad de los husillos puede variar entre 100 y 500 revoluciones por minuto (rpm), preferentemente entre 100 y 250 rpm, más preferentemente entre 100 y 200 rpm y con la mayor preferencia de forma aproximada 150 rpm, especialmente si se utilizan extrusoras de doble husillo en contra rotación (tales como una Leistritz Micro 18 GGL). La geometría y el diámetro de la boquilla pueden seleccionarse según se requiera. El diámetro de la boquilla de extrusoras comúnmente utilizadas está típicamente entre 1 y 10 mm, preferentemente entre 2 y 8 mm y de la forma más preferente entre 3 y 5 mm. La relación de la longitud con respecto al diámetro del husillo de extrusoras que pueden utilizarse para la producción de preparaciones de la invención es típicamente de forma aproximada 40:1.

25 **[0202]** Generalmente, las temperaturas de las zonas de calentamiento deben seleccionarse de manera que la temperatura que se desarrolla no pueda destruir los compuestos farmacéuticamente activos. La velocidad de alimentación y velocidad del husillo se seleccionarán de manera que los compuestos farmacéuticamente activos sean liberados desde las preparaciones producidas por extrusión de manera sostenida, independiente e invariable y sean estables al almacenamiento en la matriz. Si, por ejemplo, se aumenta la velocidad de alimentación, puede ser necesario aumentar de manera correspondiente la velocidad del husillo con el fin de garantizar el mismo retardo.

30 **[0203]** El experto en la materia sabe que todos los parámetros antes mencionados dependen de las condiciones específicas de producción (tipo de extrusora, geometría de los husillos, número de componentes, etc.) y puede ser necesario adaptarlos de manera que las preparaciones producidas por extrusión proporcionen parámetros *in vivo* de oxicodona de acuerdo con la presente invención.

35 **[0204]** Más abajo se describen ejemplos que presentan realizaciones altamente ventajosas de la invención. No se debe interpretar que los ejemplos limitan las posibles realizaciones de la invención.

EJEMPLOS DE REALIZACIONES

50 **Ejemplo 1: Optimización de la relación de Naloxona – Oxicodona en Pacientes con Dolor**

1. Objetivo

55 **[0205]** El principal objetivo de este estudio fue investigar si una combinación de oxicodona/naloxona de acuerdo con la invención producirá una analgesia comparable, con una disminución del estreñimiento en pacientes con dolor crónico severo de origen tumoral y no tumoral, y de la necesidad de laxantes, al compararse con sólo oxicodona. Un objetivo adicional fue investigar qué relación de dosis de oxicodona con respecto a naloxona era la más eficaz y más adecuada

para un desarrollo posterior con respecto a la mejora de la función intestinal, la eficacia analgésica y seguridad. Un tercer objetivo fue comparar la incidencia de otros efectos secundarios entre grupos de tratamiento.

[0206] El método para la evaluación de la función intestinal y las escalas analógicas destinadas a usarse en este método se utilizaron en un estudio clínico en Fase II realizado en Europa.

5 **2. Población de Prueba, Criterios de Inclusión y Exclusión**

[0207] En total, se aleatorizaron 202 pacientes, y 152 pacientes debían recibir tanto naloxona como oxicodona; 50 pacientes debían recibir oxicodona y placebo naloxona.

[0208] La población con Intención de Ensayo (ITT) consistió en 196 (97,0%) pacientes. La población Por Protocolo (PP) consistió en 99 (49%) pacientes.

10 **[0209]** Los participantes del estudio fueron seleccionados de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión. En general, se inscribieron en el estudio pacientes varones o mujeres, con edad ≥ 18 años, que padecían dolor crónico severo de origen tumoral o no tumoral, y que requerían tratamiento con opioides. Los pacientes con una eficacia o intolerabilidad insuficientes a analgésico WHO II ó III y pacientes bajo terapia estable de oxicodona (40 - 80 mg/día) resultaron adecuados para el cribado. Los pacientes incluidos en el periodo de tratamiento doble ciego se encontraban en
15 tratamiento estable de oxicodona y tenían una necesidad médica de ingesta regular de laxantes.

[0210] Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión

[0211]

- Edad ≥ 18 años
- 20 - con dolor crónico severo de origen tumoral o no tumoral que requería tratamiento con opioides
- y/o eficacia insuficiente con un analgésico WHO II ó III
- y/o tolerabilidad insuficiente con un analgésico WHO II ó III
- o pacientes bajo una terapia actual estable con oxicodona (40 - 80 mg/día)
- eran capaces de participar de forma voluntaria y de proporcionar consentimiento informado por escrito
- 25 - podían entender los requisitos del protocolo y tenían la voluntad y la capacidad de cumplirlos.
- [0212]** Los pacientes que debían incluirse en el periodo del tratamiento de mantenimiento (fase de mantenimiento) y la titulación o la pre-inclusión fueron aquellos que se encontraban:
 - bajo tratamiento estable de oxicodona 40 - 80 mg/día con no más de 5 ingestas de medicamento de rescate (oxicodona) por semana
 - 30 - con necesidad médica de ingesta regular de laxantes con el fin de tener al menos 3 evaluaciones intestinales/semana.

Criterios de Exclusión

[0213] Los pacientes que debían excluirse del estudio fueron aquellos:

- que abusaban actualmente de alcohol o droga
- actualmente con enfermedad severa cardiovascular y respiratoria (por ejemplo, cáncer de pulmón y metástasis)
- 35 - actualmente con una insuficiencia severa hepática y renal (transaminasas tres veces por encima del intervalo normal) y/o carcinoma hepático/renal y/o metástasis
- con historial de íleo paralítico
- actualmente con pancreatitis aguda
- con historial de psicosis
- 40 - con historial de Morbus Parkinson
- en el proceso de jubilarse anticipadamente por enfermedad

- que recibían otro tratamiento con opioides aparte de oxicodona
 - con una hipersensibilidad conocida a uno de los fármacos bajo estudio
 - que participaron en otro estudio clínico a menos de 30 días de entrar en el estudio
 - que eran mujeres y estaban embarazadas o eran lactantes
- 5 - que eran mujeres con potencial reproductivo y no protegidas adecuadamente contra la concepción.

[0214] Pueden obtenerse detalles de la población de prueba a partir de las Figuras 3 y 4.

3. Tratamiento, Dosis y Modo de Administración de Prueba

Preparaciones administradas

10 [0215] Se prepararon comprimidos con magnitudes de dosificación de 20 mg de oxicodona, 10 mg de oxicodona, 5 mg de naloxona y 10 mg de naloxona mediante granulación por pulverización. Se administraron magnitudes de dosificación de oxicodona de 30 mg utilizando un comprimido con magnitud de dosificación de 10mg y un comprimido con magnitud de dosificación de 20 mg. Se administraron magnitudes de dosificación de oxicodona de 40 mg utilizando dos comprimidos con magnitudes de dosificación de 20mg.

Comprimidos de Clorhidrato de Oxicodona PR de 10 mg

15 [0216] Los comprimidos de clorhidrato de oxicodona PR de 10 mg son comprimidos redondos, biconvexos, con una película de recubrimiento blanca, con OC en un lado y 10 en el otro. A continuación se proporciona la composición de los comprimidos de clorhidrato de oxicodona PR de 10 mg:

[0217] Composición de comprimidos de Clorhidrato de Oxicodona PR de 10 mg

Componentes	mg/comprimido	Función	Referencia a norma
Núcleo del comprimido			
Componente activo			
Clorhidrato de Oxicodona ¹ (equivalente de base de Oxicodona)	10,00 (9,00)	Ingrediente Activo	Ph Eur
Otros componentes			
Lactosa monohidrato (lactosa secada por pulverización)	69,25	Diluyente	Ph Eur
Povidona (K 30)	5,00	Aglutinante	Ph Eur
Dispersión de copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit RS 30 D) ² (sólido)	10,00	Retardante	USP/NF
Triacetina	2,00	Plastificante	Ph Eur
Alcohol estearílico	25,00	Retardante	Ph Eur
Talco	2,50	Deslizante	Ph Eur
Estearato de Magnesio	1,25	Lubricante	Ph Eur
Peso total del núcleo ³	130		

Recubrimiento pelicular

Opadry blanco Y-5R-18024-A ⁴	5,00	Recubrimiento	
Agua purificada ⁵	-	Disolvente	Ph Eur

Peso total del comprimido	135
---------------------------	-----

Composición del recubrimiento pelicular

[0218] La composición aproximada de un recubrimiento pelicular de 5 mg es la siguiente:

Componente**[0219]**

Hipromelosa 3 mPa.s (E464)	1,750	Agente filmógeno	Ph Eur
Hipromelosa 50 mPa.s (E464)	0,250	Agente filmógeno	Ph Eur
Hidroxipropilcelulosa	1,500	Agente filmógeno	Ph Eur
Dióxido de Titanio (E171)	1,000	Colorante	Ph Eur
Macrogol 400	0,500	Plastificante	Ph Eur

¹Base Anhidro. La cantidad del lote se ajusta en relación con el contenido de humedad/ensayo

²Eudragit RS 30 D consiste en una dispersión al 30% de copolímero de metacrilato de amonio NF (Poli [acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de (2-trimetil amonio etilo)] {1:2:0,1} NF) en agua purificada Ph Eur, preservada con ácido (E,E)-Hexa-2,4-dienoico 0,25% (ácido sórbico) Ph Eur/NF

³Incluye ~4% humedad residual, es decir, 5 mg por núcleo de comprimido.

⁴La cantidad real de recubrimiento es de aproximadamente 5 mg. El recubrimiento se aplica a los comprimidos con núcleo con el fin de obtener un aumento de peso de 3-4% y un aspecto uniforme.

⁵Eliminada durante el proceso.

5 *Comprimidos de Clorhidrato de Oxidona PR de 20 mg*

[0220] Los comprimidos de clorhidrato de oxidona PR de 20 mg son comprimidos redondos, biconvexos, con película de recubrimiento rosa, con OC en un lado y 20 en el otro. A continuación se proporciona la composición de comprimidos de clorhidrato de oxidona PR de 20 mg.

Composición de comprimidos de Clorhidrato de Oxidona PR de 20 mg

<u>Componentes</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>Función</u>	<u>Referencia a norma</u>
--------------------	----------------------	----------------	---------------------------

Núcleo del comprimido

Componente activo

Clorhidrato de oxidona ¹ (Equivalente de base de Oxidona)	20,0 (18,00)	Ingrediente Activo	Ph Eur
---	-----------------	--------------------	--------

Otros componentes

Lactosa monohidrato (lactosa secada por pulverización)	59,25	Diluyente	Ph Eur
Povidona (K 30)	5,00	Aglutinante	Ph Eur
Dispersión de copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit RS 30 D) ² (sólido)	10,00	Retardante	USP/NF
Triacetina	2,00	Plastificante	Ph Eur
Alcohol estearílico	25,00	Retardante	Ph Eur
Talco	2,50	Deslizante	Ph Eur
Estearato de Magnesio	1,25	Lubricante	Ph Eur
Peso Total del Núcleo ³	130		

Recubrimiento pelicular

Opadry Rosa YS-1R-14518-A ⁴	5,00	Recubrimiento	
Agua purificada ⁵	-	Disolvente	Ph Eur
Peso total de comprimido	135		

Composición del recubrimiento pelicular

[0221] La composición aproximada de un recubrimiento pelicular de 5 mg es la siguiente:

Componente**[0222]**

Hipromelosa 3 mPa.s (E464)	1,5625	Agente filmógeno	Ph Eur
Hipromelosa 6 mPa.s (E464)	1,5625	Agente filmógeno	Ph Eur
Dióxido de Titanio (E171)	1,4155	Colorante	Ph Eur
Macrogol 400	0,4000	Plastificante	Ph Eur
Polisorbato 80	0,0500	Agente humectante	Ph Eur
Óxido de hierro rojo (E172)	0,0095	Colorante	HSE

¹Base Anhidro. La cantidad del lote se ajusta en relación con el contenido de humedad/ensayo

²Eudragit RS 30 D consiste en una dispersión al 30% de copolímero de metacrilato de amonio NF (Poli [acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de (2-trimetil amonio etilo)] {1:2:0,1} NF) en agua purificada Ph Eur, preservada con ácido (E,E)-Hexa-2,4-dienoico 0,25% (ácido sórbico) Ph Eur/NF

³Incluye ~4% humedad residual, es decir, 5 mg por núcleo de comprimido.

⁴La cantidad real de recubrimiento es de aproximadamente 5 mg. El recubrimiento se aplica a los comprimidos con núcleo con el fin de obtener un aumento de peso de 3-4% y un aspecto uniforme.

⁵Eliminada durante el proceso.

Comprimidos de Naloxona

5 **[0223]** Los comprimidos de naloxona de liberación prolongada son comprimidos de liberación controlada que utilizan una matriz de alcohol estearílico y etil celulosa como retardante. Los comprimidos contienen 10 mg de clorhidrato de naloxona por comprimido. A continuación se proporciona la enunciación completa de los componentes y composición cuantitativa de los comprimidos de Naloxona de liberación prolongada.

[0224] Comprimidos de Naloxona de liberación prolongada

Componente	Cantidad (mg/comprimido)			Función	Referencia a norma
	Nal 5mg	Nal 10mg	Nal 15mg		
Clorhidrato de naloxona Dihidratado	5,45	10,90	16,35	Activo	Ph. Eur.*
<i>correspondiente a</i>					
<i>Clorhidrato de naloxona anhidro</i>	5,00	10,00	15,00		
<i>Base de naloxona</i>	4,50	9,00	13,50		
Povidona K30	5,00	5,00	5,00	Aglutinante	Ph. Eur.*
Suspensión retardante (Surelease E-7-7050) (masa seca) que comprende	10,00	10,00	10,00	Componentes retardantes de la matriz de control de la liberación	Ph.Eur.* U.S.N.F.* U.S.N.F.* Ph.Eur.*
1. Etilcelulosa	6,93	6,93	6,93		
2. Sebacato de dibutilo	1,60	1,60	1,60		
3. Acido Oleico	0,77	0,77	0,77		
4. Sílice anhidra coloidal	0,70	0,70	0,70		
Alcohol estearílico	25,00	25,00	25,00	Retardante	Ph. Eur.*
Lactosa monohidrato	74,25	69,25	64,25	Diluyente	Ph. Eur.*
Talco purificado	2,50	2,50	2,50	Deslizante	Ph. Eur.*
Estearato de magnesio	1,25	1,25	1,25	Lubricante	Ph. Eur.*
PESO TOTAL DEL COMPRIMIDO	123,0	123,0	123,0		*Edición actual

Diseño del estudio

10 **[0225]** El estudio clínico se llevó a cabo en Alemania como un estudio paralelo de cuatro grupos, multi-céntrico, prospectivo, controlado, aleatorizado, doble ciego (con placebo-simulación), con oxycodona oral de liberación controlada (CR), naloxona oral de liberación controlada (CR) y placebo de naloxona correspondiente.

[0226] La duración total del estudio fue de hasta 10 semanas, incluyendo un periodo de cribado, un periodo mínimo de titulación de dos semanas (3 semanas máximo) (o un periodo de pre-inclusión de una semana), un periodo de tratamiento de cuatro semanas (oxycodona y naloxona/naloxona placebo) y una fase de seguimiento de dos semanas.

15 **[0227]** Los pacientes con control estable del dolor, que cumplieron todos los criterios de inclusión/exclusión, fueron aleatorizados en terapia doble ciego en uno de los tres grupos de tratamiento con naloxona o un grupo de tratamiento con placebo.

5 **[0228]** El estudio presentó tres fases centrales: una fase de pre-aleatorización, un periodo de tratamiento doble ciego de 4-semanas (fase de mantenimiento) y una fase de seguimiento. La fase de pre-aleatorización consistió en un cribado y una titulación/pre-inclusión. Después del cribado, los pacientes entraron en un periodo o bien de titulación o bien de pre-inclusión. Los pacientes con un pre-tratamiento insuficiente al dolor comenzaron un periodo mínimo de titulación de dos semanas y fueron titulados individualmente y estabilizados con una dosis de oxycodona de 40 mg, 60 mg u 80 mg por día. Los pacientes con pre-tratamiento estable de oxycodona en el cribado (entre 40-80 mg/día) y con estreñimiento concomitante, comenzaron un periodo de pre-inclusión de 1 semana y fueron elegibles para la fase de mantenimiento sin titulación previa. Para todos los pacientes, la dosis de oxycodona se podía ajustar durante la titulación o pre-inclusión y los investigadores mantuvieron contacto telefónico obligatorio cada 2 días para evaluar el control del dolor y realizar cambios en las dosis.

10 **[0229]** Al final del periodo de titulación /pre-inclusión, los pacientes que estaban recibiendo una dosis de mantenimiento estable de 40 mg, 60 mg u 80 mg de oxycodona por día (con no más de 5 ingestas de medicación de rescate por semana) y que tenían una necesidad médica de ingesta regular de laxantes fueron aleatorizados en uno de los 3 grupos de tratamiento con naloxona o un grupo de tratamiento con placebo naloxona. Cada paciente recibió su dosis de mantenimiento de oxycodona más comprimidos diarios CR de una de las siguientes opciones: 10 mg, 20 mg, 40 mg de naloxona placebo (véase la Tabla 2).

15 **[0230]** Después del periodo de tratamiento, los pacientes mantuvieron su dosis de mantenimiento de oxycodona sólo durante una fase adicional de seguimiento de dos semanas (40 mg, 60 mg, u 80 mg de oxycodona por día). Diariamente, los pacientes mantuvieron un diario, y se realizaron evaluaciones de eficacia y seguridad durante el transcurso del estudio.

Tabla 1: Grupos de tratamiento para la fase de mantenimiento basándose en dosificación de naloxona por día.

	Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3			Grupo 4		
Dosis diaria de naloxona (mg)	Placebo			5 + 5			10 + 10			20 + 20		
	0			10			20			40		
Dosis diaria de oxycodona (mg)	2x20, 2x40, 2x30	2x20, 2x40, 2x30	2x20, 2x40, 2x30	2x20, 2x40, 2x30	2x20, 2x40, 2x30	2x20, 2x40, 2x30	2x20, 2x30, 2x40					
	40 60 80	40 60 80	40 60 80	40 60 80	40 60 80	40 60 80	40 60 80	40 60 80	40 60 80	40 60 80	40 60 80	
Dosis de Oxycodona + Naloxona (mg)	40/pl 60/pl 80/pl	40/pl 60/pl 80/pl	40/pl 60/pl 80/pl	40/10, 60/10, 80/10	40/10, 60/10, 80/10	40/10, 60/10, 80/10	40/20, 60/20, 80/20	40/20, 60/20, 80/20	40/20, 60/20, 80/20	40/40, 60/40, 80/40	40/40, 60/40, 80/40	
Relación	40/pl 60/pl 80/pl	40/pl 60/pl 80/pl	40/pl 60/pl 80/pl	4/1, 6/1, 8/1	4/1, 6/1, 8/1	4/1, 6/1, 8/1	2/1, 3/1, 4/1	2/1, 3/1, 4/1	2/1, 3/1, 4/1	1/1, 1,5/1, 2/1	1/1, 1,5/1, 2/1	

Nota: Se obtuvieron relaciones de dosis idénticas para 40/10 mg y 80/20 mg (4/1) y para 40/20 mg y 80/40 mg (2/1). Se aleatorizaron 202 sujetos, 196 se encontraban en la población con ITT y 166 completaron el estudio. El esquema de diseño del estudio para el estudio clínico se presenta en la Figura 5.

25 **[0231]** Los comprimidos de naloxona CR enmascarados (5 mg y 10 mg) se suministraron en frascos. El régimen de dosificación fue constante durante todo el periodo de tratamiento doble ciego y no se permitieron ajustes de la dosis. Los pacientes recibieron 5, 10 ó 20 mg de naloxona oral cada mañana y tarde.

30 **[0232]** Los comprimidos de oxycodona CR de etiqueta abierta (10 mg y 20 mg) se suministraron en blísters PP. Se pudieron realizar ajustes de la dosis durante el periodo de titulación/pre-inclusión y hubo disponibles comprimidos de oxycodona CR de 10 mg como medicación de rescate durante todo el estudio. El régimen de dosificación fue constante durante todo el periodo de tratamiento doble ciego. Los pacientes recibieron 20, 30 ó 40 mg de oxycodona oral cada mañana y tarde.

35 **[0233]** Los comprimidos enmascarados de naloxona placebo eran óptimamente idénticos a los comprimidos de naloxona de 5 mg y 10 mg. La dosificación y el modo de administración fueron iguales que para los comprimidos de naloxona CR.

[0234] La población con Intención de Tratar (ITT) incluyó todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco bajo estudio y tuvieron al menos una evaluación de la eficacia post-aleatorización. Para algunos análisis, la última observación se conservó para aquellos sujetos con ITT que finalizaron después de la Visita 4 (ITT/LOCF). En otros casos, sólo se utilizaron los datos disponibles (ITT sin falta).

[0235] La población Por Protocolo (PP) incluyó la totalidad de los pacientes aleatorizados que completaron el estudio (incluyendo la fase de seguimiento) sin violaciones importantes del protocolo. Las violaciones importantes del protocolo se definieron como:

- 5 - Pacientes que recibieron más de 50 mg de oxycodona a la semana como medicación de rescate durante la fase de mantenimiento o que no siguieron uno de los regímenes de dosificación programados de oxycodona (40 mg, 60 mg u 80 mg de oxycodona por día).
- Se documentaron menos de 4 evaluaciones de mañana y 4 evaluaciones de tarde con respecto a la intensidad media del dolor durante los últimos 7 días antes de cada visita.
- 10 - Desviaciones muy grandes con respecto a las visitas programadas, es decir la fecha de visita estaba fuera de la ventana de visita respectiva. Sólo se consideraron como violaciones importantes del protocolo las desviaciones con respecto a la ventana de visita correspondiente a las visitas de la fase de mantenimiento (visita 4 y 5). Las desviaciones de otras visitas fueron consideradas como violaciones menores del protocolo. Para la identificación de una violación importante del protocolo, las ventanas de visita para la visita 4 y 5 se aumentaron ligeramente después de una revisión ciega de los datos y se definieron de la siguiente forma:
- 15 - visita 4 (durante la fase de mantenimiento):
 - visita 3 más 6 a 12 días
 - visita 5 (al final de la fase de mantenimiento):
 - visita 3 más 25 a 31 días.

4. Variables Principales de la Eficacia

20 **[0236]** Se determinaron evaluaciones de la eficacia sobre la base de datos registrados en el cuaderno de recogida de datos y en los diarios de los pacientes.

[0237] Las variables principales de eficacia que interesan en este caso fueron el dolor y la función intestinal tal como se indica a continuación:

25 a) Dolor medio durante los últimos 7 días antes de cada visita, basándose en la evaluación del paciente dos veces por día, sobre la intensidad del dolor utilizando la escala numérica analógica de 0-100 (NAS) (0= sin dolor y 100= peor dolor imaginable). El dolor medio se calculó para cada visita del estudio como el valor medio de los valores medios diarios de todas las entradas en el diario del paciente de los últimos 7 días.

30 b) Función intestinal media: evaluación del paciente, en cada visita del estudio, sobre la función intestinal durante los últimos 7 días antes de cada visita. La función intestinal media se calculó a partir de la media de las tres puntuaciones de la NAS 0-100: facilidad para defecar (0= fácil/sin dificultad, 100= dificultad severa), sensación de evacuación intestinal incompleta (0= ninguna en absoluto, 100= muy fuerte), y apreciación con respecto a estreñimiento (0= ninguna en absoluto, 100= muy fuerte).

[0238] Las variables secundarias de eficacia, de interés, incluyeron entre otras:

35 c) Evaluación global de eficacia, tolerabilidad y preferencia. La valoración para la evaluación global de eficacia se midió utilizando una escala numérica analógica de 0 a 7 (1 = muy buena, 2 = buena, 3 = bastante buena, 4 = moderada, 5 = ligeramente deficiente, 6 = deficiente, 7 = muy deficiente). La tolerabilidad se midió utilizando la misma escala numérica analógica de 0 a 7. La preferencia se midió evaluando la preferencia de mantenimiento (combinación de oxycodona/naloxona) o titulación/pre-inclusión (sólo oxycodona) con respecto a la eficacia/tolerabilidad de la medicación bajo estudio utilizando una NAS de 0 a 3 (1 = titulación/pre-inclusión, 2 = mantenimiento, 3 = sin preferencia).

40

[0239] Para la evaluación global de la eficacia, tolerabilidad y preferencia se proporcionaron, para la población con ITT, estadísticos de resumen para los grupos relación de dosis de oxycodona y naloxona, dosis absoluta de naloxona y dosis absoluta de naloxona dada la misma relación de oxycodona/naloxona.

45 **[0240]** d) Ingesta de laxantes/dosis media de laxante, calculado a partir de las respectivas entradas en los cuadernos de recogida de datos (CRF). Se realizó un análisis de la dosis media de laxantes durante los últimos siete días para pacientes que tomaron sólo un laxante durante todo el estudio. Se utilizaron las entradas de la página del CRF de registro de medicación para todos los cálculos (los laxantes se identificaron por medio del código WHO ATC A06A). Para la ingesta de laxantes, se calcularon, para cada visita del estudio, el número de días con evacuación durante los últimos 7 días y el porcentaje de días con evacuación durante los últimos 7 días. Además, se calculó el porcentaje de días con evacuación durante la totalidad de la fase de mantenimiento y durante la fase de seguimiento.

50

5 [0241] e) Los síntomas de abstinencia subjetivos (SOWS), registrados diariamente por el paciente en el diario durante los primeros siete días de la fase de mantenimiento incluyeron: Tengo ansiedad; Tengo que bostezar; Estoy sudando; Me lloran los ojos; Me gotea la nariz; Tengo piel de gallina; Tengo escalofríos; Siento calor; Siento frío; Me duelen los huesos y músculos; Estoy inquieto; Tengo náuseas; Tengo que vomitar; Tengo espasmos musculares; Tengo calambres abdominales; No me puedo sentar quieto. Todos los síntomas se clasificaron como “0 = nada en absoluto”, “1 = poco”, “2 = medio”, “3 = fuerte” o “4 = extremo”.

10 [0242] Se registraron SOWS durante los primeros 7 días de la fase de mantenimiento en el diario del paciente. Para el análisis post-hoc adicional, se calculó para cada paciente y día la puntuación total (= puntuación suma) de los ítems SOWS. Adicionalmente, para cada paciente, se calcularon el mínimo, la media y el máximo de las 7 puntuaciones de dosis diarias. Estos parámetros se resumieron mediante características simples para cada relación de oxycodona/naloxona y dosis absoluta de naloxona.

[0243] Las evaluaciones de seguridad se determinaron basadas en los datos registrados en el cuaderno de recogida de datos y en los diarios de los pacientes.

15 [0244] Las evaluaciones de seguridad consistieron, entre otros, en la monitorización y registro de todos los acontecimientos adversos (AEs).

[0245] f) Un acontecimiento adverso fue cualquier suceso médico desfavorable en un paciente o sujeto bajo investigación clínica al que se le había administrado un producto farmacéutico, incluyendo placebo, y que no presentó necesariamente una relación causal con el tratamiento. De este modo, un acontecimiento adverso podría ser

20 - un signo (incluyendo un resultado de laboratorio anómalo), síntoma o enfermedad desfavorable y no deseado, asociado temporalmente al uso de un producto medicinal, se considere o no relacionado con dicho producto medicinal,

- cualquier enfermedad nueva o empeoramiento de una enfermedad existente,

- cualquier deterioro de mediciones, sin necesidad de protocolo, de un valor de laboratorio u otra prueba clínica que dio como resultado síntomas, un cambio en el tratamiento o una interrupción del fármaco bajo estudio.

25 [0246] La evaluación de la causalidad en acontecimientos adversos sospechados en respuesta a un producto medicinal se basó en las siguientes consideraciones: Conexiones asociadas (tiempo o lugar); explicaciones farmacológicas; conocimiento previo del fármaco; presencia de fenómenos característicos, clínicos o patológicos; exclusión de otras causas y/o ausencia de explicaciones alternativas. Se evaluó la relación causal para el fármaco bajo estudio utilizando una clasificación en un intervalo de 0 a 4 (0 = sin relación: ausencia o inverosimilitud de relación temporal con la administración del fármaco, 1 = improbable: la relación temporal con la administración del fármaco hace improbable una relación causal, y otros fármacos, productos químicos o enfermedades subyacentes proporcionan explicaciones verosímiles; 2 = posible: secuencia temporal razonable con la administración del fármaco, pero el acontecimiento también se podría explicar por una enfermedad simultánea u otros fármacos o productos químicos; la información con respecto a la abstinencia del fármaco puede faltar o ser poco clara; 3 = probable: secuencia temporal razonable con la administración del fármaco, pero de atribución poco probable a una enfermedad simultánea u otros fármacos o productos químicos, y que sigue la respuesta clínicamente razonable con respecto a la abstinencia (retirada), no se requiere información de reintroducción; 4 = firme: relación temporal verosímil con la administración del fármaco; el acontecimiento no puede explicarse por una enfermedad simultánea u otros fármacos o productos químicos, la respuesta a la abstinencia del fármaco (retirada) debería ser clínicamente verosímil; el acontecimiento debe ser definitivo en términos farmacológicos o fenomenológicos utilizando un procedimiento de reintroducción satisfactorio, si fuera necesario). Todos los acontecimientos adversos durante el transcurso del estudio fueron recogidos en el CRF de acontecimientos adversos. Se documentaron acontecimientos adversos provocados (náuseas, emesis, dolor abdominal, retortijones, diarrea, sedación, vértigo, dolor de cabeza, sudor, inquietud, reacciones cutáneas (prurito, urticaria y otros)) y acontecimientos adversos proporcionados voluntariamente (el dolor y el estreñimiento no fueron clasificados como acontecimientos adversos para el estudio).

30

35

40

45

[0247] Todos los análisis a excepción del análisis de acontecimientos adversos típicos de la naloxona y típicos de los opioides, provocados, se llevaron a cabo para la población de seguridad. Los análisis de acontecimientos adversos típicos de la naloxona y típicos de los opioides, provocados, se llevaron a cabo en la población con ITT ya que se habían considerado previamente para el análisis de eficacia. Se resumieron los acontecimientos adversos por número absoluto y porcentaje de pacientes que

50

- presentaron cualquier acontecimiento adverso,
- presentaron un acontecimiento adverso en cada clase de sistema/órgano definida,
- experimentaron cada acontecimiento adverso individual.

5 [0248] La puntuación suma con respecto a la severidad de acontecimientos adversos provocados típicos de opioides y típicos de naloxona se calculó para cada visita del estudio como la suma de las puntuaciones asignadas a cada uno de los acontecimientos adversos antes mencionados absueltos durante los últimos 7 días. Se asignó una puntuación de 0, si no se observó el efecto secundario respectivo durante los últimos 7 días, una puntuación de 1, si el acontecimiento adverso fue leve, una puntuación de 2, si el acontecimiento adverso fue moderado, y una puntuación de 3, si el acontecimiento adverso fue severo. Si para un efecto secundario se registraron más de un acontecimiento adverso con diferentes severidades durante los últimos 7 días, se usó la peor severidad.

10 [0249] Se proporcionaron estadísticos de resumen para la puntuación suma de la severidad de los acontecimientos adversos provocados típicos de opioides y típicos de la naloxona durante los últimos 7 días, para cada visita del estudio para los grupos relación de dosis de oxycodona y naloxona, dosis absoluta de naloxona y dosis absoluta de naloxona dada la misma relación de oxycodona/naloxona. Además, se realizaron pruebas de Wilcoxon (modificadas para afrontar el problema de Behrens-Fischer) de dosis absoluta de naloxona con respecto a placebo en la población con ITT para valores en la Visita 4 (después de 1 semana de tratamiento con naloxona) y para valores al final de la fase de mantenimiento (después de 4 semanas de tratamiento con naloxona).

15 [0250] Se proporcionaron estadísticos de resumen adicionales para la puntuación suma de la severidad de acontecimientos adversos provocados típicos de opioides y típicos de la naloxona durante la totalidad de la fase de mantenimiento para los grupos relación de dosis de oxycodona y naloxona, dosis absoluta de naloxona y dosis absoluta de naloxona con la misma relación de oxycodona/naloxona, y para la puntuación suma de la severidad de acontecimientos adversos provocados típicos de opioides y típicos de la naloxona durante la fase de seguimiento por dosis absoluta de oxycodona. Este análisis se realizó utilizando la población con ITT.

20 [0251] Se identificaron acontecimientos adversos, como se indicó anteriormente, siguiendo el *Medical Dictionary for Regulatory Affairs* (MeDRA). Se consideraron acontecimientos adversos provocados típicos de opioides las náuseas, emesis, sedación, reacciones cutáneas, como se identifica en el antes mencionado MeDRA (llevando a una puntuación suma máxima de 12). Se consideraron como acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona dolor abdominal, retortijones y diarrea con las definiciones aplicadas como se indica en el MeDRA (llevando a una puntuación suma máxima de 9).

5. Resultados de Eficacia Analgésica

[0252] A continuación se resumen los resultados del dolor medio al final del mantenimiento:

30 Tabla 2: Dolor medio en la Visita de Final de Titulación (V3) y en la Visita de Final de Mantenimiento (V5) por Dosis Absoluta de Naloxona - Poblaciones de Análisis con ITT (sin falta de datos) y PP.

Población	Estadística	Naloxona Placebo	Naloxona 10 mg	Naloxona 20 mg	Naloxona 40 mg
ITT sin falta	N	46	42	43	41
	Media (SD) V3	36,9 (15,9)	35,9 (16,3)	39,8 (18,4)	38,1 (15,8)
	Media (SD) V5	37,8 (18,2)	37,2 (17,3)	37,5 (20,5)	38,7 (17,0)
	Intervalo de Confianza del 95% para la Diferencia con respecto al Placebo*		(-5,04, 4,58)	(-2,36, 7,22)	(-4,76, 4,93)
PP	N	29	26	22	22
	Media (SD) V3	34,0 (16,0)	38,0 (17,7)	40,1 (20,0)	39,0 (16,1)
	Media (SD) V5	32,6 (16,6)	38,8 (18,4)	36,1 (19,5)	38,7 (16,6)
	Intervalo de Confianza del 95% para la Diferencia con respecto al Placebo*		(-9,10, 2,94)	(-5,01, 7,64)	(-8,41, 4,22)

*Los intervalos de confianza del 95% para la Diferencia con respecto al Placebo en la Visita 5 (fin de mantenimiento) se basan en un modelo ANCOVA con la intensidad del dolor por tratamiento y basal como factores en el modelo.

- [0253]** Las diferencias fueron pequeñas y los intervalos de confianza fueron bastante estrechos en relación con la escala de dolor de 0-100 y no apuntaron a una diferencia en la eficacia analgésica entre naloxona activa y naloxona placebo.
- 5 **[0254]** Así, en la población con ITT las puntuaciones de dolor medio (\pm SD) estuvieron en un intervalo desde 38,3 (\pm 18,49) a 38,8 (\pm 16,59) en comparación con 36,9 (\pm 15,74) para placebo durante los últimos 7 días antes de la visita 4 y 37,2 (\pm 17,24) a 38,7 (\pm 17,05) en comparación con 37,8 (\pm 18,22) para placebo durante los últimos 7 días al final de la fase de mantenimiento. La eficacia analgésica no cambió en V4 y V5 con la dosis de oxycodona o la relación de oxycodona/naloxona en un modelo de superficie de respuesta cuadrática utilizando la dosis de oxycodona y la relación como factores y el dolor medio basal como covariante.
- 10 **[0255]** Un modelo de superficie de respuesta cuadrática con la dosis de naloxona y oxycodona como factores y el dolor basal como covariantes demuestran que el único factor que influye en el dolor medio al final del mantenimiento es la medición de dolor basal. No hubo evidencias de cambios en el dolor medio con cantidades variables de naloxona. Sin embargo, el estudio no fue diseñado ni promovido como una demostración formal de la no inferioridad de la oxycodona/naloxona con respecto a oxycodona/naloxona placebo.
- 15 **6. Resultados de Eficacia de la Función Intestinal**
- [0256]** La función intestinal media se calculó para cada visita del estudio a partir de la media de los tres valores NAS facilidad/dificultad de defecar, sensación de evacuación intestinal incompleta y apreciación con respecto al estreñimiento. Se proporcionaron estadísticos de resumen para la función intestinal media durante los últimos 7 días, para cada visita del estudio para los grupos relación de dosis de oxycodona y naloxona, dosis absoluta de naloxona y dosis absoluta de naloxona con la misma relación de oxycodona/naloxona.
- 20 **[0257]** Para analizar la diferencia de la dosis absoluta de naloxona con respecto a placebo, se efectuaron pruebas t para los valores obtenidos durante el final de la fase de mantenimiento (después de 4 semanas de tratamiento con naloxona). Además, se proporcionaron CIs (CI, Intervalo de confianza) del 95% bilaterales para la diferencia de las medias entre los grupos de tratamiento. También se realizó un análisis de superficie de respuesta para el final de la fase de mantenimiento (después de 4 semanas de tratamiento con naloxona). Estos análisis se realizaron para las poblaciones con ITT y PP. Para la población con ITT solamente, también se realizaron pruebas t para la diferencia con el fin de explorar la función intestinal media en la Visita 4 (después de 1 semana de tratamiento con naloxona).
- 25 **[0258]** Además, se proporcionaron estadísticos de resumen de la función intestinal media durante los últimos 7 días para el final de la fase de seguimiento, para el grupo dosis absoluta de oxycodona en la población con ITT.
- 30 **[0259]** Con el fin de evaluar los efectos del periodo de titulación/pre-inclusión, se realizó una prueba t pareada para la diferencia para la función intestinal media durante los últimos 7 días antes del final de la titulación/pre-inclusión, en comparación con la función intestinal media durante los últimos 7 días antes de la visita basal. Este análisis se realizó en la población de la fase de titulación. Además, se proporcionaron CIs del 95% bilaterales para la diferencia en las medias entre los periodos de tratamiento.
- 35 **[0260]** Se proporcionaron figuras para la población con ITT y PP. Los valores obtenidos para la función intestinal media durante los últimos 7 días antes del final de la fase de mantenimiento (media \pm 95% CI) se representaron gráficamente con respecto a la relación de dosis de oxycodona/naloxona y la dosis absoluta de naloxona. Además, se proporcionaron representaciones gráficas de superficie para los resultados obtenidos al final de la fase de mantenimiento.
- 40 **[0261]** Para investigar si la función intestinal depende de la relación de oxycodona y naloxona o la dosis absoluta de naloxona, se proporcionaron análisis y figuras adicionales para la población con ITT. Se llevó a cabo un análisis de superficie de respuesta para la dosis de oxycodona total consumida durante la última semana de la fase de mantenimiento con respecto a la dosis de naloxona. Se tomaron las estimaciones de los parámetros obtenidas para visualizar una representación gráfica de superficie del intervalo de dosis total investigado. Por otra parte, se realizó una representación gráfica de contorno de la función intestinal con una granulación de 10.
- 45 **[0262]** Se presentan en las Figuras 6 a 8 los valores para la función intestinal media en cada visita del estudio por relación de dosis, por dosis absoluta de naloxona y por dosis absoluta de naloxona con la misma relación de dosis de oxycodona/naloxona en la población con ITT. El análisis para la diferencia para cada dosis de naloxona con respecto a placebo se resume en la Figura 9.
- 50 **[0263]** En la Figura 10 se muestra la representación gráfica de superficie del intervalo de dosis total investigado basándose en las estimaciones de RSREG de los parámetros del modelo. En la Figura 11 se muestra la representación gráfica de contorno de la función intestinal con una granulación de 10.
- 55 **[0264]** Dentro de la población con ITT, se observó una tendencia hacia una función intestinal media mejorada con una dosis aumentada de naloxona. Durante los últimos 7 días al final de la fase de mantenimiento, la función intestinal media (\pm SD) estuvo en su punto más bajo en las relaciones de dosis de 1/1, 1,5/1 y 2/1 (21,9 \pm 22,25, 21,8 \pm 21,35 y 26,7 \pm 23,98 para las relaciones de dosis de 1/1, 1,5/1 y 2/1, respectivamente). Además, la función intestinal media empeoró a

- medida que la cantidad de naloxona disminuía, a un valor máximo de 47,8 ($\pm 23,20$) para una relación de dosis de 6/1. Para los últimos 7 días antes de la Visita 4, la función intestinal media se situó dentro de un intervalo desde 20,7 ($\pm 19,24$) a una relación de 1/1 hasta 45,7 ($\pm 26,86$) a una relación de 8/1 (Véase la Figura 6). Los valores para la función intestinal media en las relaciones de dosis de oxycodona/naloxona placebo fueron más altos que en las relaciones de dosis de 1/1, 1,5/1 y 2/1 en ambas visitas.
- 5
- [0265]** El Análisis por dosis absoluta de naloxona presentó valores de 45,4 ($\pm 22,28$), 40,3 ($\pm 23,09$), 31,3 ($\pm 25,82$) y 26,1 ($\pm 25,08$) para placebo, 10 mg, 20 mg y 40 mg respectivamente al final del mantenimiento ($p < 0,05$ para 20 mg y 40 mg de naloxona con respecto a placebo, prueba t para diferencia) y 43,3 ($\pm 26,41$), 42,1 ($\pm 25,53$), 34,2 ($\pm 30,04$) y 27,9 ($\pm 22,68$) en la Visita 4 ($p = 0,004$ para 40 mg de naloxona con respecto a placebo, prueba t para diferencia) (véanse las Figuras 7 y 9).
- 10
- [0266]** El análisis por dosis absoluta de naloxona con la misma relación de dosis de oxycodona/naloxona mostró que dentro de ambos grupos de relaciones de dosis (4/1 y 2/1), los pacientes que tomaban la dosis de oxycodona más alta presentaron valores mayores de la función intestinal media en las Visitas 4 y 5 (véase la Figura 8).
- [0267]** Desde el final de la fase de mantenimiento hasta el final del seguimiento, la función intestinal media empeoró. (El intervalo para la función intestinal media fue de 21,8 ($\pm 21,35$) a 48,2 ($\pm 21,71$) para los grupos de relación de dosis al final del mantenimiento y 33,2 ($\pm 20,76$) a 52,1 ($\pm 26,79$) para los grupos de relación de dosis al final del seguimiento. El cambio fue mayor en el grupo de 40 mg de naloxona; la función intestinal media fue de 26,1 ($\pm 25,08$) al final del mantenimiento y 42,4 ($\pm 23,19$) al final del seguimiento.
- 15
- [0268]** El análisis que usaba la población PP reflejó en general las tendencias observadas en la población con ITT con respecto a la función intestinal media. Durante los últimos 7 días al final de la fase de mantenimiento, la función intestinal media ($\pm SD$) se situó en su punto más bajo en la relación de dosis 1/1 (10,7 \pm 15,35) y empeoró a un máximo de 57,3 ($\pm 17,38$) para una relación de dosis de 6/1. Los valores de la función intestinal media fueron mayores que las relaciones 1/1, 1,5/1 y 2/1 para todas las relaciones de dosis de oxycodona/placebo. Se observaron valores similares para los últimos 7 días antes de la Visita 4 a excepción de la relación de dosis 3/1. Al final de la fase de mantenimiento, la función intestinal media fue de 42,3 ($\pm 24,03$), 39,4 ($\pm 23,44$), 29,8 ($\pm 29,29$) y 29,6 ($\pm 28,34$) para placebo, 10 mg, 20 mg y 40 mg de naloxona.
- 20
- [0269]** El pequeño número de pacientes en cada grupo de tratamiento en la población PP significó que no se obtuvieron valores de p estadísticamente significativos en el análisis PP para pruebas t para la diferencia de la función intestinal media.
- 25
- [0270]** Se resumen a continuación los resultados de la función intestinal media al final del mantenimiento:
- 30

Tabla 3: Puntuaciones de la Función Intestinal Media en la Visita de Final de Titulación (V3) y la Visita de Final de Mantenimiento (V5) por Dosis Absoluta de Naloxona - Poblaciones de Análisis con ITT (sin faltas) e ITT/LOCF.

Población	Estadística	Naloxona Placebo	Naloxona 10 mg	Naloxona 20 mg	Naloxona 40 mg
ITT sin faltas	N	45	41	42	40
	Media (SD) V3	48,2 (23,5)	53,5 (22,2)	51,3 (21,6)	48,2 (20,6)
	Media (SD) V5	45,4 (22,3)	40,3 (23,1)	31,3 (25,8)	26,1 (25,1)
	Valor P*		0,1658	0,0025	0,0002
ITT / LOCF	N	48	47	47	42
	Media (SD) V3	47,7 (24,0)	53,6 (22,8)	49,9 (23,1)	47,7 (20,5)
	Media (SD) V5	44,8 (22,9)	40,1 (24,7)	33,2 (28,4)	26,5 (25,7)
	Valor-P*		0,1795	0,0140	0,0005

*Comparación con respecto a Naloxona Placebo utilizando un modelo ANCOVA con la dosis de Naloxona y la función intestinal basal como factores en el modelo.

5 **[0271]** Como ya se mencionó anteriormente, dentro de la población con ITT, se observó una función intestinal media mejorada con una dosificación aumentada de naloxona, con valores medios (\pm SD) de 45,4 (\pm 22,3), 40,3 (\pm 23,1), 31,3 (\pm 23,8) y 26,1 (\pm 25,1) para placebo, 10 mg, 20 mg y 40 mg respectivamente al final del mantenimiento ($p < 0,05$ para 20 mg y 40 mg de naloxona con respecto a placebo). Los intervalos de confianza del 95% para las diferencias de la función intestinal media con respecto a naloxona placebo fueron de (-2,83, 16,69) con 10 mg de naloxona, (5,46, 24,82) con 20 mg de naloxona, y (9,54, 29,11) con 40 mg de naloxona. Los resultados presentan una mejoría creciente en la función intestinal con una dosis creciente de naloxona, con la diferencia de la dosis de 20mg y 40mg con respecto a naloxona placebo estadísticamente significativa al final del mantenimiento.

10 **[0272]** El análisis cuadrático de superficie de respuesta confirma una mejora de la función intestinal con la dosis creciente de naloxona, con el efecto lineal de la dosis de naloxona estadísticamente significativa. La Tabla 5 presenta las mejoras estimadas en las puntuaciones de la función intestinal media con respecto a naloxona placebo para las diferentes relaciones de oxicodona/naloxona estudiadas; estas estimaciones se corresponden tanto con combinaciones de oxicodona/naloxona representadas efectivamente en el diseño del estudio, como con algunas combinaciones para las cuales resultado apropiada la interpolación cuadrática de superficies.

15 **[0273]** Las estimaciones indican que la mejora de la función intestinal media es, por lo general, constante dentro de cada relación, e independiente de las dosis variables de oxicodona y naloxona. La única excepción posible es la combinación de 80/40 mg, donde hay una sugerencia de un efecto previsto menor que para las combinaciones de 60/30 mg y 40/20 mg; esta observación, sin embargo, debe interpretarse teniendo en mente la magnitud del error estándar.

20 Tabla 4: Análisis de Superficie de respuesta de la Eficacia de la Función Intestinal por Dosis de Oxicodona y Relación de Oxicodona/Naloxona (Mejora Estimada (SE) vs Naloxona Placebo).

Dosis de oxicodona relación Oxicodona/Naloxona	40 mg Oxicodona/día	60 mg Oxicodona/día	80 mg Oxicodona/día
4:1	10,2 (3,7)	11,8 (4,3)	11,0 (5,6)
3:1	13,1 (4,5)	14,5 (4,8)	12,5 (6,3)
2:1	18,0 (5,7)	18,2 (4,9)	12,4 (7,7)

25 **[0274]** Además de estimar el efecto del tratamiento para combinaciones individuales de oxicodona/naloxona, se obtuvieron estimaciones del efecto de tratamiento global para relaciones específicas. Las estimaciones se calcularon combinando los resultados de las diferentes combinaciones de oxicodona/naloxona, por ejemplo; la estimación de la relación 2:1 se realizó promediando los resultados predichos de las combinaciones 40/20 mg, 60/30 mg, y 80/40 mg de oxicodona/naloxona, con respecto a naloxona placebo. Más abajo se presentan las diferencias medias estimadas (SE) de la función intestinal media para varias relaciones de oxicodona/naloxona con respecto a grupos de naloxona placebo.

Tabla 5: Análisis de Superficie de respuesta de la Eficacia de la Función Intestinal por relación de Oxicodona/Naloxona (Mejora Estimada (SE) vs Naloxona Placebo).

Relación de Oxicodona / Naloxona	Mejoría Global (SE) vs Placebo
6:1	8,0 (3,3)
4:1	11,1 (4,1)
3:1	13,4 (4,6)
2:1	16,2 (4,5)
1,5:1	16,5 (5,1)

30 **[0275]** Las estimaciones indican que la mejoría en la función intestinal aumenta a medida que la relación de oxicodona/naloxona disminuye, con la mejoría estimada en 2:1 aproximadamente un 50% mayor que en 4:1 ($p < 0,05$) y con una mejoría mínima de la relación de 2:1 a la relación de 1,5:1.

[0276] Así, se mostró que las relaciones de 2/1 y 1,5/1 demostraron diferencias significativas en comparación con la dosis de oxycodona correspondiente más naloxona placebo en V4 y V5. La combinación de oxycodona/naloxona proporcionó mejorías en la facilidad de defecar, la sensación de evacuación intestinal incompleta y la apreciación con respecto al estreñimiento. Las mayores mejorías se observaron con relaciones de dosis de 1/1, 1,5/1 y 2/1.

5 7. Resultados de la Evaluación Global de Eficacia, Tolerabilidad y Preferencia

[0277] Los resultados para la evaluación global de eficacia, tolerabilidad y preferencia se muestran en las Figs. 12 a 15. La relación de dosis 1/1 fue clasificada como buena o muy buena por parte de más pacientes e investigadores que cualquier otra relación de dosis. En total, un 73,3% de investigadores y un 66,6% de pacientes clasificaron la eficacia de la relación de dosis 1/1 como buena o muy buena. La relación de dosis de 2/1 fue clasificada como buena o muy buena por un 50,4% de investigadores y un 59,4% de pacientes.

[0278] Se puede observar una tendencia similar para la tolerabilidad de medicación con un 86,7% de investigadores y un 80% de pacientes clasificando la tolerabilidad de la dosis de 1/1 como buena o muy buena. También se observaron clasificaciones altas en el grupo de relación de dosis de placebo de 80 mg (81,3% para investigadores y 68,8% para pacientes), relación de dosis de 8/1 (77,3 tanto en investigadores como pacientes) y relación de dosis de 2/1 (68,7% para investigadores y un 68,8% para pacientes).

[0279] Para la preferencia global, la mayoría de investigadores y pacientes prefirieron la fase de mantenimiento para la relación de dosis 1/1. Los resultados obtenidos en los grupos de tratamiento con naloxona de 20 mg y 50 mg respaldaron esta aseveración. Para naloxona placebo, la distribución de preferencia entre titulación, mantenimiento y sin preferencia fue generalmente uniforme con respecto a la eficacia y tolerabilidad.

20 8. Resultados de la Escala Subjetiva de Abstinencia de Opioides

[0280] Se solicitó a los sujetos que informaran sobre la aparición de síndrome de abstinencia de opioides en sus diarios durante la primera semana de tratamiento con naloxona. Estos se evaluaron clasificando los 16 síntomas antes mencionados en una escala de 0 (nada en absoluto) a 4 (extremadamente). Se calculó una puntuación total de SOWS en un intervalo de 0 a 64 sumando todas las puntuaciones a lo largo de los 16 síntomas.

25 [0281] En la siguiente Tabla 6 se indican las puntuaciones suma medias para SOWS.

Tabla 6: Puntuación suma media para SOWS

Puntuación media	40 mg Placebo N=17	60 mg Placebo N=17	80 mg Placebo N=16	40/20 mg OXN N=16	80/40 mg OXN N=16
Media	6,9	9,1	6,0	8,6	12,5
Mediana	7,3	5,3	5,5	6,6	9,2
Mínima	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Máxima	16,9	28,9	16,7	34,5	49,5

[0282] Se puede observar una tendencia general de que con dosis mayores de naloxona administrada, se produce un ligero aumento en los valores predichos de SOWS máximos totales con una dosis baja de oxycodona y un aumento moderado con dosis más altas de oxycodona. Cabe mencionar que la relación de 2:1 no indica preocupación adicional con respecto a la seguridad.

35 9. Resultados de la Ingesta de laxantes / Dosis Media de Laxante

[0283] El número medio de días con ingesta de laxantes durante los últimos 7 días antes del final del mantenimiento disminuyó con una dosis absoluta de naloxona creciente (3,9 ± 3,38, 2,6 ± 3,34, 2,0 ± 3,14, 1,6 ± 2,93 para placebo, 10 mg, 20 mg y 40 mg de naloxona, respectivamente). El porcentaje de días (media ± SD) con evacuación durante la totalidad de la fase de mantenimiento indicó una clara disminución para el placebo con una dosis creciente de naloxona. Los valores son de 46,4 ± 42,78, 36,5 ± 33,50, 31,3 ± 41,38 y 27,8 ± 41,25 para el placebo, 10 mg, 20 mg y 40 mg de naloxona. El número de días medio de ingesta de laxantes durante los últimos 7 días antes del final del mantenimiento fue el más bajo con la relación de 3/1 y la relación de 1,5/1. El análisis por dosis absoluta de naloxona con la misma relación de dosis de oxycodona/naloxona no indica ninguna diferencia entre la dosis absoluta de naloxona dentro de cualquiera de los grupos de relación de dosis (4/1 y 2/1). Los detalles se pueden tomar de las Figs. 16 y 17 y la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7: Ingesta de laxantes (días) por relación de dosis de oxycodona/naloxona (población con ITT)

Visita	40 mg Placebo N=17	60 mg Placebo N=17	80 mg Placebo N=16	40 / 20 mg OXN N=16	80 / 40 mg OXN N=16
Media (S.D.)					
Visita 3 - Aleatorización	4,5 (3,12)	4,8 (2,54)	4,6 (2,79)	4,8 (2,88)	5,5 (2,50)
Visita 4 - 1 sem. mantenimiento	1,8 (2,76)	2,3 (2,46)	2,3 (2,79)	2,1 (2,71)	1,6 (26,19)
Visita 5 – Fin de mantenimiento	3,9 (3,30)	3,8 (3,55)	4,1 (3,52)	1,9 (3,20)	2,0 (3,22)
Visita 6 – Fin de seguimiento	3,8 (3,63)	4,0 (3,09)	4,5 (3,35)	4,2 (3,38)	3,7 (3,53)

10. Acontecimientos adversos - Resultados

5 [0284] Las Figs. 18 a 21 proporcionan un resumen global de acontecimientos adversos durante la fase de mantenimiento por relación de dosis de oxycodona/naloxona y por cantidad de dosis absoluta de naloxona. El número de pacientes que experimentaron cualquier acontecimiento adverso durante la fase de mantenimiento fue comparable por dosis absoluta de naloxona y placebo (intervalo de 62,7% - 70%), aunque el número de acontecimientos aumentó con una dosis creciente de naloxona. No se pudo identificar relación alguna con la relación de dosis. La incidencia de acontecimientos adversos durante la fase de seguimiento fue también comparable entre grupos de dosis de oxycodona.

10 [0285] En relación con la severidad de acontecimientos adversos provocados típicos de opioides, las puntuaciones suma medias fueron por lo general bajas en cada visita del estudio y durante la fase de mantenimiento para todos los grupos de tratamiento y relaciones de dosis. Durante la fase de mantenimiento hubo una clara tendencia a una reducción en las puntuaciones suma medias para todos los grupos de tratamiento con naloxona y relaciones de dosis de naloxona al compararse con placebo. Al final de la fase de mantenimiento, las puntuaciones suma medias fueron más bajas en los grupos de tratamiento con naloxona que en el grupo del placebo con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) para todos los grupos de tratamiento con naloxona (véanse también las Figuras 49 y 50).

15 [0286] En relación con la severidad de acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona, hubo una tendencia hacia un aumento en la puntuación suma media con una dosis creciente de naloxona. Sin embargo, las puntuaciones suma medias para acontecimientos adversos típicos de la naloxona mejoraron durante la fase de mantenimiento en todos los grupos de tratamiento activos de naloxona y no hubo diferencias estadísticamente significativas con el placebo para ningún grupo de tratamiento activo de naloxona al final de la fase de mantenimiento (véase la Figura 51 y 52).

20 [0287] Esto podría indicar que durante el estado estacionario, los acontecimientos adversos provocados típicos de opioides se reducen mientras que si se utilizan las preparaciones de la invención no se produce un aumento de acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona.

11. Incidencia de Diarrea - Resultados

25 [0288] El número de sujetos que experimentaron diarrea que comenzó durante la fase de mantenimiento fue más alto en los grupos de tratamiento activos de naloxona, aumentando el número de acontecimientos con dosis más altas. Se observó una tendencia de que con dosis crecientes de naloxona administrada, se produce un incremento en la duración absoluta de diarrea en sujetos que completaron el estudio clínico.

30 [0289] Sin embargo, se pueden detectar datos de seguridad comparativamente favorables para la relación 2:1 de oxycodona y naloxona, mientras que la relación de 1,5:1 aparentemente da como resultado una incidencia superior y una mayor duración de la diarrea.

[0290] La tabla 8 muestra que la relación de 2:1 proporcionó resultados comparables al placebo.

Tabla 8: Comparación de días con diarrea por tratamiento

Días con Diarrea	Grupos			
	OXY/Placebo	OXN 40/20	OXN 80/40	OXN total ¹
N	6 (12%)	5	5	10 (29%)
Media	7,3	2,0	5,6	3,8
Mediana	5,5	1,0	2,0	2,0
Mínimo	1,0	1,0	1,0	1,0
Máximo	20,0	5,0	22,0	22,0
¹ relación de 2:1				

[0291] Lo mismo puede observarse con respecto a la incidencia de interrupción del estudio debido a diarrea (véase la Tabla 9).

Tabla 9: Incidencia de Interrupciones debido a Diarrea

Dosis Diaria Total de Naloxona (mg)	Dosis Diaria Total de Oxidona (mg)		
	40	60	80
0	0/17 (0,0%)	0/17 (0,0%)	0/16 (0,0%)
10	0/17 (0,0%)	0/12 (0,0%)	1/22 (4,5%)
20	1/17 (5,9%)	3/18 (16,7%)	0/16 (0,0%)
40	1/15 (6,7%)	3/18 (16,7%)	2/17 (11,8%)

5

12. Conclusiones del Estudio

[0292] Si bien el estudio no fue diseñado ni promovido como una demostración formal de la no inferioridad de la oxidona/naloxona con respecto a oxidona/naloxona placebo, la administración prolongada de oxidona y naloxona en combinación no se asoció descriptivamente a diferencias en la intensidad del dolor medio, ya fuera analizadas por relaciones de dosis o por dosis absoluta de naloxona.

[0293] El estudio demostró que la adición de naloxona de liberación controlada a oxidona de liberación controlada da como resultado una mejoría estadísticamente significativa en la función intestinal media con las dos dosis más altas de naloxona (20mg y 40mg). La mejoría aumenta con una relación decreciente de oxidona/naloxona y parece estabilizarse con la relación de 2:1, siendo el efecto global en la relación de 2:1 aproximadamente un 50% mayor que en 4:1. Los datos indican que la mejoría en la función intestinal es, por lo general, una función de la relación; es decir, la mejoría es, por lo general, constante dentro de cada relación, e independiente de las dosis variables de oxidona y naloxona. La única excepción es la combinación de 80/40, en donde existe una sugerencia de un efecto predicho menor que para las combinaciones de 60/30 mg y 40/20 mg.

15

[0294] Las mayores mejorías se observaron con relaciones de dosis de 1/1, 1,5/1 y 2/1 sobre una dosis absoluta de 40 mg. Las estimaciones del modelo para el efecto de tratamiento oral para relaciones específicas presentan una mejoría mínima en la función intestinal entre la relación de 2/1 y la relación de 1,5/1, lo cual sugiere que la mejoría en la función intestinal alcanza un nivel de meseta en la relación de 2/1.

5 [0295] Una evaluación global de la eficacia y la tolerabilidad indicó una preferencia global a la relación de dosis 1/1 tanto para investigadores como para pacientes. Las relaciones de dosis de 2/1, 8/1, 80 mg de oxicodona/placebo, también presentaron una alta tolerabilidad. La evaluación global de la preferencia también indicó que la mayoría de pacientes e investigadores prefirieron la fase de mantenimiento para la relación de dosis 1/1, pero también consideraron adecuada la relación de 2/1.

10 [0296] La incidencia de efectos adversos típicos de opioides y naloxona se resumieron mediante puntuaciones suma para la incidencia y la severidad.

15 [0297] La mayoría de los acontecimientos adversos de los que se informó fueron aquellos de los que se sabía que estaban asociados a la naloxona u oxicodona y, la diarrea fue el acontecimiento adverso del que se informó con mayor frecuencia que aumentaba con dosis más altas de naloxona. La diarrea fue el acontecimiento adverso más común con relación causal. La incidencia de la diarrea se redujo sustancialmente de la relación de dosis 1,5/1 a la 2/1. La diarrea puede considerarse como un síntoma de abstinencia típico para pacientes con estreñimiento inducido por opioides, que reciben un antagonista opioide.

20 [0298] En resumen, parece que, si se tienen en cuenta todos los aspectos del tratamiento, es decir, reducción en la intensidad del dolor, mejoría de BFI, aparición de efecto adverso, evitación de diarrea y tolerabilidad y preferencia, la relación de 2/1 parece ser la mejor elección. Dentro de la relación de 2/1, la dosis de 40/20 mg parece ser particularmente adecuada.

[0299] Ejemplo 2: Características Farmacocinéticas y de Biodisponibilidad de diferentes concentraciones de una combinación fija de oxicodona y naloxona y una combinación de Oxygesic® más Naloxona CR

1. Objetivo

25 [0300] Los objetivos de este estudio fueron (i) evaluar los parámetros farmacocinéticos y de biodisponibilidad de oxicodona y naloxona y sus principales metabolitos, cuando se administran como una formulación en comprimidos de combinación fija de liberación controlada; (ii) evaluar la intercambiabilidad entre las 3 magnitudes diferentes de la combinación fija, OXN 10/5, OXN 20/10 y OXN 40/20; y (iii) comparar la farmacocinética y la biodisponibilidad de la formulación de combinación fija con Oxygesic® comercializado proporcionado conjuntamente con comprimidos de Naloxona CR;

2. Población de Prueba

[0301] Se aleatorizó un total de 28 sujetos adultos sanos, varones y mujeres, para recibir los fármacos bajo estudio con el objetivo de que 24 sujetos completaran el estudio y proporcionaran datos farmacocinéticos válidos.

Criterios de Inclusión

35 [0302] Los sujetos que se incluyeron en el estudio fueron aquellos que cumplieron la totalidad de los siguientes criterios:

- Varones o mujeres de cualquier grupo étnico;
- Con una edad entre ≥ 18 y ≤ 45 años;
- BMI dentro del intervalo 19 - 29 kg/m², y dentro del intervalo de peso de 60 - 100 kg para varones y 55 - 90 kg para mujeres;
- Las mujeres deben ser no lactantes, no estar embarazadas y proporcionar una prueba del embarazo negativa de β -hCG en orina a menos de 24 horas antes de recibir la medicación bajo estudio. Los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo deben estar utilizando una forma fiable de anticoncepción (por ejemplo, dispositivo intrauterino, anticonceptivo oral, método de barrera). Los sujetos de sexo femenino postmenopáusicas deben haber sido postmenopáusicas durante ≥ 1 año y, en ausencia de HRT, tener una FSH sérica elevada;
- Buena salud en general, evidenciada por una falta de hallazgos significativamente anómalos en el historial médico, el examen físico, pruebas de laboratorio clínico, constantes vitales, y ECG. Las constantes vitales (después de 3 minutos de descanso en posición supina) deben encontrarse dentro de los siguientes intervalos: temperatura corporal oral entre 35,0 – 37,5 °C; presión sanguínea sistólica, 90 - 140 mmHg; presión sanguínea diastólica, 50 - 90 mmHg; y frecuencia del pulso, 40 - 100 bpm. La presión sanguínea y el pulso se tomaron nuevamente después de 3 minutos en una posición de pie. Después de 3 minutos de pie a partir de una posición supina, no debería producirse una caída de más de 20 mmHg en la presión sanguínea sistólica, una caída de 10 mmHg en la presión sanguínea diastólica, y un aumento de no

más de 20 bpm en la frecuencia del pulso; obtención de consentimiento informado por escrito; Dispuesto a comer todos los alimentos proporcionados durante el estudio.

Criterios de Exclusión

[0303] Los sujetos que se excluyeron del estudio fueron aquellos que cumplieron cualquiera de los siguientes criterios:

- 5
 - Exposición a cualquier fármaco bajo investigación o placebo a menos de 3 meses de su primera dosis de medicación bajo estudio;
 - Cualquier enfermedad significativa dentro de los 30 días anteriores a su primera dosis de medicación bajo estudio;
 - Cualquier anomalía clínicamente significativa identificada en el cribado de pre-estudio en relación con el historial médico, el examen físico o análisis de laboratorio;
- 10
 - Uso de cualquier medicación sujeta a receta (a excepción de HRT para mujeres postmenopáusicas y medicación anticonceptiva) en los 21 días, o medicación no sujeta a receta, tal como antiácidos, vitaminas, productos herbarios y/o suplementos minerales en los 7 días, antes de su primera dosis de medicación bajo estudio;
 - Condición médica simultánea de la que se sabe que interfiere con la absorción gastrointestinal del fármaco (por ejemplo, vaciamiento gástrico retardado, síndromes de malabsorción), la distribución (por ejemplo, obesidad), el metabolismo o la excreción (por ejemplo, hepatitis, glomerulonefritis);
- 15
 - Historial de, o condición médica simultánea, que en opinión del investigador comprometería la capacidad del sujeto para completar el estudio de forma segura;
 - Historial de trastornos convulsivos para los cuales los sujetos requirieron tratamiento farmacológico;
 - Historial actual de fumar más de 5 cigarrillos por día;
- 20
 - Sujetos con evidencia de historial activo o pasado de abuso de sustancias o alcohol, de acuerdo con los criterios DSM-IV, o sujetos que en opinión del investigador, han demostrado conductas adictivas o de abuso de sustancias;
 - Sujetos que informaron sobre el consumo regular de 2 ó más bebidas alcohólicas por día o tienen niveles de alcohol en sangre de $\geq 0,5\%$ en el cribado;
- 25
 - Donación de más de 500 mL de sangre o productos sanguíneos u otra pérdida considerable de sangre en los 3 meses previos a su primera dosis de medicación bajo estudio;
 - En riesgo de transmitir una infección a través de muestras sanguíneas tal como dar positivo en la prueba del VIH en el cribado o haber participado en una actividad de alto riesgo para contraer el VIH; dar positivo en la prueba del antígeno de superficie de la Hepatitis B en el cribado; dar positivo en la prueba de anticuerpos para Hepatitis C en el cribado;
- 30
 - Cualquier resultado positivo en el cribado de pre-estudio en relación con etanol, opiáceos, barbitúricos, anfetaminas, metabolitos de cocaína, metadona, propoxifeno, fenciclidina, benzodiazepinas, y cannabinoides en la muestra de orina recogida en el cribado;
 - Sensibilidad conocida a oxycodona, naloxona, o compuestos relacionados;
 - Contraindicaciones y precauciones según se detalla en la hoja de información del Oxygesic@;
 - Negativa a permitir que se informe a su médico de atención primaria (si procede);
- 35
 - El investigador consideró al sujeto inadecuado por una razón no expuesta específicamente en los criterios de exclusión.

[0304] Los datos demográficos se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Demografía de los Sujetos y Otras Características Basales: Población de Seguridad

	Varón (N = 22)	Mujer (N = 6)	Global (N = 28)
Características			
5	Raza, n (%)		
	22 (100%)	6 (100%)	28 (100%)
	Edad (a)		
	32,6 ± 5,28	31,0 ± 6,32	32,3 ± 5,44
	25,41	24,42	24,42
10	Altura (cm)		
	179,1 ± 4,84	168,0 ± 8,72	176,7 ± 7,33
	165,187	159,181	159,187
	Peso (kg)		
	77,8 ± 9,04	67,0 ± 3,03	75,5 ± 9,25
15	Rango (min, max)		
	62,97	63,71	62,97
	Índice de Masa Corporal (kg/m ²)		
	24,2 ± 2,56	23,9 ± 2,50	24,2 ± 2,50
	20,29	20,27	20,29

3. Diseño del Estudio, Dosis del Tratamiento de Prueba y Modo de Administración

20 *Preparación de productos sometidos a prueba*

[0305] Se produjo una formulación en comprimidos, de liberación controlada de oxicodona/naloxona, de extrusión en fusión, con una relación de oxicodona:naloxona de 2:1. Existen tres magnitudes de dosis disponibles, a saber OXN 10/5, OXN 20/10, y OXN 40/20, en donde el primer número es la cantidad en mg de clorhidrato de oxicodona y el segundo número es la cantidad en mg de clorhidrato de naloxona (véase la Tabla 12). OXN 20/10 y OXN 40/20 son del mismo granulado, mientras que OXN 10/5 tiene una fórmula ligeramente diferente por lo que respecta a la relación de ingredientes activos con respecto a excipientes.

[0306] Los comprimidos de oxicodona/naloxona (Comprimidos OXN) de acuerdo con este ejemplo contienen una combinación fija de oxicodona y naloxona en la relación de 2:1. Los formulaciones de los comprimidos se resumen más abajo (véase la Tabla 12).

[0307] Los comprimidos de 20/10 mg y 40/20 mg se elaborarán a partir de la misma granulación, siendo de composición proporcional las magnitudes de estos dos comprimidos. Los comprimidos de Oxicodona/Naloxona de liberación prolongada, comprimidos (OXN) de acuerdo con este ejemplo, son comprimidos de liberación controlada que utilizan una matriz de alcohol estearílico y etilcelulosa como retardante. Los comprimidos contienen la combinación de clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona en las magnitudes de 10/5 mg, 20/10 mg y 40/20 mg (ambas como clorhidrato). La enunciación completa de los componentes y la composición cuantitativa de comprimidos de oxicodona/Naloxona de liberación prolongada se proporciona a continuación en la Tabla 11.

Tabla 11: Comprimidos de oxycodona/naloxona de liberación prolongada.

Componente	Cantidad (mg/comprimido)			Función	Referencia a norma
	OXN 10/5	OXN 20/10	OXN 40/20		
Clorhidrato de oxycodona ¹⁾	10,50	21,00	42,00	Activo	USP*/ H.S.E.
<i>Correspondiente a</i>					
<i>Clorhidrato de Oxycodona anhidro</i>	<i>10,00</i>	<i>20,00</i>	<i>40,00</i>		
<i>Base de oxycodona</i>	<i>9,00</i>	<i>18,00</i>	<i>36,00</i>		
Clorhidrato de Naloxona Dihidratado	5,45	10,90	21,80	Activo	Ph. Eur.*
<i>Correspondiente a</i>					
<i>Clorhidrato de naloxona anhidro</i>	<i>5,00</i>	<i>10,00</i>	<i>20,00</i>		
<i>Base de Naloxona</i>	<i>4,50</i>	<i>9,00</i>	<i>18,00</i>		
Povidona K30	5,00	7,25	14,50	Aglutinante	Ph. Eur.*
Etilcelulosa N 45	10,00	12,00	24,00	Retardante	Ph. Eur.*
Alcohol estearílico	25,00	29,50	59,00	Retardante	Ph. Eur.*
Lactosa monohidrato	64,25	54,50	109,00	Diluyente	Ph. Eur.*
Talco purificado	2,50	2,50	5,00	Deslizante	Ph. Eur.*
Estearato de Magnesio	1,25	1,25	2,50	Lubricante	Ph. Eur.*
Núcleo total	123,95	138,90	277,80		
Recubrimiento pelicular °					
Opadry II HP blanco – 85F18422	3,72			Recubrimiento	Especificación del proveedor
Opadry II HP rosa – 85F24151		4,17		Recubrimiento	Especificación del proveedor
Opadry II HP amarillo 85F32109			8,33	Recubrimiento	Especificación del proveedor
Talco purificado	0,12	0,14	0,28	Brillo	Ph. Eur.*
Comprimido con película total	127,79	143,21	286,41		*Edición actual
¹⁾ Calculado sobre la base del contenido de humedad esperado					
°composición cualitativa: véase la Tabla 12					

Tabla 12: Composición cualitativa del recubrimiento pelicular.

Opadry II HP	blanco 85F18422	rosa 85F24151	amarillo 85F32109	Referencia a norma
Alcohol polivinílico parc. hidrolizado	+	+	+	Ph. Eur.*
Dióxido de Titanio (E 171)	+	+	+	Ph. Eur.*
Macrogol 3350	+	+	+	Ph. Eur.*
Talco	+	+	+	Ph. Eur.*
Rojo de óxido de hierro (E 172)		+		NF* /EC Directiva
Amarillo de óxido de hierro (E 172)			+	NF* /EC Directiva
				*Edición actual

Diseño del Estudio

5 [0308] El estudio fue un estudio cruzado, de etiqueta abierta, monodosis, de 4 tratamientos, de 4 periodos, aleatorizado y sujetos sanos. Los tratamientos se administraron oralmente en el estado de ayuno de la siguiente manera:

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

10 [0309] El tratamiento de referencia fue un comprimido Oxygesic® de 20 mg. Se utilizó naloxona en forma de un comprimido de granulación por pulverización de Naloxona de 10 mg CR. De este modo, el tratamiento de referencia fue

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

15 [0310] La duración del tratamiento incluyó 21 días de periodo de cribado y cuatro periodos de estudio, cada uno con una monodosis de fármaco bajo estudio seguido por un periodo de lavado de siete días. Se produjo un post estudio médico de 7 a 10 días después de la dosificación del periodo de estudio 4 y transcurrieron de 7 a 10 días después de la interrupción del estudio. La duración total fue de 49 a 52 días.

[0311] La planificación del tratamiento fue una monodosis de fármaco bajo estudio en cada uno de los cuatro periodos de estudio. Cada dosis de fármaco bajo estudio se separó por un periodo de lavado de 7 días.

20 [0312] La población inscrita se definió como la población de sujetos que proporcionó el consentimiento informado por escrito previo al estudio. La población con análisis completo en relación con la farmacocinética se definió como aquellos sujetos, que presentaron al menos un parámetro farmacocinético válido calculado sobre al menos un tratamiento.

4. Evaluaciones Farmacocinéticas

Mediciones de Concentración del Fármaco

25 [0313] Se obtuvieron muestras de sangre para cada sujeto con el fin de determinar concentraciones de oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6β-naloxol y naloxona-3-glucurónido durante cada uno de los 4 periodos de estudio inmediatamente antes de la dosificación; y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, 72 y 96 horas (22 muestras de sangre por periodo de estudio) después de la dosificación. También se extrajo sangre, cuando resultó posible, en el primer informe de un acontecimiento adverso inesperado serio o severo y en su resolución.

30 [0314] En cada momento de determinación plasmática, se extrajeron 6 mL de sangre venosa desde una vena del antebrazo a un tubo que contenía anticoagulante K2 EDTA. Todas las muestras se procesaron de acuerdo con procedimientos comunes de manipulación de muestras.

Parámetros Farmacocinéticos

[0315] Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos a partir de las concentraciones plasmáticas de oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6β-naloxol y naloxona-3-glucurónido:

- Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo calculada hasta la última concentración medible (AUCt);
- 5 - Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, desde el momento de la administración al infinito (AUCINF);
- Concentración plasmática máxima observada (C_{max});
- Instante de tiempo de la concentración plasmática máxima observada (t_{max});
- Constante de velocidad en fase terminal (λ_Z);
- Semivida aparente de la fase terminal ($t_{1/2Z}$).

10 **[0316]** Para oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, y naloxona-3-glucurónido, se proporcionaron valores de AUC en ng·h/mL, y valores de C_{max} en ng/mL. Para naloxona y 6β-naloxol, los valores de AUC, debido a las bajas concentraciones, se proporcionaron en pg·h/mL y los valores de C_{max} en pg/mL.

[0317] AUCt, AUCINF y C_{max} se consideraron como los parámetros principales.

15 **[0318]** Las AUCt se calcularon utilizando el método trapezoidal lineal. Cuando resultó posible, se estimó λ_Z utilizando aquellos puntos de los cuales se determinó que estaban en la fase terminal logarítmico-lineal. Se determinó $t_{1/2Z}$ a partir de la relación de $\ln 2$ con respecto a λ_Z . Las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre el último punto medido e infinito se calcularon a partir de la relación de la concentración plasmática final observada ($C_{última}$) con respecto a λ_Z . Esto se sumó a continuación a la AUCt para proporcionar AUCINF.

[0319] Todos los cálculos farmacocinéticos se realizaron con la WinNonlin Enterprise Edition, Versión 4.1.

20 *Métodos estadísticos*

[0320] C_{max} y AUCINF de oxicodona fueron importantes para evaluar la equivalencia de los 4 tratamientos. Se calculó AUCt utilizando el método trapezoidal lineal. Cuando resultó posible, λ_Z se estimó utilizando aquellos puntos que se determinaron estaban en la fase logarítmico-lineal terminal. Las $t_{1/2Z}$ se determinaron a partir de la relación $\ln 2$ con respecto a λ_Z . Las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre el último punto medido e infinito se calcularon a partir de la relación de la concentración plasmática observada final ($C_{última}$) con respecto a λ_Z . Esto se sumó a la AUCt para proporcionar el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre el instante de la administración e infinito (AUCINF).

25 **[0321]** Las disponibilidades sistémicas relativas ajustadas en dosis (Frelt, y FrelINF) y la relación de C_{max} se obtuvieron a partir de la relación de valores de AUCt, AUCINF y C_{max} , respectivamente, para diferencias definidas en las siguientes comparaciones de interés:

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

[0322] Para estos análisis se utilizó la población con análisis completo en relación con la farmacocinética.

[0323] El metabolito: se estimaron relaciones de AUCt y AUCINF del fármaco parental para cada tratamiento, cuando resultó posible.

40 5. Resultados Farmacológicos Clínicos

[0324] En las Figuras 22 a 28 se presentan curvas de la concentración plasmática observada media – tiempo para oxicodona, naloxona-3-glucurónido, naloxona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona y 6-β-naloxol.

[0325] En las Tablas 13 a 26 se presentan respectivamente parámetros farmacocinéticos para oxicodona, naloxona-3-glucurónido y naloxona.

Tabla 13: Resumen de Parámetros Farmacocinéticos para Oxycodona por Tratamiento: Población con análisis completo en relación con la Farmacocinética

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

Tabla 14. Resumen, para Oxycodona, de Relaciones para AUCt, AUCINF, C_{max} y Diferencias para t_{max} y Semivida – Población con análisis completo en relación con la farmacocinética.

Parámetro Farmacocinético	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (ng.h/mL)						
Relación (%)	94,9	98,2	98,0	96,7	96,8	100,2
CI de 90%	91,5, 98,5	94,5, 102,0	94,4, 101,7	93,1, 100,4	93,3, 100,5	96,5, 104,0
AUCINF(ng.h/mL)						
Relación (%)	94,5	98,2	97,8	96,2	96,5	100,4
CI de 90%	90,9, 98,1	94,5,102,1	94,1,101,7	92,6, 99,9	92,9, 100,3	96,5, 104,3
C_{max} (ng/mL)						

ES 2 370 409 T3

Relación (%)	86,2	88,4	85,8	97,5	100,5	103,1
CI de 90%	82,2, 90,4	84,2, 92,8	81,8, 90,0	92,9, 102,3	95,8, 105,4	98,2, 108,1
tmax (h)						
Diferencia	0,49	1,11	0,14	-0,63	0,35	0,97
CI de 90%	-0,19, 1,16	0,42, 1,80	-0,54, 0,82	-1,31, 0,05	-0,33, 1,02	0,29, 1,66
t1/2Z (h)						
Diferencia	-0,27	-0,11	-0,11	-0,16	-0,16	0,00
CI de 90%	-0,60, 0,05	-0,44, 0,23	-0,44, 0,22	-0,49, 0,16	-0,49, 0,16	-0,33, 0,33

Tabla 15. Resumen de Parámetros Farmacocinéticos para Naloxona-3-glucurónido por Tratamiento: Población con análisis completo en relación con la farmacocinética.

Parámetro Farmacocinético	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10
AUCt (pg.h/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	539,93 (142,241)	522,45 (128,569)	520,10 (133,175)	523,37 (119,752)
(SD)	520,14	506,63	502,26	509,38
Media geométrica				
AUCINF(pg.h/mL)				
N	22	21	22	22
Media aritmética	562,53 (130,732)	520,97 (133,172)	527,94 (135,424)	537,25 110,829
(SD)		504,34	509,62	525,91
Media geométrica	546,73			
Cmax (pg/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	62,01 (15,961)	63,62 (19,511)	61,95 (18,369)	63,55 (16,748)
(SD)	59,93	60,70	59,34	61,55
Media geométrica				
tmax (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	1,0	0,5	1,0	1,0
(Min,Max)	(0,5, 3,0)	(0,5, 6,0)	(0,5, 3,0)	(0,5, 6,0)
t1/2Z				
N	22	21	22	22
Media aritmética	8,48 (3,066)	7,93 (2,402)	7,81	7,66 (1,717)
(SD)			(2,742)	

Tabla 16. Resumen, para Naloxona-3-Glucurónido, de Relaciones para AUCt, AUCINF, C_{max} y Diferencias para T_{max} y Semivida – Población con análisis completo en relación con la farmacocinética.

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

Tabla 17. Resumen de Parámetros Farmacocinéticos para Naloxona por Tratamiento: Población con análisis completo en relación con la farmacocinética.

Parámetro Farmacocinético	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10
AUCt (pg.h/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética (SD)	0,84 (0,656)	0,89 (0,749)	0,87 (0,718)	0,97 (0,976)
Media geométrica	0,67	0,70	0,68	0,72
AUCINF (pg.h/mL)				
N	2	6	0	1
Media aritmética (SD)	-	1,64 (1,043)	-	-
Media geométrica	-	1,45	-	-
Cmax (pg/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética (SD)	0,07 (0,065)	0,08 (0,106)	0,08 (0,071)	0,08 (0,101)
Media geométrica	0,06	0,06	0,06	0,06
tmax (h)				
N	24	23	23	23
Mediana (Min,Max)	4,0 (0,5, 12,0)	5,0 (0,5, 24,0)	2,0 (0,5, 12,0)	1,0 (0,5, 24,0)
t1/2Z				
N	4	9	4	4
Media aritmética (SD)	9,89 (3,137)	12,85 (11,924)	13,83 (1,879)	11,02 (1,075)

Tabla 18. Resumen de Relaciones Naloxona para AUCt, AUCINF, C_{max} y Diferencias para T_{max} y Semivida – Población con análisis completo en relación con la farmacocinética.

5

Parámetro Farmacocinético	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (pg.h/mL)						
Relación (%)	94,2	99,4	94,1	94,7	100,1	105,7
CI de 90%	82,0, 108,2	86,3, 114,5	81,8, 108,1	82,4, 108,9	87,3, 114,9	92,0, 121,5
AUCINF (pg.h/mL)						
Relación (%)	-	-	-	-	-	-
CI de 90%	--	--	--	--	--	--
Cmax (pg/mL)						

ES 2 370 409 T3

Relación (%)	102,4	108,8	104,1	94,1	98,4	104,5
CI de 90%	88,0, 119,2	93,1, 127,0	89,3, 121,2	80,8, 109,7	84,6, 114,4	89,7, 121,8
tmax (h)						
Diferencia	-0,71	0,12	-2,03	-0,83	1,32	2,15
CI de 90%	-2,96, 1,54	-2,17, 2,42	-4,31, 0,24	-3,10, 1,44	-0,93, 3,57	-0,12, 4,43
t1/2Z (h)						
Diferencia	-3,55	0,79	2,30	-4,35	-5,85	-1,51
CI de 90%	-12,92, 5,82	-23,09, 24,67	-22,06, 26,67	-28,49, 19,80	-30,48, 18,77	-8,80, 5,78

Tabla 19. Resumen de Parámetros Farmacocinéticos para Noroxicodona por Tratamiento: Población con análisis completo en relación con la farmacocinética.

Parámetro Farmacocinético	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10
AUCt (ng.h/mL)				
N	23	23	23	23
Media aritmética	439,71	442,70	436,15	451,35
(SD)	(194,093)	(208,868)	(192,795)	(219,059)
Media geométrica	405,22	403,63	401,90	408,91
AUCINF (ng.h/mL)				
N	23	22	22	22
Media aritmética	447,28	453,05	440,75	462,53
(SD)	(197,697)	(210,830)	(197,780)	(221,201)
Media geométrica	411,57	413,50	404,89	419,45
Cmax (ng/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	24,69	25,55	24,26	26,67
(SD)	(6,507)	(6,986)	(6,415)	(8,428)
Media geométrica	23,83	24,56	23,42	25,38
tmax (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	5,0	5,0	3,5	4,0
(Min,Max)	(2,0, 8,0)	(2,5, 8,0)	(2,0, 8,0)	(1,0, 8,0)
t1/2Z (h⁻¹)				
N	23	22	22	22
Media aritmética	7,03	7,10	7,25	6,95
(SD)	(1,679)	(1,598)	(1,587)	(1,539)
Noroxicodona:oxicodona relación AUCt (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	0,93	0,91	0,91	0,91
(SD)	(0,368)	(0,393)	(0,404)	(0,444)

**Noroxicodona:oxicodona
relación AUCINF (ng.h/mL)**

N	23	21	21	22
Media aritmética (SD)	0,94 (0,374)	0,92 (0,408)	0,90 (0,420)	0,92 (0,449)

Tabla 20. Resumen, para noroxicodona, de relaciones para AUCt, AUCINF, C_{max} y Diferencias para T_{max} y Semivida –

Parámetro Farmacocinético	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (ng.h/mL)						
Relación (%)	98,0	97,2	97,7	100,8	100,3	99,5
CI de 90%	95,3, 100,8	94,4, 100,1	95,0, 100,5	98,0, 103,7	97,5, 103,2	96,7, 102,4
AUCINF(ng.h/mL)						
Relación (%)	97,2	97,3	97,7	99,8	99,5	99,6
CI de 90%	94,4, 100,0	94,5, 100,3	94,9, 100,6	97,0, 102,8	96,7, 102,3	96,8, 102,6
Cmax (ng/mL)						
Relación (%)	91,7	94,5	90,4	97,0	101,4	104,5
CI de 90%	87,7, 95,8	90,4, 98,8	86,5, 94,5	92,8, 101,4	97,1, 105,9	100,0, 109,2
tmax (h)						
Diferencia	0,18	0,30	0,20	-0,12	-0,02	0,10
CI de 90%	-0,47, 0,84	-0,37, 0,97	-0,46, 0,86	-0,78, 0,54	-0,67, 0,64	-0,56, 0,76
t1/2Z (h)						
Diferencia	0,13	0,25	0,33	-0,12	-0,20	-0,08
CI de 90%	-0,20, 0,46	-0,09, 0,59	-0,00, 0,66	-0,45, 0,21	-0,53, 0,12	-0,41, 0,25

Población con análisis completo en relación con la farmacocinética.

Tabla 21. Resumen de Parámetros Farmacocinéticos para Oximorfona por Tratamiento: Población con análisis completo en relación con la farmacocinética.

Parámetro Farmacocinético	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10
AUCt (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	8,08	8,30	8,72	8,61
(SD)	(4,028)	(4,276)	(4,586)	(4,463)
Media geométrica	6,81	6,11	6,73	6,95
AUCINF (ng.h/mL)				
N	4	5	4	6
Media aritmética	13,73	12,69	17,69	11,28
(SD)	(3,538)	(4,176)	(3,200)	(4,400)
Media geométrica	13,37	12,09	17,48	10,48
Cmax (ng/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	0,57	0,58	0,61	0,72
(SD)	(0,223)	(0,248)	(0,234)	(0,328)
Media geométrica	0,53	0,52	0,56	0,63
tmax (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	2,0	2,0	2,0	2,0
(Min,Max)	(0,5, 6,0)	(0,5, 8,0)	(0,5, 4,0)	(0,5, 6,0)
t1/2Z (h⁻¹)				
N	14	9	13	12
Media aritmética	11,06	10,66	14,09	12,14
(SD)	(3,261)	(1,766)	(8,540)	(4,803)
Oximorfona:oxicodona relación de AUCt (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	0,02	0,02	0,02	0,02
(SD)	(0,009)	(0,009)	(0,010)	(0,011)
Oximorfona:oxicodona relación de AUCINF (ng.h/mL)				
N	4	5	4	5
Media aritmética	0,03	0,02	0,03	0,03
(SD)	(0,006)	(0,008)	(0,012)	(0,011)

Tabla 22. Resumen, para oximorfona, de relaciones para AUCt, AUCINF, C_{max} y Diferencias para T_{max} y Semivida- Población con análisis completo en relación con la farmacocinética.

Parámetro Farmacocinético	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (ng.h/mL)						
Relación (%)	98,2	89,9	97,4	109,3	100,8	92,2
CI de 90%	82,4, 117,0	75,1, 107,5	81,7, 116,2	91,6, 130,4	84,7, 119,9	77,4, 110,0
AUCINF(ng.h/mL)						
Relación (%)	112,9	101,2	138,2	111,6	81,7	73,2
CI de 90%						
Cmax (ng/mL)						
Relación (%)	82,3	81,6	88,3	100,8	93,2	92,5
CI de 90%	73,3, 92,3	72,6, 91,8	78,6, 99,1	89,7, 113,2	83,1, 104,5	82,4, 103,8
tmax (h)						
Diferencia	0,48	0,51	-0,05	-0,03	0,53	0,56
CI de 90%	-0,22, 1,18	-0,2, 1,23	-0,76, 0,66	-0,74, 0,68	-0,17, 1,23	-0,15, 1,27
t1/2Z (h)						
Diferencia	-1,46	-1,70	2,48	0,24	-3,94	-4,18
CI de 90%	-5,33 2,40	-5,72 2,32	-1,26 6,23	-3,61 4,08	-7,51 -0,38	-8,07 -0,29

Tabla 23. Resumen de Parámetros Farmacocinéticos para Noroximorfona por Tratamiento: Población con análisis completo en relación con la farmacocinética.

Parámetro Farmacocinético	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10
AUCt (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	104,26	97,58	100,69	97,36
(SD)		(35,393)	(37,876)	(35,559)
Media geométrica	(37,930)	88,51	91,01	87,67
	94,39			
AUCINF (ng.h/mL)				
N	24	21	21	22
Media aritmética	108,47	101,03	105,73	104,77
(SD)	(38,451)	(37,666)	(36,655)	(33,155)
Media geométrica		97,11	97,11	97,17
	98,86	91,47		
Cmax (ng/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	5,36	4,97	5,16	4,90
(SD)	(2,337)	(2,496)	(2,424)	(2,346)
Media geométrica	4,69	4,20	4,50	4,12
tmax (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	5,0	5,0	4,0	5,0
(Min,Max)	(2,0, 12,0)	(3,0, 16,0)	(2,0, 12,0)	(1,5, 10,0)
t1/2Z				
N	24	21	21	23
Media aritmética	10,82	10,04	10,37	10,32
(SD)	(2,626)	(2,056)	(2,533)	(2,791)
Noroximorfona:Oxicodona				
Relación AUCt (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	0,23	0,21	0,22	0,20
(SD)	(0,100)	(0,099)	(0,106)	(0,092)
Noroximorfona:Oxicodona				
Relación AUCINF (ng.h/mL)				
N	24	20	20	21
Media aritmética	0,24	0,21	0,23	0,21
(SD)	(0,102)	(0,100)	(0,106)	(0,091)

ES 2 370 409 T3

Tabla 24. Resumen, para noroximorfona, de relaciones para AUCt, AUCINF, C_{max} y Diferencias para T_{max} y Semivida – Población con análisis completo en relación con la farmacocinética.

Parámetro Farmacocinético	4xOXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 +2x Naloxona 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (ng.h/mL)						
Relación (%)	102,9	98,4	101,2	104,5	101,6	97,2
CI de 90%	99,0, 107,0	94,6, 102,4	97,4, 105,3	100,5,108,7	97,8, 105,6	93,5, 101,1
AUCINF(ng.h/mL)						
Relación (%)	102,7	99,3	100,7	103,4	102,0	98,6
CI de 90%	98,7, 106,8	95,2, 103,5	96,6, 104,8	99,3, 107,7	98,0, 106,1	94,6, 102,8
Cmax (ng/mL)						
Relación (%)	108,9	97,8	104,6	111,4	104,1	93,4
CI de 90%	95,3, 124,6	85,3, 112,1	91,4, 119,7	97,3, 127,5	91,1, 118,9	81,7, 106,9
tmax (h)						
Diferencia	0,37	0,86	0,42	-0,48	-0,05	0,44
CI de 90%	-0,63, 1,37	-0,16, 1,88	-0,59, 1,43	-1,49, 0,52	-1,04, 0,95	-0,57, 1,45
t1/2Z (h)						
Diferencia	0,38	-0,42	-0,07	0,80	0,46	-0,35
CI de 90%	-0,43, 1,20	-1,29, 0,45	-0,93, 0,78	-0,05, 1,66	-0,38, 1,30	-1,22, 0,53

Tabla 25. Resumen de Parámetros Farmacocinéticos para 6-β Naloxol por Tratamiento: Población con análisis completo en relación con la farmacocinética.

Parámetro Farmacocinético	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10
AUCt (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética (SD)	13,16	12,39	13,55	13,77
Media geométrica	(4,375)	(5,330)	(5,285)	(5,121)
	12,48	11,55	12,57	12,91
AUCINF (ng.h/mL)				
N	13	15	16	19
Media aritmética (SD)	13,38	13,85	14,24 (5,750)	15,07 (5,261)
Media geométrica	(2,870)	(6,057)	13,22	14,31
	13,10	12,84		
Cmax (ng/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética (SD)	0,39 (0,175)	0,44 (0,352)	0,47 (0,238)	0,40 (0,206)
Media geométrica	0,37	0,38	0,43	0,37
tmax (h)				
N	24	23	23	23
Mediana (Min,Max)	1,0 (0,5, 32,0)	0,5 (0,5, 32,0)	8,0 (0,5, 24,0)	2,5 (0,5, 36,0)
t1/2Z				
N	13	15	16	19
Media aritmética (SD)	15,16 (1,906)	14,37 (3,459)	15,87 (5,607)	15,39 (5,340)
6-β-Naloxol: Naloxona				
Relación AUCt (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Media aritmética (SD)	22,49 (14,103)	21,60 (18,348)	24,73 (24,359)	24,72 (25,824)
6-β-Naloxol: Naloxona				
Relación AUCINF (ng.h/mL)				
N	2	5	0	1
Media aritmética (SD)	-	9,79 (5,010)	-	-

Tabla 26. Resumen, para 6-β Naloxol, de Relaciones para AUCt, AUCINF, C_{max} y Diferencias para T_{max} y Semivida – Población con análisis completo en relación con la farmacocinética.

Parámetro Farmacocinético	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (ng.h/mL)						
Relación (%)	93,6	88,1	94,0	106,2	99,6	93,8
CI de 90%	88,7, 98,7	83,5, 93,1	89,1, 99,1	100,6, 112,1	94,5, 105,0	88,9, 99,0
AUCINF(ng.h/mL)						
Relación (%)	89,3	89,1	93,0	100,3	96,1	95,8
CI de 90%	84,1, 94,9	84,1, 94,4	88,0, 98,3	93,8, 107,2	90,2, 102,3	90,3, 101,6
Cmax (ng/mL)						
Relación (%)	97,8	103,0,	113,8	95,0	85,9	90,5
CI de 90%	86,4, 110,7	90,8, 116,9	100,5, 128,9	83,8, 107,6	76,0, 97,2	79,9, 102,5
tmax (h)						
Diferencia	-3,84	-5,07	-2,71	1,23	-1,13	-2,36
CI de 90%	-8,41, 0,74	-9,73, -0,41	-7,32, 1,91	-3,38, 5,84	-5,70, 3,43	-6,97, 2,24
t1/2Z (h)						
Diferencia	-0,56	-0,97	0,94	0,41	-1,51	-1,91
CI de 90%	-2,55, 1,43	-2,90, 0,96	-0,90, 2,79	-1,79, 2,60	-3,59, 0,58	-3,89, 0,06

6. Análisis de Datos

5 a) Resultados de Oxidodona

- AUCt

[0326] Los valores de AUCt obtenidos para oxidodona fueron muy consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de AUCt de entre 473 ng.h/mL (4 x OXN 10/5) y 502 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg).

10 **[0327]** En términos de AUCt, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de oxidodona con el tratamiento de referencia, y entre ellos. Todos los cálculos de biodisponibilidad relativa presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- t1/2Z

15 **[0328]** Los valores de t1/2Z obtenidos para oxidodona fueron consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de t1/2Z de entre 4,69 h (4 x OXN 10/5), y 5,01 h (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg). No se produjeron diferencias estadísticas entre los valores de t1/2Z para los tratamientos en ninguna de las comparaciones efectuadas.

- AUCINF

20 **[0329]** Los valores de AUCINF obtenidos para oxidodona fueron muy consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de AUCINF de entre 475 ng.h/mL (4 x OXN 10/5) y 509 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg).

- [0330]** En términos de AUCINF, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de oxycodona con el tratamiento de referencia y entre ellos. Todos los cálculos de biodisponibilidad relativa presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.
- 5 - C_{max}
- [0331]** Los valores de C_{max} obtenidos para oxycodona fueron consistentes entre los tratamientos de combinación fija, y se situaron dentro de un intervalo desde 34,46 ng/mL (1 x OXN 40/20) a 35,73 ng/mL (2 x OXN 20/10). El valor medio de C_{max} para 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg fue ligeramente más alto con 40,45 ng/mL.
- 10 **[0332]** Las relaciones de C_{max} , comparando los comprimidos de combinación fija entre ellos, se situaron en un intervalo desde 97,5% a 103,1%, y cada uno presentó intervalos de confianza del 90% dentro de 80 - 125%. El valor medio de C_{max} más alto para 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg significó que las relaciones de C_{max} comparando el comprimido de combinación fija con el producto de referencia fueron menores, dentro de un intervalo desde 85,8% a 88,4%. Sin embargo, estas relaciones de C_{max} se siguieron asociando a intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de 80 - 125%.
- 15 - t_{max}
- [0333]** Los valores de mediana de t_{max} para los comprimidos de combinación fija se situaron en un intervalo de 3 h (1 x OXN 40/20) a 4 h (2 x OXN 20/10). La diferencia entre estos dos tratamientos, aunque aparentemente pequeña, fue estadísticamente significativa. La mediana de t_{max} para 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg fue de 2,5 h, y hubo una diferencia estadísticamente significativa entre este tratamiento de referencia y 2 x OXN 20/10.
- 20 b) Resultados de Naloxona-3-Glucurónido
- AUCt
- [0334]** Los valores de AUCt obtenidos para naloxona-3-glucurónido fueron muy consistentes entre los tratamientos. Cada tratamiento presentó un valor medio de AUCt de entre 520 ng.h/mL (1 x OXN 40/20) y 540 ng.h/mL (4 x OXN 10/5).
- 25 **[0335]** En términos de AUCt, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de naloxona-3-glucurónido con el tratamiento de referencia, y entre ellos. Todos los cálculos de biodisponibilidad relativa presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.
- $t_{1/2Z}$
- 30 **[0336]** Los valores de $t_{1/2Z}$ obtenidos para naloxona-3-glucurónido fueron consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de $t_{1/2Z}$ de entre 7,66 h (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg) y 8,48 h (4 x OXN 10/5). No hubo diferencias estadísticas entre los valores de $t_{1/2Z}$ para los tratamientos para ninguna de las comparaciones efectuadas.
- AUCINF
- 35 **[0337]** Los valores de AUCINF obtenidos para naloxona-3-glucurónido fueron muy consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de AUCINF de entre 521 ng.h/mL (2 x OXN 20/10) y 563 ng.h/mL (4 x OXN 10/5).
- [0338]** En términos de AUCINF, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de naloxona-3-glucurónido con el tratamiento de referencia, y entre ellos. Todos los cálculos de biodisponibilidad presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.
- 40 - C_{max}
- [0339]** Los valores de C_{max} obtenidos para naloxona-3-glucurónido fueron consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de C_{max} dentro de un intervalo desde 61,95 ng/mL (1 x OXN 40/20) a 63,62 ng/mL (2 x OXN 20/10).
- 45 **[0340]** Cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una C_{max} de naloxona-3-glucurónido equivalente con el tratamiento de referencia, y entre ellos. Todos los cálculos de relaciones de C_{max} presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- t_{max}

[0341] Los valores de mediana de t_{max} para todos los tratamientos se situaron dentro de un intervalo de 0,5 h (2 x OXN 20/10) a 1 h (4 x OXN 10/5, 1 x OXN 40/20 y 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg). No hubo diferencias significativas entre los valores de mediana de t_{max} para ninguno de los tratamientos.

5 - Relaciones de AUCt de naloxona-3-glucurónido:naloxona

[0342] Las relaciones medias de naloxona-3-glucurónido:naloxona se situaron dentro de un intervalo desde 852,25 (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg) a 933,46 (4 x OXN 10/5).

- Relaciones de AUCINF de naloxona-3-glucurónido:naloxona

10 **[0343]** La ausencia de estimaciones de AUCINF para la naloxona significó que las relaciones medias de AUCINF de naloxona-3-glucurónido:naloxona sólo pudieron calcularse para comprimidos 2 x OXN 20/10. Las mismas proporcionaron una relación media de AUCINF de naloxona-3-glucurónido:naloxona de 414,56, basándose en datos de 5 sujetos.

d) Resultados de Naloxona

15 **[0344]** Las concentraciones de naloxona fueron bajas, tal como se previó; en consecuencia, estos resultados no respaldaron una evaluación farmacocinética completa.

- AUCt

[0345] Los valores de AUCt obtenidos para naloxona fueron consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de AUCt de entre 0,84 ng.h/mL (2 x OXN 20/10) y 0,97 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg).

20 **[0346]** En términos de AUCt, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de naloxona con el tratamiento de referencia, y entre ellos. Todos los cálculos de biodisponibilidad presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- $t_{1/2Z}$

25 **[0347]** No fue posible calcular valores de $t_{1/2Z}$ para naloxona para todos los sujetos con confianza, ya que las concentraciones plasmáticas en la parte terminal del perfil no siempre se aproximaban a una línea recta cuando se representaban gráficamente en una escala semi-logarítmica.

[0348] Los valores medios se basaron en números de sujetos en un intervalo de 4 a 9.

30 **[0349]** Los valores medios de $t_{1/2Z}$ obtenidos para naloxona se situaron en un intervalo de 9,89 h (4 x OXN 10/5) a 13,83 h (1 x OXN 40/20). Hubo un amplio intervalo de valores de $t_{1/2Z}$ que contribuyó a las medias, aunque no hubo diferencias estadísticas entre los valores de $t_{1/2Z}$ para los tratamientos en ninguna de las comparaciones efectuadas.

- AUCINF

35 **[0350]** Se calcularon valores de AUCINF para aquellos sujetos con un valor de $t_{1/2Z}$ estimable. No se pudo informar sobre algunos de los valores de AUCINF debido a que la porción extrapolada de la AUC consideró más de un 20% del valor de AUCINF. Se pudo informar sobre un valor medio de AUCINF, de 1,64 ng.h/mL, solamente para comprimidos 2 x OXN 20/10. Ninguno de los otros tratamientos presentó suficientes datos para informar sobre un valor medio de AUCINF. Hubo datos insuficientes para hacer comparaciones entre los tratamientos.

- C_{max}

40 **[0351]** Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de C_{max} de entre 0,07 ng/mL (4 x OXN 10/5) y 0,08 ng/mL (2 x OXN 20/10, 1 x OXN 40/20 y 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg).

[0352] Cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una C_{max} de naloxona equivalente entre ellos. Todas las relaciones de C_{max} , comparando los comprimidos de combinación fija, presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

45 **[0353]** Cuando los comprimidos de combinación fija se compararon con el producto de referencia, los comprimidos 2 x OXN 20/10 con respecto a 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg presentaron un intervalo de confianza del 90% que se situaba por encima del límite de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia. Los restantes comprimidos de combinación fija proporcionaron una C_{max} de naloxona equivalente al producto de referencia.

- t_{max}

[0354] Los valores de mediana de t_{max} para los tratamientos se situaron dentro de un intervalo de 1 h (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg) a 5 h (2 x OXN 20/10). Hubo un amplio intervalo de valores de t_{max} para cada uno de los tratamientos. No hubo diferencias significativas entre los valores de mediana de t_{max} para ninguno de los tratamientos.

5 e) Resultados de Noroxicodona

- AUCt

[0355] Los valores de AUCt obtenidos para noroxicodona fueron muy consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de AUCt de entre 436 ng.h/mL (1 x OXN 40/20) y 451 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg).

10 **[0356]** En términos de AUCt, cada uno de las AUCt, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de noroxicodona con el tratamiento de referencia, y entre ellos. Todos los cálculos de biodisponibilidad relativa presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- $t_{1/2Z}$

15 **[0357]** Los valores de $t_{1/2Z}$ obtenidos para noroxicodona fueron consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de $t_{1/2Z}$ de entre 6,95 h (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg) y 7,25 h (1 x OXN 40/20). No hubo diferencias estadísticas entre los valores de $t_{1/2Z}$ para los tratamientos en ninguna de las comparaciones efectuadas.

- AUCINF

20 **[0358]** Los valores de AUCINF obtenidos para noroxicodona fueron muy consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de AUCINF de entre 441 ng.h/mL (1 x OXN 40/20) y 463 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg).

25 **[0359]** En términos de AUCINF, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de oxycodona con el tratamiento de referencia, y entre ellos. Todos los cálculos de biodisponibilidad relativa presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- C_{max}

30 **[0360]** Los valores de C_{max} obtenidos para noroxicodona fueron consistentes entre tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de C_{max} de entre 24,26 ng/mL (1 x OXN 40/20) y 26,67 ng/mL (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg).

[0361] Cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una C_{max} de noroxicodona equivalente con el tratamiento de referencia, y entre ellos. Todos los cálculos de la relación de C_{max} presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- t_{max}

35 **[0362]** Los valores de mediana de t_{max} para todos los tratamientos se situaron dentro de un intervalo desde 3,5 h a 5 h. No hubo diferencias significativas entre los valores de mediana de t_{max} para ninguno de los tratamientos.

- Relaciones de AUCt de Noroxicodona:oxycodona

[0363] Las relaciones medias de AUCt de noroxicodona:oxycodona se situaron dentro de un intervalo desde 0,91 (2 x OXN 20/10, 1 x OXN 40/20 y 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg) a 0,93 (4 x OXN 10/5).

40 - Relaciones de AUCINF de Noroxicodona:oxycodona

[0364] Las relaciones medias de AUCt de noroxicodona:oxycodona se situaron dentro de un intervalo desde 0,90 (1 x OXN 40/20) a 0,94 (4 x OXN 10/5).

f) Resultados de Oximorfona

- AUCt

45 **[0365]** Los valores de AUCt obtenidos para oximorfona fueron muy consistentes entre tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de AUCt de entre 8 ng.h/mL (4 x OXN 10/5) y 9 ng.h/mL (1 x OXN 40/20).

5 [0366] En términos de AUCt, los comprimidos 4 x OXN 10/5 y el comprimido 1 x OXN 40/20 proporcionaron una disponibilidad de oximorfona equivalente con el tratamiento de referencia. Los comprimidos 2 x OXN 20/10 con respecto a 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg presentaron un intervalo de confianza del 90% que se situaba fuera del límite inferior de aceptabilidad para la bioequivalencia. Cuando se compararon los comprimidos de combinación fija entre ellos, los comprimidos 2 x OXN 20/10 con respecto a los comprimidos 1 x OXN 40/20 presentaron un intervalo de confianza del 90% fuera del límite inferior de aceptabilidad para la bioequivalencia. Las otras comparaciones entre los comprimidos de combinación fija presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- t_{1/2Z}

10 [0367] No fue posible calcular valores de t_{1/2Z} para oximorfona de manera fiable para todos los sujetos, debido a que las concentraciones plasmáticas en la parte terminal de los perfiles no siempre se aproximaban a una línea recta cuando se representaban gráficamente en una escala semi-logarítmica. Los valores medios se basaron en números de sujetos en un intervalo desde 9 para comprimidos 2 x OXN 20/10 a 14 para comprimidos 4 x OXN 10/5. Los valores medios de t_{1/2Z} obtenidos para oximorfona se situaron dentro de un intervalo entre 10,66 h (2 x OXN 20/10) y 14,09 h (1 x OXN 40/20). No hubo diferencias estadísticas entre los valores de la semivida para los comprimidos de combinación fija y el producto de referencia, aunque el valor de semivida para 1 x OXN 40/20 fue estadísticamente mayor que para las otras dos magnitudes de comprimidos de combinación fija.

- AUCINF

20 [0368] Los valores medios de AUCINF se basaron en un pequeño número de sujetos para cada uno de los tratamientos. Sólo se pudieron calcular valores de AUCINF para aquellos sujetos con un valor de t_{1/2Z} estimable, y no se pudo informar sobre algunos valores de AUCINF ya que la porción extrapolada de la AUC consideró más de un 20% del valor de AUCINF. Los números de sujetos con valores de AUCINF de los cuales se pudo informar se situaron en un intervalo desde 4 para comprimidos 4 x OXN 10/5 y el comprimido 1 x OXN 40/20, hasta 6 para 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg.

25 [0369] Los valores medios de AUCINF se situaron en un intervalo desde 11 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg) y 18 ng.h/mL (1 x OXN 40/20). Se obtuvieron datos insuficientes para realizar comparaciones entre los tratamientos o calcular intervalos de confianza del 90%.

- C_{max}

30 [0370] Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de C_{max} de entre 0,57 ng/mL (4 x OXN 10/5) y 0,72 ng/mL (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg).

[0371] Cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una C_{max} de oximorfona más baja que el tratamiento de referencia. Los intervalos de confianza del 90% asociados a las relaciones de C_{max} que comparan los comprimidos de combinación fija con el producto de referencia se situaron todos por debajo del límite de aceptabilidad para la bioequivalencia.

35 [0372] Cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una C_{max} de oximorfona equivalente entre ellos. Todas las relaciones de C_{max} comparando los comprimidos de combinación fija presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- t_{max}

40 [0373] El valor de mediana de t_{max} para todos los tratamientos fue de 2 horas. No hubo diferencias significativas entre los valores de mediana de t_{max} para ninguno de los tratamientos.

- Relaciones de AUCt de oximorfona:oxicodona

[0374] Las relaciones medias de AUCt de oximorfona:oxicodona fueron de 0,02 para todos los tratamientos.

- Relaciones de AUCINF de oximorfona:oxicodona

45 [0375] Las relaciones medias de AUCINF de oximorfona: oxicodona se situaron dentro de un intervalo desde 0,02 (2 x OXN 20/10) a 0,03 (4 x OXN 10/5, 1 x OXN 40/20 y 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg).

g) Resultados de Noroximorfona

- AUCt

50 [0376] Los valores de AUCt obtenidos para noroximorfona fueron muy consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de AUCt de entre 97 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg) y 104 ng.h/mL (4 x OXN 10/5).

[0377] En términos de AUCt, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de noroximorfona con el tratamiento de referencia, y entre ellos. Cada uno de los cálculos de biodisponibilidad presentó intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

5 - t_{1/2Z}

[0378] Los valores de t_{1/2Z} obtenidos para noroximorfona fueron consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de t_{1/2Z} de entre 10,04 h (2 x OXN 20/10) y 10,82 h (4 x OXN 10/5). No hubo diferencias estadísticas entre los valores de t_{1/2Z} para los tratamientos para ninguna de las comparaciones efectuadas.

- AUCINF

10 **[0379]** Los valores de AUCINF obtenidos para noroximorfona fueron muy consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de AUCINF de entre 101 ng.h/mL (2 x OXN 20/10) y 108 ng.h/mL (4 x OXN 10/5).

15 **[0380]** En términos de AUCINF, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de noroximorfona con el tratamiento de referencia, y entre ellos. Todos los cálculos de biodisponibilidad relativa presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- C_{max}

20 **[0381]** Los valores de C_{max} obtenidos para noroximorfona fueron consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de C_{max} dentro de un intervalo desde 4,90 ng/mL (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg) a 5,36 ng/mL (4 x OXN 10/5).

25 **[0382]** Las relaciones de C_{max} comparando los comprimidos de combinación fija con el producto de referencia se situaron dentro de un intervalo desde 97,8% a 108,9%, y cada una presentó intervalos de confianza del 90% dentro de 80 - 125%. Cuando los comprimidos de combinación fija se compararon entre ellos, los comprimidos 4 x OXN 10/5 con respecto a comprimidos 2 x OXN 20/10 presentaron un intervalo de confianza del 90% fuera del límite superior de aceptabilidad para la bioequivalencia. Las otras comparaciones entre los comprimidos de combinación fija presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- t_{max}

30 **[0383]** Los valores de mediana de t_{max} para los tratamientos se situaron dentro de un intervalo de 4 h a 5 h. No hubo diferencias significativas entre los valores de mediana de t_{max} para ninguno de los tratamientos.

- Relaciones de AUCt de noroximorfona:oxicodona

[0384] Las relaciones medias de AUCt de noroximorfona:oxicodona se situaron dentro de un intervalo desde 0,20 (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg) a 0,23 (4 x OXN 10/5).

- Relaciones de AUCINF de noroximorfona:oxicodona

35 **[0385]** Las relaciones medias de AUCINF noroximorfona:oxicodona se situaron dentro de un intervalo desde 0,21 (2 x OXN 20/10 y 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg) a 0,24 (4 x OXN 10/5).

h) Resultados de 6β-Naloxol

- AUCt

40 **[0386]** Los valores de AUCt obtenidos para 6β-naloxol fueron muy consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de AUCt de entre 12 ng.h/mL (2 x OXN 20/10) y 14 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg).

45 **[0387]** En términos de AUCt, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de 6β-naloxol con el tratamiento de referencia, y entre ellos. Cada uno de los cálculos de biodisponibilidad presentó intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- t_{1/2Z}

[0388] Los valores de t_{1/2Z} obtenidos para 6β-naloxol fueron consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos medios presentó un valor medio de t_{1/2Z} de entre 14,37 h (2 x OXN 20/10) y 15,87 h (1 x OXN 40/20). No

hubo diferencias estadísticas entre los valores de $t_{1/2Z}$ para los tratamientos en ninguna de las comparaciones efectuadas.

- AUCINF

5 **[0389]** Los valores de AUCINF obtenidos para 6 β -naloxol fueron muy consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de AUCINF de entre 13 ng.mL (4 x OXN 10/5) y 15 ng.mL (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg).

10 **[0390]** En términos de AUCINF, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad equivalente de 6 β -naloxol con el tratamiento de referencia y entre ellos. Todos los cálculos de biodisponibilidad relativa presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- C_{max}

15 **[0391]** Los valores medios de C_{max} obtenidos para 6 β -naloxol para cada uno de los tratamientos se situaron dentro de un intervalo desde 0,39 ng/mL (4 x OXN 10/5) a 0,47 ng/mL (1 x OXN 40/20).

20 **[0392]** Cuando se compararon los comprimidos de combinación fija con el producto de referencia, el comprimido 1 x OXN 40/20 con respecto a 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg presentó un intervalo de confianza del 90% que estaba por encima del límite superior de aceptabilidad para la bioequivalencia. Cuando los comprimidos de combinación fija se compararon entre sí, los comprimidos 4 x OXN 10/5 con respecto al comprimido 1 x OXN 40/20, y los comprimidos 2 x OXN 20/10 con respecto al comprimido 1 x OXN 40/20, ambos presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban ligeramente por debajo del límite inferior de aceptabilidad para la bioequivalencia. Todas las comparaciones restantes presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- t_{max}

25 **[0393]** Los valores de mediana de t_{max} para los tratamientos presentaron un intervalo de 0,5 h (2 x OXN 20/10) a 8 h (1 x OXN 40/20), y para cada tratamiento, consistieron en un amplio intervalo de valores individuales de t_{max} que conformaron los valores de mediana. El valor de mediana de t_{max} para comprimidos 2 x OXN 20/10 fue significativamente más bajo que para 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg. No hubo otras diferencias significativas entre los valores de mediana de t_{max} para los tratamientos restantes.

- Relaciones de AUCt de 6 β -naloxol:naloxona

30 **[0394]** Las relaciones medias de AUCt de 6 β -naloxol:naloxona se situaron dentro de un intervalo desde 21,60 (2 x OXN 20/10) a 24,73 (1 x OXN 40/20).

- Relaciones de AUCINF de 6 β -naloxol:naloxona

[0395] La falta de estimaciones de AUCINF para naloxona significó que las relaciones medias de AUCINF de 6 β -naloxol:naloxona sólo pudieron calcularse para comprimidos 2 x OXN 20/10. Estos proporcionaron una relación media de AUCINF de 6 β -naloxol:naloxona de 9,79, basándose en datos de 5 sujetos.

35 7. Discusión y Conclusiones Farmacológicas Clínicas

40 **[0396]** Una biodisponibilidad oral baja evita la evaluación farmacocinética completa de la naloxona. Esto se confirmó ya que las bajas concentraciones plasmáticas significaron que no era posible estimar valores de AUCINF para naloxona para la mayoría de los sujetos. La naloxona-3-glucurónido se encontraba presente en el plasma en concentraciones mucho más altas, y se obtuvieron estimaciones de AUCINF para la naloxona-3-glucurónido para la mayoría de sujetos. Las conclusiones para el componente de naloxona de los comprimidos de combinación fija se basaron en parámetros de la naloxona-3-glucurónido.

a) Oxycodona

45 **[0397]** Las curvas de concentración plasmática media de oxycodona-tiempo para 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg y los comprimidos de combinación fija resultaron casi superponibles.

50 **[0398]** Se realizó una evaluación de bioequivalencia para la oxycodona. Cada una de las comparaciones de bioequivalencia presentó intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad para la bioequivalencia para Frelt, FrelNF y la relación de C_{max} . Los resultados de oxycodona indican que cada una de las magnitudes de los comprimidos de combinación fija eran bioequivalentes, tanto entre ellas como también con Oxygesic proporcionado conjuntamente con comprimido de naloxona CR. No hubo diferencias estadísticas entre ninguno de los valores de t_{max} ó $t_{1/2Z}$ para ninguno de los tratamientos, lo cual confirma, adicionalmente, la similitud de los productos.

Las concentraciones plasmáticas de oxycodona logradas después de la administración del producto de referencia fueron similares a concentraciones de oxycodona ajustadas en cuanto a dosis observadas después de la administración de OxyContin en un estudio anterior. Los valores medios de C_{max} para los comprimidos de combinación fija fueron ligeramente más bajos, pero cuando los mismos se compararon con el producto de referencia, las relaciones de C_{max} presentaron intervalos de confianza que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad para la bioequivalencia.

b) Relaciones de AUCINF de metabolito:fármaco parental

[0399] Como se esperaba, los niveles de noroxicodona observados en el plasma después de la administración de los comprimidos de combinación fija y Oxygesic más naloxona, fueron similares a los niveles de oxycodona logrados, dando como resultado relaciones de AUCINF de noroxicodona:oxycodona de aproximadamente 0,9. Los niveles de oximorfona y noroximorfona comparados con oxycodona fueron mucho más bajos, con relaciones de AUCINF de aproximadamente 0,02. Estas relaciones de AUCINF de metabolito:fármaco parental fueron consistentes a lo largo de los comprimidos de combinación fija y el tratamiento de referencia.

c) Noroxicodona, oximorfona y noroximorfona

[0400] Los datos de la noroxicodona confirmaron los resultados de la oxycodona. Cada una de las comparaciones de bioequivalencia presentó intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad para la bioequivalencia para Frelt, FrelINF y la relación de C_{max} .

[0401] Se observaron diferencias entre los valores de AUCt para oximorfona para 2 x OXN 20/10 con respecto a 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg y 2 x OXN 20/10 con respecto a 1 x OXN 40/20, aunque estas diferencias fueron pequeñas, situándose sólo el límite inferior del intervalo de confianza del 90% fuera de los límites de aceptabilidad para la bioequivalencia. Los comprimidos de combinación fija fueron bioequivalentes entre ellos en términos de C_{max} , pero cada uno proporcionó un valor medio de C_{max} entre un 80% y un 90% de la C_{max} del producto de referencia.

[0402] Los datos de la noroximorfona también confirmaron los resultados de la oxycodona. Todas salvo una de las comparaciones de bioequivalencia presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad para la bioequivalencia para Frelt, FrelINF y la relación de C_{max} .

d) Naloxona

[0403] Las concentraciones plasmáticas medias de naloxona fueron bajas, menos de 0,1 ng/mL, y aparentemente bifásicas, con la aparición de un segundo pico entre 8 y 16 horas.

[0404] Si bien todos los sujetos presentaron concentraciones plasmáticas cuantificables de naloxona, las concentraciones plasmáticas de naloxona de sujetos individuales fueron bajas y altamente variables. Las concentraciones plasmáticas máximas observadas de naloxona fueron de 0,07 a 0,08 ng/mL.

[0405] Se examinaron los perfiles farmacocinéticos de naloxona de estudios previos. De media, los valores medios de C_{max} de estos estudios, ajustados en cuanto a dosis a una monodosis de 1 mg, se situaron dentro de un intervalo entre 4 y 15 pg/mL, confirmando que las bajas concentraciones plasmáticas de naloxona aquí observadas fueron consistentes con los niveles correspondientes medidos en estudios previos.

[0406] Se realizó una evaluación de la bioequivalencia para la naloxona. La variabilidad de las concentraciones plasmáticas de naloxona no permitieron una estimación de AUCINF, o, en consecuencia, valores de FrelINF. La estimación de la biodisponibilidad se basó en valores de Frelt. Cada una de las comparaciones de biodisponibilidad presentó intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad para la bioequivalencia. Los valores medios de C_{max} para naloxona fueron comparables, y cinco de las seis comparaciones de biodisponibilidad presentaron intervalos de confianza del 90% que cumplían los criterios para la bioequivalencia.

[0407] Los valores de t_{max} y $t_{1/2Z}$ para los tratamientos fueron variables, aunque no hubo diferencias significativas entre ninguno de los tratamientos para estos dos parámetros.

[0408] Como se esperaba, los niveles de naloxona-3-glucurónido observados en el plasma después de la administración de los comprimidos de combinación fija y Oxygesic más naloxona, fueron mucho más altos que los niveles de naloxona logrados, dando como resultado relaciones de AUCt de naloxona-3-glucurónido:naloxona de aproximadamente 900. También se midió 6 β -naloxol en cantidades más altas que la naloxona, dando como resultado relaciones de AUCt de 6 β -naloxol:naloxona de aproximadamente 22. Estas relaciones de AUCt de metabolito:fármaco parental fueron consistentes a lo largo de los comprimidos de combinación fija y el tratamiento de referencia.

e) Naloxona-3-glucurónido

[0409] Los niveles plasmáticos medios de naloxona-3-glucurónido fueron más altos que para la naloxona, y fue posible realizar una evaluación de biodisponibilidad sobre la base de valores de FrelINF.

5 [0410] Se realizó una evaluación de bioequivalencia para naloxona-3-glucurónido. Cada una de las comparaciones de bioequivalencia presentó intervalos de confianza del 90% dentro de los límites de aceptabilidad para la bioequivalencia para Frelt, FrelNF y la relación de C_{max} . Los resultados de la naloxona-3-glucurónido indican que cada una de las magnitudes de los comprimidos de combinación fija eran bioequivalentes entre ellas, y con el Oxygesic más naloxona. No hubo diferencias estadísticas entre ninguno de los valores de t_{max} o $t1/2Z$ para ninguno de los tratamientos, confirmando, adicionalmente, la similitud de los productos.

f) 6 β -naloxol

10 [0411] Los datos del 6 β -naloxol confirmaron los resultados de la naloxona y naloxona-3-glucurónido. Para la mayoría de las comparaciones, no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos y para las comparaciones de bioequivalencia, la mayoría de los intervalos de confianza del 90% se situaron dentro de los límites de aceptabilidad para la bioequivalencia. Hubo pequeñas diferencias entre los valores de C_{max} para los productos de combinación fija y la variabilidad de los datos de t_{max} condujo a una diferencia significativa entre los comprimidos 2 x OXN 20/10 y 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg.

8. Conclusión

15 [0412] Estos resultados confirman la intercambiabilidad de los comprimidos de combinación fija a lo largo del intervalo de dosis administradas. Esto se respalda con las comparaciones de biodisponibilidad efectuadas entre los tratamientos; cada uno de los intervalos de confianza del 90% para la relación de medias geométricas de población (prueba vs referencia) para AUCINF y C_{max} de oxycodona y naloxona, se situó dentro del 80% - 125%. Los comprimidos de combinación fija también demostraron ser bioequivalente al Oxygesic proporcionado conjuntamente con un comprimido naloxona CR.

20 [0413] Estos datos también han demostrado que la disponibilidad de oxycodona de los comprimidos de combinación fija es similar a lo que se esperaría de la oxycodona administrada sola, indicando que en la biodisponibilidad de la oxycodona no influye la co-administración de naloxona.

[0414] Por lo tanto, los resultados se pueden resumir de la siguiente forma:

- 25
- En términos de oxycodona y naloxona-3-glucurónido, cada una de las magnitudes de los comprimidos de combinación fija es intercambiable.
 - Los comprimidos de combinación fija también demostraron ser bioequivalentes a Oxygesic® + naloxona CR.
 - No hubo diferencia en la incidencia de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento entre oxycodona y naloxona administradas como una combinación de OXN fija, y oxycodona y naloxona administradas como una combinación abierta.
- 30

Experimento 3: Efecto de la alimentación sobre la farmacocinética de la oxycodona y la naloxona

1. Objetivo:

35 [0415] El objetivo de este estudio fue investigar el efecto de un desayuno rico en grasas sobre la biodisponibilidad de oxycodona y naloxona (siempre que las concentraciones y los parámetros farmacocinéticos de la naloxona se puedan cuantificar adecuadamente) cuando se administran como un comprimido de combinación fija de liberación prolongada. Con este fin, se investigaron comprimidos que comprendían 40 mg de oxycodona y 20 mg de naloxona (OXN 40/20) 20 mg de oxycodona y 10 mg de naloxona (OXN 20/10).

2. Población de prueba

40 [0416] Se aleatorizó un total de 28 sujetos sanos para recibir el fármaco bajo estudio con el objetivo de que 24 sujetos completaran el estudio y proporcionaran datos farmacocinéticos válidos.

Criterios de Inclusión

[0417] Los sujetos incluidos en el estudio fueron aquellos que cumplieron la totalidad de los siguientes criterios:

- 45
- Varones o mujeres de cualquier grupo étnico; Con una edad entre 18 y 45 años.
 - BMI dentro del intervalo 19 - 29 kg/m², y dentro del intervalo de pesos de 60 - 100 kg para varones y 55 - 90 kg para mujeres.
 - Los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo deben haber estado utilizando una forma fiable de anticonceptivo (por ejemplo, dispositivo anticonceptivo intrauterino [IUD], anticonceptivo oral, método de barrera). Los sujetos de sexo femenino postmenopáusicas deben haber sido postmenopáusicas durante 1 año y, en ausencia de

terapia hormonal sustitutiva (HRT), tener una hormona folículo-estimulante (FSH) sérica elevada.

- 5 • Buena salud en general, evidenciada por una falta de hallazgos significativamente anómalos en el historial médico, el examen físico, pruebas de laboratorio clínico, constantes vitales, y electrocardiograma (ECG). Las constantes vitales (después de 3 minutos de descanso en posición supina) deben encontrarse dentro de los siguientes intervalos: temperatura corporal oral entre 35,0 – 38,0°C; presión sanguínea sistólica, 90 - 140 mmHg; presión sanguínea diastólica, 50 - 90 mmHg; y frecuencia de pulso, 40 - 100 bpm. La presión sanguínea y el pulso se tomaron nuevamente después de 3 minutos en una posición de pie. Después de 3 minutos en posición de pie desde una posición supina, no debía producirse una caída de más de 20 mmHg en la presión sanguínea sistólica, de 10 mmHg en la presión sanguínea diastólica, y un aumento de no más de 20 bpm en la frecuencia del pulso.
- 10 • Dispuesto a comer todos los alimentos proporcionados en el estudio.
- Si procede, el médico de atención primaria del sujeto confirmó dentro de los últimos 12 meses que el sujeto era adecuado para participar en estudios clínicos.

Criterios de Exclusión

[0418] Los sujetos excluidos del estudio fueron aquellos que cumplieron cualquiera de los siguientes criterios:

- 15 • Individuos de sexo femenino que estuvieran embarazadas (dando positivo en la prueba de embarazo de β -hCG) o lactantes.
- Exposición a cualquier fármaco bajo investigación o placebo dentro de los 3 meses de su primera dosis de fármaco bajo estudio.
- Cualquier enfermedad significativa dentro de los 30 días antes de su primera dosis de fármaco bajo estudio.
- 20 • Cualquier anomalía clínicamente significativa identificada en el cribado pre-estudio en relación con el historial médico, examen físico o análisis de laboratorio.
- Uso de cualquier medicación sujeta a receta (a excepción de HRT para mujeres postmenopáusicas y medicación anticonceptiva) en los 21 días, o medicación no sujeta a receta, incluyendo antiácidos, vitaminas, productos herbarios y/o suplementos minerales en los 7 días anteriores a su primera dosis de fármaco bajo estudio.
- 25 **[0419]** La población de seguridad incluyó a todos los sujetos que recibieron fármaco bajo estudio y tienen al menos una evaluación de seguridad postdosis.
- [0420]** La población con análisis completo fue el grupo de sujetos que presentaban un parámetro farmacocinético válido. Para tener un parámetro farmacocinético válido, los sujetos no deben haber experimentado emesis dentro de las 12 horas siguientes a la dosificación.
- 30 **[0421]** Los datos demográficos pueden obtenerse de la Tabla 27 a continuación.

Tabla 27: Demografía de Sujetos y Otras Características Basales: Población con análisis completo

		Varón (N = 18)	Mujer (N = 10)	Total (N = 28)
	Edad (Años)N	18	10	28
5	Media (SD)	32,7 (6,04)	30,7 (6,29)	32,0 (6,09)
	Mediana	32	31	32
	Min, Max	25, 45	22, 39	22, 45
	Sexo, n (%)			
	Varón			18 (64)
10	Mujer			10 (36)
	Raza, n (%)			
	Caucásica	18 (100)	10 (100)	28 (100)
	Peso Corporal (kg) n	18	10	28
	Media (SD)	78,7 (8,27)	64,2 (6,41)	73,5 (10,33)
15	Mediana	78	66	73
	Min, Max	68, 98	55, 74	55, 98
	Altura (cm) n	18	10	28
	Media (SD)	179,8 (5,36)	170,8 (4,87)	176,6 (6,72)
	Mediana	180	170	178
20	Min, Max	169, 191	163, 178	163, 191
	Índice de Masa Corporal (kg/sq m) n	18	10	28
	Media (SD)	24,3 (1,90)	22,0 (1,36)	23,5 (2,05)
	Mediana	24	23	23
25	Min, Max	22, 29	19, 23	19, 29

3. Diseño del Estudio, Tratamiento del Ensayo, Dosis y Modo de Administración

Preparaciones utilizadas

[0422] Se utilizaron los mismos comprimidos que en el Ejemplo 2.

Diseño del estudio

30 **[0423]** Fue un estudio cruzado aleatorizado monodosis, de etiqueta abierta, de 4 tratamientos, y de 4 periodos, en sujetos varones y mujeres adultos sanos.

35 **[0424]** Se asignó a los sujetos cada uno de los cuatro tratamientos de acuerdo con un programa de asignación aleatoria (RAS). Hubo por lo menos un periodo de lavado de 7 días entre dosificación en cada periodo de estudio. Los sujetos asistieron a una visita de cribado dentro de ~1 día antes del primer día de dosificación (Día 1). Durante cada periodo de estudio, los sujetos se registraron en el lugar del estudio el día antes de la dosificación (Día-1). El fármaco bajo estudio apropiado se administró la mañana siguiente (Día 1) después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas. Los sujetos aleatorizados para recibir tratamiento en el estado con alimentación consumieron un desayuno rico en grasas normalizado FDA antes de la dosificación. No se permitió ningún alimento adicional hasta 4 horas después de la dosificación. Los sujetos asignados para recibir tratamiento en el estado de ayuno no dispusieron de ningún alimento hasta 4 horas después de la dosificación.

[0425] Se tomaron muestras sanguíneas farmacocinéticas (6 ml) hasta 96 horas después de la dosificación. Después de la dosificación, los sujetos permanecieron en el lugar del estudio durante 48 horas. Los sujetos volvieron al lugar del estudio para proporcionar muestras de sangre de 72 y 96 horas.

5 **[0426]** Se registraron acontecimientos adversos (AEs) durante todo el estudio. Los sujetos asistieron a una evaluación post estudio a los 7-10 días después de la dosificación en el periodo de estudio 4 o a los 7-10 días después de su última dosis en el caso de interrupción del estudio.

[0427] En la Figura 29 se proporciona una visión general del programa de tratamiento.

Tratamientos Administrados

[0428] Los tratamientos administrados en el estudio se presentan a continuación:

10 A = 1 comprimido de OXN 40/20, con alimentación.

B = 1 comprimido de OXN 10/5, con alimentación.

C = 1 comprimido de OXN 40/20, en ayuno.

D = 1 comprimido de OXN 10/5, en ayuno.

4. Parámetros sometidos a prueba

15 **[0429]** Los parámetros principales considerados fueron parámetros farmacocinéticos y parámetros de seguridad.

4.1 Parámetros farmacocinéticos

Mediciones de Concentración del Fármaco

20 **[0430]** Durante cada uno de los cuatro periodos de estudio tal como se indica a continuación se obtuvieron muestras de sangre (6 mL) de cada sujeto para determinar concentraciones de oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6 β -naloxol, naloxona-3-glucurónido y 6 β -naloxol-3-glucurónido:

[0431] Inmediatamente antes de la dosificación y a continuación a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5,4, 5, 6, 8, 10, 12, 16,24, 28, 32, 36, 48, 72 y 96 horas postdosis (22 muestras de sangre por periodo de estudio).

Parámetros Farmacocinéticos

25 **[0432]** Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos a partir de las concentraciones plasmáticas de oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6 β -naloxol, naloxona-3glucurónido y 6 β -naloxol-3-glucurónido:

- Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo calculada desde el momento de la dosificación hasta la última concentración medible (AUC_t);
- Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, desde el momento de la dosificación a infinito (AUC_{INF});
- 30 • Concentración plasmática máxima observada (C_{max});
- Instante de tiempo de concentración plasmática máxima observada (t_{max});
- Constante de relación en fase terminal (Lambda_Z);
- Semivida aparente de la fase terminal (t_{1/2Z}).
- Relaciones de metabolito:fármaco parental tanto para oxicodona y metabolitos como para naloxona y metabolitos.

35 **[0433]** En las Figuras 30 a 37, se proporcionaron valores de AUC en ng.h/mL y valores de C_{max} en ng/mL para oxicodona, noroxicodona, oximorfona y naloxona-3-glucurónido. Para naloxona, 6- β -naloxol y 6- β -naloxol-3-glucurónido, los valores de AUC se proporcionaron en pg.h/mL y los valores de C_{max} en pg/mL.

Análisis Farmacocinéticos

40 **[0434]** Se calcularon valores de AUC_t utilizando el método trapezoidal lineal. Cuando resultó posible, se estimaron valores de Lambda_Z utilizando aquellos puntos que se determinaron que estaban en la fase terminal logarítmico-lineal. Se determinaron valores de t_{1/2Z} a partir de la relación de ln 2 a Lambda_Z. Las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre el ultimo punto medido e infinito se calcularon a partir de la relación de la concentración plasmática final observada (C_{última}) a Lambda_Z. Las mismas se sumaron entonces a la AUC_t para proporcionar AUC_{INF}.

[0435] Todos los cálculos se realizaron con la WinNonlin Enterprise Edition, Versión 4.1

5 [0436] La población de seguridad se utilizó para resumir y presentar gráficamente los datos de concentración plasmática. Los datos de concentraciones plasmáticas para cada analito (oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6 β -naloxol, naloxona-3-glucurónido y 6 β -naloxol-3-glucurónido) se resumieron como datos continuos por instante de tiempo y tratamiento, y por género. También se representaron gráficamente, con respecto al tiempo, para cada tratamiento, concentraciones plasmáticas individuales y medias para cada analito.

10 [0437] La población con análisis completo para parámetros farmacocinéticos se utilizó para resumir los parámetros farmacocinéticos. Los parámetros farmacocinéticos (AUC_t, t_{1/2Z}, Lambda_Z, AUC_{INF}, C_{max} y t_{max}) para cada analito se resumieron como datos continuos por tratamiento y género donde quiera que existiera un mínimo de 5 sujetos de cada género. Se utilizaron muestras farmacocinéticas obtenidas de sujetos que no experimentaron emesis dentro de las 12 horas después de la dosificación para determinar estos parámetros.

15 [0438] Se analizaron los datos transformados logarítmicamente para AUC_t, AUC_{INF} (cuando estuviera disponible), y C_{max} utilizando un modelo lineal de efecto mixto, con términos fijos para tratamiento, secuencia y periodo y un término aleatorio para el sujeto. Se supuso una simetría compuesta. Se estimaron medias geométricas de la población de tratamiento a partir de las Medias de LS del tratamiento. Se estimaron relaciones de medias geométricas de la población de tratamiento por la exponenciación de la diferencia (referencia de prueba) entre medias de mínimos cuadrados del tratamiento, y se calcularon intervalos de confianza del 90% para las relaciones.

20 [0439] Se analizaron los datos para t_{max}, Lambaz y t¹/_{2Z} utilizando un modelo lineal de efectos mixtos, con términos fijos para tratamiento, secuencia y periodo y un término aleatorio para el sujeto. Se supuso una simetría compuesta. Se estimaron medias de la población de tratamiento a través de las Medias de LS del tratamiento. Se calcularon diferencias del tratamiento y sus intervalos de confianza del 90% asociados, a partir de las medias de mínimos cuadrados.

[0440] Las siguientes comparaciones fueron de interés:

Tratamiento A vs. C:

25 A partir de los cuales se estimaron la biodisponibilidad relativa (Freit, FreIINF) y la relación de C_{max} de todos los analitos de un comprimido de combinación fija de liberación prologada OXN 40/20 en el estado con alimentación vs. ayuno (es decir, el efecto de la alimentación sobre la OXN 40/20).

Tratamiento B vs. D:

30 A partir de los cuales se estimaron la biodisponibilidad relativa (Freit, FreIINF) y la relación de C_{max} de todos los analitos de un comprimido de combinación fija de liberación prologada OXN 10/5 en el estado con alimentación vs. ayuno (es decir, el efecto de la alimentación sobre la OXN 10/5).

[0441] Además, se resumieron relaciones de AU_{Ct}, y cuando resultó posible AUC_{INF}, de metabolito:fármaco parental, utilizando el número, la media, la desviación estándar, el mínimo y el máximo.

4.2 Evaluaciones de Seguridad

35 [0442] Se realizó una evaluación de seguridad para todos los sujetos que recibieron fármaco bajo estudio y tuvieron al menos una evaluación de seguridad postdosis (la población de seguridad). Todos los datos de seguridad se enumeraron para sujetos en la población inscrita. Las evaluaciones de seguridad consistieron en la monitorización y registro de todos los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos serios, la monitorización regular de la hematología, química sanguínea y valores urinarios, medición regular de constantes vitales y la realización de exámenes físicos, ECG y goniometría del pulso.

40 *Acontecimientos adversos*

[0443] Un acontecimiento adverso (AE) fue cualquier suceso médico desfavorable en un sujeto al que se había administrado un producto farmacéutico, incluyendo placebo, que se produjo durante el estudio y que no presentaba necesariamente una relación causal con el fármaco bajo estudio.

[0444] Un acontecimiento adverso podría ser:

- 45
- Cualquier signo (incluyendo un resultado de laboratorio anómalo), síntoma o enfermedad desfavorable y no deseado, temporalmente asociado al uso de un producto medicinal, considerado o no relacionado con el producto medicinal
 - Cualquier enfermedad nueva o empeoramiento de una enfermedad existente
 - Cualquier deterioro de mediciones, sin necesidad de protocolo, de un valor de laboratorio u otra prueba clínica (por ejemplo ECG o rayos-X) que dio como resultado síntomas, un cambio en el tratamiento, o interrupción del fármaco bajo estudio
- 50

[0445] Todos los AEs que se produjeron durante el estudio para sujetos que recibieron el fármaco bajo estudio (a partir de la firma del consentimiento informado hasta 7 días después de la última visita de estudio del sujeto) se recopilaron en la página de AEs del CRF. Para cada AE, se registró la siguiente información:

- AE (por ejemplo, dolor de cabeza).
- 5 • Hora y fecha de comienzo.
- Hora y fecha de finalización.
- Severidad.
- Medida adoptada con respecto al fármaco bajo estudio.
- Otra medida adoptada.
- 10 • Relación con el fármaco bajo estudio.
- Resultado.
- Seriedad.

[0446] Sobre un grupo de signos y síntomas que fueron el resultado de una única causa debía informarse como un solo acontecimiento adverso (por ejemplo, sobre fiebre, WBC elevado, tos, radiografía de tórax anómala, etc. podía informarse conjuntamente como "neumonía.").

Acontecimientos adversos serios

[0447] Un acontecimiento adverso serio (SAE) fue cualquier suceso médico desfavorable que con cualquier dosis:

- dio como resultado la muerte;
- constituyó una amenaza para la vida;
- 20 • requirió hospitalización del paciente o una prolongación de hospitalización existente;
- dio como resultado una discapacidad/incapacidad persistente o significativa; o
- fue una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

Análisis de Acontecimientos adversos

[0448] Los acontecimientos adversos que se produjeron después de firmar el consentimiento informado a lo largo de todas las fases del estudio y hasta su conclusión se recopilaron en CRFs. Los acontecimientos adversos que se produjeron desde inmediatamente después de la administración del fármaco bajo estudio hasta 7 días después de la última dosis del fármaco bajo estudio también se incluyeron.

[0449] Los acontecimientos adversos se clasificaron en una terminología normalizada a partir de la descripción textual (término del investigador) de acuerdo con el MedDRA Coding Dictionary. Los AEs se presentan por términos preferidos agrupados dentro de la Clase de Sistema/Órgano.

[0450] Los AEs se resumieron presentando, para cada grupo de tratamiento, la incidencia de AEs. La incidencia de AEs se basó en los números y porcentajes de sujetos con AEs. A pesar de que se puede haber informado sobre un término MedDRA más de una vez para un sujeto, ese sujeto se contó solo una vez en el recuento de incidencias para ese término MedDRA.

[0451] Los datos para acontecimientos adversos se analizaron utilizando la filosofía de signos y síntomas surgidos durante el tratamiento (TESS). Los signos y síntomas surgidos durante el tratamiento se definen como acontecimientos adversos que surgen durante el tratamiento, habiendo estado ausentes en el pre-tratamiento, o que vuelven a surgir durante el tratamiento, habiendo estado presentes en la línea basal pero cesando antes del tratamiento o que empeoraron en cuanto a severidad o frecuencia con respecto al estado pre-tratamiento. Para este informe se resumieron solo acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento del estudio.

5. Resultados

Parámetros Farmacocinéticos

[0452] En las Figuras 30 a 37 se presentan parámetros farmacocinéticos para oxycodona, naloxona-3-glucuronido y naloxona.

5 *Resultados de Oxycodona*

- AUCt

10 **[0453]** Los valores de AUCt obtenidos para oxycodona fueron consistentes, tanto entre los dos tratamientos de OXN 10/5 como entre los dos tratamientos de OXN 40/20. La administración de OXN de cualquier magnitud después de una comida rica en grasas proporcionó una disponibilidad equivalente de oxycodona a OXN administrada después de un ayuno nocturno. Los cálculos de biodisponibilidad presentaron, cada uno de ellos, intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- t1/2Z

[0454] Los valores de t1/2Z obtenidos para oxycodona parecieron consistentes entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos presentó un valor medio de t1/2Z de entre 4,12 h (OXN 10/5 en ayuno) y 5,10 h (OXN 40/20 en ayuno).

15 - AUCINF

20 **[0455]** Los valores de AUCINF obtenidos para oxycodona fueron muy consistentes tanto entre los tratamientos de OXN 10/5 como entre los tratamientos de OXN 40/20. La OXN administrada después de una comida rica en grasas proporcionó una biodisponibilidad equivalente de oxycodona a OXN administrada después de un ayuno nocturno, para las magnitudes tanto de OXN 10/5 como de OXN 40/20. Los cálculos de biodisponibilidad presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- Cmax

[0456] La alimentación hizo que aumentasen los valores medios de Cmax de oxycodona observados, en aproximadamente un 24% para OXN 10/5 y OXN 40/20.

- tmax

25 **[0457]** Los valores de mediana de tmax para cada uno de los tratamientos se situaron en un intervalo desde 2,5 h (OXN 40/20 en ayuno) a 3,5 h (OXN 10/5 con alimentación). La mediana de tmax para OXN 40/20 en ayuno fue numéricamente menor que la mediana de tmax para OXN 40/20 con alimentación, el intervalo de confianza del 90% para la diferencia entre OXN 40/20 con alimentación y OXN 40/20 en ayuno fue de 0,35 a 2,17. El intervalo de confianza del 90% para la diferencia entre OXN 10/5 con alimentación y OXN 10/5 en ayuno fue de -0,61 a 1,11.

30 *Resultados de noroxicodona, oximorfona y noroximorfona*

[0458] Los datos para noroxicodona y noroximorfona apoyaron aquellas observaciones realizadas para los datos de oxycodona.

[0459] Los datos de oximorfona fueron variables para las comparaciones de AUC y Cmax.

Relaciones de AUCt de Noroxicodona:oxycodona

35 **[0460]** Las relaciones medias de AUCt de noroxicodona:oxycodona se situaron en un intervalo desde 0,66 (OXN 10/5 con alimentación) a 0,91 (OXN 40/20 en ayuno).

- Relaciones de AUCINF de noroxicodona:oxycodona

[0461] Las relaciones medias de AUCINF de noroxicodona:oxycodona se situaron en un intervalo desde 0,66 (OXN 10/5 con alimentación) a 0,91 (OXN 40/20 en ayuno).

40 - Relaciones de AUCt de oximorfona:oxycodona

[0462] Las relaciones medias de AUCt de oximorfona:oxycodona se situaron en un intervalo desde 0,01 (OXN 10/5 en ayuno y con alimentación) a 0,02 (OXN 40/20 en ayuno y con alimentación).

- Relaciones de AUCINF de oximorfona:oxycodona

[0463] La falta de estimaciones de AUCINF para oximorfona significó que las relaciones medias de oximorfona:oxicodona sólo pudieron calcularse para OXN 40/20 con alimentación. Este tratamiento proporcionó una relación media de oximorfona:oxicodona de 0,02, basándose en datos de 10 sujetos.

- Relaciones de AUCt de noroximorfona:oxicodona

5 **[0464]** Las relaciones medias de AUCt noroximorfona:oxicodona se situaron en un intervalo desde 0,20 (OXN 10/5 con alimentación) a 0,28 (OXN 40/20 en ayuno).

Relaciones de AUCINF de noroximorfona:oxicodona

[0465] Las relaciones medias de AUCINF de noroximorfona:oxicodona se situaron en un intervalo desde 0,22 (OXN 10/5 con alimentación y OXN 40/20 con alimentación) a 0,29 (OXN 20/40 en ayuno).

10 *Resultados de Naloxona-3-glucurónido*

- AUCt

15 **[0466]** Los valores de AUCt obtenidos para naloxona-3-glucurónido fueron consistentes, tanto entre los dos tratamientos de OXN 10/5 como entre los dos tratamientos de OXN 40/20. La administración de OXN en cualquiera de las dos magnitudes después de una comida rica en grasas proporcionó una disponibilidad equivalente de naloxona-3-glucurónido a OXN administrada después de un ayuno nocturno. Los cálculos de biodisponibilidad presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- t1/2Z

20 **[0467]** Los valores de t1/2Z obtenidos para naloxona-3-glucurónido parecieron consistentes entre OXN 40/20 en ayuno y OXN 40/20 con alimentación (7,7 h y 7,4 h respectivamente). El valor medio de t1/2Z de la naloxona-3-glucurónido para OXN 10/5 en ayuno (9,1 h) pareció más alto que para los otros tratamientos. La OXN 10/5 con alimentación presentó un valor medio de t1/2Z de la naloxona-3-glucurónido similar a OXN 40/20.

- AUCINF

25 **[0468]** Los valores de AUCINF obtenidos para naloxona-3-glucurónido fueron consistentes, tanto entre los dos tratamientos de OXN 10/5 como entre los dos tratamientos de OXN 40/20.

[0469] La administración de OXN en cualquiera de las dos magnitudes después de una comida rica en grasas proporcionó una disponibilidad equivalente de naloxona-3-glucurónido a OXN administrada después de un ayuno nocturno. Los cálculos de biodisponibilidad presentaron, cada uno de ellos, intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

30 - Cmax

[0470] La alimentación no hizo que aumentasen los valores medios de Cmax de la naloxona-3-glucurónido observados ya sea para OXN 10/5 u OXN 40/20. Las relaciones de Cmax comparando OXN con alimentación con OXN en ayuno presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

35 - tmax

40 **[0471]** Los valores de mediana de tmax para cada tratamiento se situaron en un intervalo desde 0,5 h (OXN 40/20 en ayuno) a 2,5 h (OXN 40/20 con alimentación). En relación con la oxicodona, la alimentación pareció incrementar los valores de mediana de tmax, tanto para OXN 10/5 como para OXN 40/20. El intervalo de confianza del 90% para la diferencia entre OXN 10/5 con alimentación y OXN 10/5 en ayuno fue de 0,52 - 2,02. El intervalo de confianza del 90% para la diferencia entre OXN 40/20 con alimentación y OXN 40/20 en ayuno fue de 1,13 - 2,70.

Resultados de naloxona, 6β-naloxol, y 6β-naloxol-3/6-glucurónido

[0472] Las concentraciones de naloxona fueron bajas, tal como se previó, en consecuencia, los resultados de la naloxona no apoyaron una evaluación farmacocinética completa. La variabilidad en los datos de la concentración plasmática condujo a cálculos de biodisponibilidad con intervalos de confianza del 90% que eran muy amplios.

45 **[0473]** Los datos plasmáticos de la naloxona no respaldaron la estimación de valores de lambdaZ para la mayoría de los sujetos. De este modo no fue posible extrapolar las curvas plasmáticas de naloxona para obtener valores de AUCINF. La falta de estimaciones de AUCINF para naloxona significó que las relaciones de AUCINF de metabolito:fármaco parental no se pudieron calcular para OXN 10/5 en ayuno o con alimentación.

[0474] Los datos para 6-naloxol también fueron variables, los intervalos de confianza del 90% para la mayoría de las comparaciones de interés se situaron fuera de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

[0475] Los datos para 6β-naloxol-3-glucurónido apoyaron aquellas observaciones efectuadas para los datos de la naloxona-3glucurónido para las comparaciones de AUCt y AUCINF. La alimentación provocó un aumento en los valores medios de Cmax para 6β-naloxol-3-glucurónido, siendo los valores medios de Cmax para 6β-naloxol-3-glucurónido entre un 35 y un 42% más altos ante la presencia de alimentación.

- Relaciones de AUCt de naloxona-3-glucurónido:naloxona

[0476] Las relaciones medias de AUCt de naloxona-3-glucurónido:naloxona se situaron en un intervalo desde 910 (OXN 40/20 con alimentación) a 5091 (OXN 10/5 en ayuno).

10 - Relaciones de AUCINF de naloxona-3-glucurónido:naloxona

[0477] Las relaciones medias de AUCINF de naloxona-3-glucurónido:naloxona fueron de 360 para OXN 40/20 en ayuno, basándose en los datos de 3 sujetos, y de 614 para OXN 40/20 en ayuno, basándose en los datos de 6 sujetos.

- Relaciones de AUCt de 6β-naloxol:naloxona

15 **[0478]** Las relaciones medias de AUCt 6β-naloxol:naloxona se situaron en un intervalo desde 17,9 (OXN 40/20 con alimentación) a 99,7 (OXN 10/5 en ayuno).

- Relaciones de AUCINF de 6β-naloxol:naloxona

[0479] Las relaciones medias de AUCINF de 6β-naloxol:naloxona fueron de 7,4 para OXN 40/20 en ayuno, basándose en los datos de 3 sujetos y de 13,5 para OXN 40/20 con alimentación, basándose en los datos de 5 sujetos.

- Relaciones de AUCt de 6β-naloxol-3/6-glucurónido:naloxona

20 **[0480]** Las relaciones medias de AUCt de 6β-naloxol-3/6-glucurónido:naloxona se situaron en un intervalo desde 790 (OXN 40/20 con alimentación) a 5091 (OXN 20/5 en ayuno).

- Relaciones de AUCINF de 6β-naloxol-3/6-glucurónido:naloxona

25 **[0481]** Las relaciones medias de AUCINF de 6β-naloxol-3/6-glucurónido:naloxona fueron de 302 para OXN 40/20 en ayuno, basándose en los datos de 3 sujetos, y de 623 para OXN 40/20 con alimentación, basándose en los datos de 5 sujetos.

Seguridad

[0482] Un sujeto experimentó SAE de laringitis aguda y dispnéa durante el periodo de OXN 10/5 en ayuno. Se suspendió el fármaco bajo estudio y el sujeto se retiró del mismo pero se recuperó completamente de los acontecimientos que no se consideraron relacionados con el fármaco bajo estudio.

30 **[0483]** Náuseas, fatiga y dolor de cabeza fueron los acontecimientos AEs de los que se informó con mayor frecuencia a lo largo de los tratamientos.

6. Conclusiones

Discusión de Farmacología Clínica

35 **[0484]** Se anticipó que una baja biodisponibilidad oral evitaría la evaluación farmacocinética completa de la naloxona. Esto se confirmó ya que las bajas concentraciones plasmáticas significaron que no era posible estimar los valores de AUCINF para naloxona para la mayoría de los sujetos. La naloxona-3glucurónido se encontraba presente en el plasma en concentraciones mucho más altas, y se obtuvieron estimaciones de AUCINF para naloxona-3-glucurónido para la mayoría de los sujetos. Las conclusiones para el componente de naloxona de los comprimidos de combinación fija se basaron en parámetros de la naloxona-3-glucurónido.

40 **[0485]** La alimentación no pareció influir en la biodisponibilidad de oxicodona desde ninguna de las magnitudes de OXN, ya que había disponibles cantidades equivalentes de oxicodona a partir de OXN cuando la misma se administró o bien después de un ayuno nocturno o bien después de un desayuno rico en grasas.

45 **[0486]** La administración de OXN después de un desayuno rico en grasas aumentó ligeramente los valores medios de Cmax observados de ambas magnitudes de OXN. Sin embargo, el examen de los perfiles plasmáticos medios indicó que esta diferencia fue numéricamente baja y poco probable de ser clínicamente significativa para cualquier magnitud de OXN.

[0487] La alimentación no presentó ningún efecto sobre la semivida de oxicodona. La semivida media de oxicodona fue similar para OXN administrada después de un ayuno nocturno o un desayuno rico en grasas, y fue consistente con las semividas de oxicodona registradas previamente.

5 [0488] Los datos de noroxicodona y noroximorfona apoyaron aquellas observaciones realizadas para los datos de oxicodona.

[0489] La alimentación no pareció influir en la biodisponibilidad de naloxona-3-glucurónido desde cualquier magnitud de OXN, ya que había disponibles cantidades equivalentes de naloxona-3-glucurónido estaban a partir de OXN cuando la misma se administró o bien después de un ayuno nocturno o o bien después de un desayuno rico en grasas.

10 [0490] La administración de OXN después de un desayuno rico en grasas no afectó al valor medio de Cmax de la naloxona-3-glucurónido de ninguna de las magnitudes de OXN. Los intervalos de confianza del 90% asociados a las relaciones de Cmax se situaron dentro de los límites de aceptabilidad para la bioequivalencia de 80 -125%.

[0491] Hubo algo de variabilidad en los valores de $t_{1/2Z}$ y t_{max} de la naloxona-3-glucurónido para la OXN con alimentación en comparación con OXN en ayuno, aunque las diferencias observadas fueron pequeñas y poco probables de ser clínicamente significativas.

15 [0492] Los datos plasmáticos de naloxona y 6β -naloxol fueron variables, y no apoyaron las observaciones efectuadas para naloxona-3-glucurónido. Los datos registrados para 6β -naloxol-3-glucurónido fueron más consistentes con naloxona-3-glucurónido, excepto que la administración de OXN después de un desayuno rico en grasas aumentó significativamente la Cmax media observada en comparación con la administración después de un ayuno nocturno.

Seguridad

20 [0493] La alimentación no pareció tener influencia alguna sobre la aparición de AE y no constituyó un problema de seguridad.

7. Resumen

[0494]

25 • La administración de OXN 40/20 y OXN 10/5 después de un desayuno rico en grasas no presentó ningún efecto sobre la biodisponibilidad de oxicodona o naloxona-3-glucurónido, en comparación con la administración de OXN 40/20 y OXN 10/15 en un estado de ayuno.

• La presencia de alimentación no afectó al valor medio de Cmax para naloxona-3-glucurónido, y aumentó ligeramente el valor medio de Cmax para oxicodona, aunque no se considera que esto sea clínicamente significativo.

Experimento 4: (ejemplo de referencia) influencia de la naloxona en la eficacia analgésica

30 1. Objetivo

[0495] El objetivo de este estudio fue evaluar si los comprimidos de naloxona de liberación sostenida (5 mg, 15 mg y 45 mg) bloquearían las propiedades agonistas opioides de la oxicodona de 20 mg en voluntarios sanos (normales), y hasta qué punto lo harían.

35 [0496] Así, este estudio se diseñó para proporcionar evidencias para una relación de dosis de naloxona y oxicodona que ejerce una suficiente actividad analgésica. Los datos deberían apoyar el desarrollo de un producto combinado de comprimidos de oxicodona y naloxona de liberación prolongada.

2. Población de prueba

Selección de la Población de Estudio

40 [0497] Se aleatorizó un total de 21 sujetos adultos sanos, varones y mujeres. Los abandonos se sustituyeron con el objetivo de que 20 sujetos (10 varones, 10 mujeres) completaran el estudio y proporcionaran datos farmacodinámicos y farmacocinéticos válidos.

Criterios de Inclusión

[0498] Los sujetos incluidos en el estudio fueron aquellos que cumplieron la totalidad de los criterios siguientes:

- Sujetos en un intervalo de edad desde 21 a 45 años;
- 45 • Los sujetos mujeres con potencial reproductivo deben proporcionar una prueba negativa de embarazo en orina en el cribado;

- Peso corporal normal en relación con la altura de acuerdo con Broca: $\text{Peso [kg]} / (\text{Altura [cm]} - 100) = 0,8 \text{ a } 1,2$;
- Libre de hallazgos anómalos significativos según lo determinado por el historial de línea basal, examen físico, constantes vitales (presión sanguínea, ritmo cardíaco), hematología, químicas sanguíneas, análisis de orina y ECG;
- Voluntad de seguir los requisitos del protocolo según lo evidenciado en el consentimiento informado por escrito.

5 *Criterios de Exclusión*

[0499] Los sujetos excluidos del estudio fueron aquellos que cumplieron cualquiera de los siguientes criterios:

- Cualquier historial de hipersensibilidad a oxycodona, naloxona, fármacos psicotrópicos o hipnóticos;
 - Historial de abuso de fármaco o alcohol, positivo en el análisis farmacológico de orina pre-estudio;
 - Historial de uso de opioides en los 3 meses precedentes;
- 10
- Cualquier condición médica o quirúrgica que pueda interferir significativamente con la absorción gastrointestinal, distribución, metabolismo o excreción del fármaco de referencia o prueba. Esto incluye cualquier historial de enfermedad seria del tracto gastrointestinal, hígado, riñones, y/u órganos hematopoyéticos;
 - Historial de enfermedad cardiovascular, pulmonar, neurológica, endocrina o siquiátrica;
 - Historial de náuseas o emesis frecuentes, sin importar la etiología;
- 15
- Participación en un estudio clínico farmacológico durante los 60 días previos;
 - Cualquier enfermedad significativa durante las 4 semanas precedentes a la entrada en este estudio;
 - Uso de cualquier medicación (excepto anticonceptivos orales) durante los 7 días anteriores al inicio del estudio o durante el transcurso de este estudio;
- 20
- Negación a abstenerse de alimentación 6 horas antes y 7 horas después de la administración del fármaco bajo estudio;
 - Ingesta excesiva de alcohol (> 21 unidades por semana de cerveza o licor fuerte o equivalente en otras formas);
 - Consumo de bebidas alcohólicas dentro de las 24 horas de la primera dosificación;
 - Sangre o productos sanguíneos donados en los últimos 90 días antes de la administración del fármaco bajo estudio; cualquier contraindicación a la toma de muestras sanguíneas.
- 25
- [0500]** La siguiente Tabla 28 resume las características demográficas por género.

Tabla 28: Demografía de los Sujetos y Otras Características Basales: Población de Seguridad

	Varón (N = 10)	Mujer (N = 11)	Global (N = 21)	
Características				
5	Edad (a)			
	Media ± SD	25,7 ± 2,41	28,9 ± 4,97	27,4 ± 4,20
	Rango (min, max)	22,29	23,37	22,37
	Altura (cm)			
	Media ± SD	182,4 ± 5,38	170,1 ± 3,73	176,0 ± 7,72
10	Rango (min, max)	170,189	162,174	162,189
	Peso (kg)			
	Media ± SD	78,8 ± 4,57	63,2 ± 5,00	70,4 ± 9,04
	Rango (min, max)	73,86	56,75	56,86
	Índice de Masa Corporal (kg/m ²)			
15	Media ± SD	23,6 ± 2,14	21,9 ± 1,89	22,7 ± 2,16
	Rango (min, max)	21,26	19,27	19,27

[0501] No hubo diferencias demográficas o de características basales significativas entre sujetos varones y mujeres en la población de seguridad en la línea basal. Por lo general, los sujetos hembras eran más bajos y menos pesados que los sujetos varones, y presentaron un BMI inferior. Debido a que este estudio presentó un diseño cruzado, no hubo diferencias demográficas entre los grupos de tratamiento en la línea basal.

3. Diseño del Estudio, Tratamiento de Prueba, Dosis y Modo de Administración

Preparaciones utilizadas

[0502] Se utilizaron las mismas preparaciones que en el Ejemplo 1.

Diseño del estudio

25 [0503] Este fue un estudio cruzado equilibrado, en un solo lugar, monodosis, doble ciego, controlado con placebo, de 5 tratamientos, de 5 periodos, aleatorizado, en sujetos adultos sanos varones y mujeres. Se realizó para evaluar la relación de dosis de naloxona y oxycodona en la que la oxycodona sigue ejerciendo una suficiente actividad analgésica. A los sujetos se les asignó cada uno de los 5 tratamientos descritos en la sinopsis de acuerdo con un programa de asignación aleatoria (RAS). Hubo un periodo de lavado de 7 días.

30 [0504] Los sujetos asistieron a una visita de cribado a menos de 3 semanas antes del primer día de dosificación. Durante cada periodo de estudio, los sujetos se registraron en el lugar del estudio al menos 1 hora antes de la dosificación. Se les administró la medicación bajo estudio y a continuación permanecieron en el lugar de estudio durante 12 horas a menos que presentaran cualquier efecto por opioides u otros hallazgos, que en opinión del Investigador principal, requirieran una estancia prolongada de los sujetos en el lugar de estudio. Los sujetos fueron dados de alta después de que se tomara la muestra de sangre de 12 horas y volvieron al lugar de estudio para proporcionar la muestra de sangre de 24 horas. La dosificación de medicaciones de prueba se efectuó después de un ayuno nocturno de 6 horas y los pacientes continuaron en ayuno hasta las 7 horas postdosis.

35 [0505] Dentro de los 40 minutos predosis y a las 1, 3 y 6 horas postdosis se efectuaron mediciones farmacodinámicas que incluyeron potenciales evocados relacionados con el dolor (EEG), estimaciones de intensidad del dolor fásico / tónico, actividad de fondo de EEG, potenciales evocados acústicos, y el rendimiento en una tarea de rastreo (*tracking performance*) durante dolor fásico / tónico. Los síntomas buscados (cansancio, náuseas, vértigo y somnolencia) se evaluaron predosis y a 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas postdosis.

[0506] Los sujetos también asistieron a una evaluación post-estudio después de la interrupción del estudio o después de la dosificación del periodo de estudio 5.

[0507] La Figura 38 presenta el diseño para este estudio.

Tratamientos

[0508] Se administraron los siguientes esquemas de tratamiento de acuerdo con un Programa de asignación Aleatoria (RAS) definido:

- 5 A = 1 comprimido de Oxycodona PR 20 mg + 1 comprimido de Naloxona PR 5 mg + 2 comprimidos de Naloxona placebo (Oxynal 20/5)
- B = 1 comprimido de Oxycodona PR 20 mg + 1 comprimido de Naloxona PR 15 mg + 2 comprimidos de Naloxona placebo (Oxynal 20/15)
- C = 1 comprimido de Oxycodona PR 20 mg + 3 comprimidos de Naloxona PR 15 mg (Oxynal 20/45)
- 10 D = 1 comprimido de Oxycodona PR 20 mg + 3 comprimidos de Naloxona placebo (Oxycodona PR)
- E = 1 comprimido de Oxycodona placebo + 3 comprimidos de Naloxona placebo (Placebo)

Datos de Concentración plasmática

[0509] Muestras de sangre farmacocinéticas (9 mL) fueron tomadas durante 24 horas después de la administración del fármaco bajo estudio en cada periodo.

- 15 [0510] Se obtuvieron muestras de sangre para determinar concentraciones de oxycodona, noroxicodona, oximorфона, noroximorфона, naloxona, 6-β-naloxol, naloxona-3-glucurónido, y naloxol-glucurónido para cada sujeto durante cada uno de los 5 periodos de estudio inmediatamente antes de la dosificación; y a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, y 24 horas después de la dosificación (10 muestras de sangre por periodo de estudio).

4. Parámetros de Eficacia

20 4.1 Modelo de Dolor Experimental

[0511] Los efectos analgésicos se evaluaron mediante un modelo de dolor humano experimental basándose en los potenciales corticales quimiosomatosensoriales relacionados con el dolor (CSSEPs) y clasificaciones del dolor después de una estimulación nociceptiva fásica específica de la mucosa nasal con CO₂ gaseoso. Además, se utilizaron estimaciones de intensidad de dolor tónico producido por estimulación de la mucosa nasal con aire seco, con flujo y temperatura controlados.

[0512] Dentro del presente modelo de dolor, se utilizaron los siguientes elementos como indicadores de analgesia:

- Disminución post-tratamiento en las clasificaciones del dolor y/o
- Disminución post-tratamiento en las amplitudes de potenciales evocados relacionados con el dolor y/o
- Aumento post-tratamiento de latencias de potenciales evocados relacionados con el dolor, con respecto a los valores pre-tratamiento.

[0513] Cada concentración CO₂ se evaluó por separado.

[0514] Los parámetros objetivo principales fueron los potenciales cerebrales evocados relacionados con el dolor:

1. Amplitudes de base-a-pico P1, N1 y P2, amplitudes de pico-a-pico P1 N1 y N1 P2 de potenciales evocados relacionados con el dolor
2. Latencias P1, N1 y P2 de potenciales evocados relacionados con el dolor
3. Estimaciones de intensidad de dolor fásico (CO₂-)
4. Estimaciones de intensidad de dolor tónico

[0515] En la Figura 39 se presenta una presentación esquemática del modelo de dolor experimental. Durante los experimentos, los sujetos fueron sentados cómodamente en una sala con aire acondicionado. Para camuflar los clics de conmutación del estimulador químico, se utilizó ruido blanco de aproximadamente 50 dB SPL.

[0516] Después de una estimulación dolorosa de la mucosa nasal, los sujetos clasificaron la intensidad del dolor percibido por medio de una escala analógica visual. De forma simultánea con el estímulo, se registró el EEG desde 5 posiciones (Fz, Cz, Pz, C3, C4) y se obtuvieron potenciales evocados relacionados con el dolor.

Planificación Temporal de una Sesión Experimental

5 **[0517]** En una sesión de entrenamiento, efectuada dentro de las 2 semanas antes de los verdaderos experimentos, los sujetos se familiarizaron con las condiciones y procedimientos experimentales. Especialmente, se entrenó una técnica de respiración mediante la cual era posible evitar el flujo respiratorio dentro de la cavidad nasal durante la estimulación (cierre velofaríngeo). De otro modo, el flujo respiratorio podría haber influido en la medición de los potenciales evocados y habría sido imposible una investigación de las características temporales.

[0518] Se tomaron mediciones analgesimétricas durante un periodo de 6 horas después de la administración del fármaco. En cada día de estudio, se efectuaron 4 sesiones analgesimétricas:

sesión 0: Línea basal, inmediatamente antes de la administración del fármaco bajo estudio

10 sesiones 1-3: 1, 3 y 6 horas después de la administración del fármaco bajo estudio

Una sesión duró 36 minutos.

15 **[0519]** En los primeros 20 minutos, se aplicaron 40 estímulos con CO₂ fásicos (20 estímulos a una concentración de 70% y 20 a una concentración de 60%, intervalo entre los estímulos 30 s). En respuesta a estos estímulos, se registraron potenciales relacionados con el dolor y estimaciones de la intensidad subjetiva. Posteriormente se indujo dolor tónico durante 16 minutos y los sujetos tuvieron que clasificar la intensidad del dolor urente, sordo.

Estimulación Dolorosa Fásica de la Mucosa Nasal

20 **[0520]** Se mezclaron estímulos de CO₂ en una corriente de aire de flujo constante con temperatura (36,5°C) y humedad (80 % humedad relativa) controlada, presentada en la fosa nasal izquierda (duración de estímulo 200 ms, intervalo entre los estímulos 30 s). Como se demuestra en publicaciones anteriores, la presentación de estímulos de CO₂ no activó simultáneamente mecano- o termorreceptores en la mucosa nasal. Durante los intervalos entre estímulos fásicos, los sujetos realizaron una simple tarea de rastreo en una pantalla de video. Utilizando un joystick, tuvieron que mantener un pequeño cuadrado dentro de uno más grande que se movía por allí aleatoriamente.

Estimulación Dolorosa Tónica de la Mucosa Nasal

25 **[0521]** Después del periodo de estimulación fásica, se indujo estimulación dolorosa tónica en la fosa nasal derecha por medio de una corriente de aire seco de temperatura (32°C), flujo (8 L *min⁻¹) y humedad (20 % humedad relativa) controlados, durante 16 min.

4.2 Parámetros Farmacocinéticos

[0522] Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos a partir de las concentraciones plasmáticas de oxycodona, noroxicodona, oximorfona, naloxona, 6-β-naloxol, naloxona-3-glucurónido, y naloxol-glucurónido:

- 30
- Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo medida desde el momento de la dosificación hasta la última concentración medible (AUCt)
 - Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo medida desde el momento de la dosificación al infinito (AUCINF)
 - Concentración plasmática máxima observada (C_{max})
- 35
- Tiempo hasta la concentración plasmática máxima observada (t_{max})
 - Constante de velocidad en fase terminal (Lambda_Z); Semivida de la fase terminal (t_{1/2Z}).

[0523] La AUCt se calculó utilizando el método trapezoidal lineal. Cuando resultó posible, las constantes de velocidad en fase terminal se estimaron utilizando aquellos puntos que se determinaron estaban en la fase terminal logarítmico-lineal.

40 **[0524]** Los valores de semivida (t_{1/2Z}) se determinaron a partir de la relación de ln2 con respecto a Lambda_Z. Las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre el ultimo punto medido e infinito se calcularon a partir de la relación de la concentración plasmática final observada (C_{última}) con respecto a Lambda_Z. Estas fueron sumadas a la AUCt para proporcionar el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre el instante de administración e infinito (AUCINF).

45 **[0525]** Se analizaron datos transformados logarítmicamente para AUCt, AUCINF (si estuvo disponible), y C_{max} para cada analito utilizando un modelo lineal de efectos mixtos, con términos fijos para tratamiento, secuencia y periodo y un término aleatorio para sujetos. Se supuso una simetría compuesta. Se estimaron las medias geométricas de población de tratamiento a partir del exponencial de las Medias de LS del tratamiento. Las relaciones de las medias geométricas

de población de tratamiento se estimaron exponenciando la diferencia (referencia de prueba) entre las medias de mínimos cuadrados del tratamiento para la comparación de interés, y se calcularon intervalos de confianza del 90% para las relaciones.

5 **[0526]** También se analizaron los datos para t_{max} , λ_{Z} y $t_{1/2Z}$ utilizando un modelo lineal de efectos mixtos, con términos fijos para tratamiento, secuencia y periodo y un término aleatorio para el sujeto. Se supuso una simetría compuesta. Las medias de la población de tratamiento se estimaron por Medias de LS del tratamiento. Las diferencias del tratamiento para comparaciones de interés y sus intervalos de confianza del 90% se calcularon a partir de las medias de mínimos cuadrados:

10 **[0527]** Las disponibilidades sistémicas relativas (F_{rel} , y F_{relINF}) y la relación de C_{max} se obtuvieron a partir de la relación de valores de AUC_t , AUC_{INF} y C_{max} respectivamente para diferencias definidas en las siguientes comparaciones de interés para oxycodona, noroxycodona, y oximorfona:

- Oxynal 20/5 A vs. Oxycodona PR D
- Oxynal 20/15 B vs. Oxycodona PR D
- Oxynal 20/45 C vs. Oxycodona PR D

15 **[0528]** Las disponibilidades sistémicas relativas (F_{rel} , y F_{relINF}) y la relación de C_{max} se obtuvieron a partir de la relación ajustada en cuanto a dosis, de valores de AUC_t , AUC_{INF} y C_{max} respectivamente para diferencias definidas en las siguientes comparaciones de interés para naloxona, 6- β -naloxol, naloxona-3-glucurónido, y naloxol-glucurónido:

- Oxynal 20/15 B vs. Oxynal 20/5 A
- Oxynal 20/45 C vs. Oxynal 20/5 A

20 **[0529]** Puesto que no debería haber presente ninguna oxycodona o naloxona cuando se administró el tratamiento placebo, solamente se incluyeron cuatro tratamientos en el análisis.

[0530] Todos los cálculos farmacocinéticos se realizaron con WinNonlin Enterprise Versión 4.1.

4.3 Evaluaciones de la Eficacia/Mediciones Farmacodinámicas

Potenciales evocados relacionados con el dolor

25 **[0531]** El EEG se registró desde 5 posiciones del sistema 10/20 internacional (Cz, C3, C4, Fz y Pz; véase la Figura 40) en referencia a lóbulos auriculares conectados (A1 +A2). Se monitorizaron posibles artefactos de parpadeo desde un sitio adicional (Fp2/A1 +A2). Se muestrearon segmentos de EEG de una duración de 2040 ms vinculados a estímulos con una frecuencia de 250 Hz (banda de paso 0,2 - 30 Hz, periodo pre-estímulo 512 ms). Los segmentos de EEG analógicos registrados fueron entonces convertidos a formato digital y se archivaron electrónicamente. Se calculó por separado el valor promedio para cada posición de registro, descartando todos los registros contaminados con parpadeos. Mediante este procedimiento, se obtuvieron potenciales evocados relacionados con el dolor en respuesta a estímulos dolorosos de CO₂. Se midieron amplitudes de base a pico P1, N1 y P2, las amplitudes de pico a pico P1 N1 y N1 P2 y las latencias de P1, N2 y P2. Dondequiera que se utilizó el tiempo de medición en el análisis de los datos, se tomó el tiempo medio de una sesión. La Figura 40 presenta los componentes de los potenciales evocados relacionados con el dolor.

Estimaciones de la Intensidad del Dolor Fásico

40 **[0532]** Dentro de los 3 - 4 segundos después de la presentación de cada estímulo de CO₂, los sujetos compararon la intensidad percibida con un estímulo normalizado (CO₂ al 70% v/v) presentado al comienzo de la primera sesión de cada día de ensayo. La intensidad del dolor se clasificó por medio de una escala analógica visual expuesta en un monitor de ordenador (véase la Figura 39). La intensidad del estímulo normalizado se definió como 100 Unidades de Estimación (EU). El tiempo-medio de una sesión se considero como el tiempo de medición. Se evaluaron por separado estimaciones de la intensidad de los estímulos de CO₂ (60% y 70%) para cada concentración. En un día de ensayo, las clasificaciones de cada sesión post-tratamiento se evaluaron en relación con valores basales. El tiempo-medio de una sesión se considero como tiempo de medición.

Estimaciones de la Intensidad del Dolor Tónico

45 **[0533]** La intensidad de dolor evocado por los estímulos tónicos se estimó de acuerdo con lo descrito para los estímulos fásicos. Los sujetos clasificaron la intensidad de dolor cada 30 segundos durante el periodo de estimulación de 16 minutos. Debido a que en estudios previos el dolor tónico alcanzó su estado estacionario después de 8 minutos de estimulación, solo se analizaron estimaciones de la segunda mitad del periodo de estimulación de 16 minutos. Para una

evaluación estadística adicional, se calculó para cada sesión el promedio de estimaciones individuales. El tiempo-medio de la segunda mitad de un periodo de estimulación se considero como tiempo de medición.

4.4 Evaluaciones de Seguridad

5 **[0534]** Las evaluaciones de seguridad consistieron en registrar todos los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos serios, hematología pre-estudio y post-estudio, bioquímica, valores urinarios, ECGs, y exámenes físicos, y medición regular de constantes vitales (incluyendo la saturación de oxígeno en la sangre).

Acontecimientos adversos

10 **[0535]** Un acontecimiento adverso (AE) fue cualquier signo (incluyendo un resultado de laboratorio anómalo), síntoma o enfermedad desfavorable y no deseado, temporalmente asociado al uso de un producto medicinal (bajo investigación), ya fuera considerado o no relacionado con el producto medicinal (bajo investigación),

15 **[0536]** Se realizó una pregunta no tendenciosa en cada momento de evaluación farmacodinámica, es decir, "¿Cómo se siente?". Si se produjo un AE, el investigador tomó una decisión en relación con la participación posterior del sujeto en el estudio. En caso de interrupción, el sujeto dejó de recibir la medicación bajo estudio y se le hizo un seguimiento hasta que su estado de salud volviera a valores basales. En este punto, se realizaron un examen físico de fin de estudio, ECG de 12 derivaciones, hematología, bioquímica y análisis de orina.

[0537] Se registraron todos los acontecimientos adversos que se produjeron durante el estudio para sujetos que recibieron el fármaco bajo estudio. Para cada acontecimiento adverso, se registró la siguiente información:

- Descripción (por ejemplo, dolor de cabeza);
- Fecha de comienzo;
- 20 • Duración (minutos, varias horas, un día, varios días, > 1 semana, en curso);
- Intensidad (ligera, moderada, severa);
- Acciones (ninguna, observación intensificada);
- Causalidad (probable, no probable, no puede evaluarse);
- Frecuencia (una vez, ocasionalmente, frecuentemente);
- 25 • Seriedad (no serio, serio).

[0538] El investigador evaluó cuidadosamente los comentarios del sujeto y la respuesta al tratamiento con el fin de juzgar la naturaleza y severidad verdaderas del acontecimiento adverso. El investigador evaluó la relación causal del AE con la medicación bajo estudio sobre la base de toda la información disponible.

Acontecimientos Adversos Serios y/o Inesperados

30 **[0539]** Si se encontraron evidencias de acontecimientos farmacológicos adversos serios, el investigador responsable tuvo que proporcionar una terapia apropiada de apoyo y/o definitiva. Se emplearon medidas clínicas, de laboratorio y diagnósticas, según fue necesario, en un intento de dilucidar la etiología del acontecimiento adverso. A los sujetos se les realizó un seguimiento estrecho por parte del personal del estudio hasta que se pudiera justificar la completa recuperación del SAE mediante datos obtenidos a través de exámenes de laboratorio. Se tomaron medidas apropiadas para remediarlo y se registró la respuesta.

35 **[0540]** Un acontecimiento adverso serio (SAE) fue cualquier suceso médico desfavorable que, con cualquier dosis:

- Dio como resultado la muerte;
- Constituyó una amenaza para la vida;
- 40 • Requirió hospitalización del paciente o una prolongación de hospitalización; dio como resultado una discapacidad/incapacidad persistente o significativa;

[0541] De acuerdo con la definición descrita en el protocolo del estudio, un acontecimiento adverso inesperado fue un acontecimiento adverso cuya naturaleza o severidad no fue consistente con la información del producto aplicable (es decir, el Folleto del Investigador para un producto pre-aprobado o el prospecto/resumen del envase para características del producto para un producto aprobado).

5. Resultados de Eficacia/Farmacodinámicos

Resultados de Eficacia Principales

[0542] Los puntos finales principales de este estudio fueron:

- Potenciales evocados relacionados con el dolor (BEG)
- Estimaciones de intensidad de dolor fásico
- 5 • Estimaciones de intensidad de dolor tónico

Potenciales evocados relacionados con el dolor

[0543] Se pudo demostrar un efecto global estadísticamente significativo de los tratamientos activos para los siguientes parámetros:

- Se redujo la amplitud P1 después de una estimulación con CO₂ al 70% en la posición de registro - Cz:
 - 10 - todos los tratamientos activos redujeron la amplitud de forma significativa en comparación con el placebo
 - no se pudo observar ningún efecto significativo de la naloxona
- La latencia P1 se incrementó después de una estimulación con CO₂ al 70% en las posiciones de registro
 - C3:
 - 15 - todos los tratamientos activos aumentaron la latencia en comparación con placebo después de la administración de Oxynal (oxicodona/naloxona) 20/5,20/45, y oxicodona sola, el aumento fue significativo en comparación con placebo
 - no se pudo observar un efecto significativo de la naloxona
 - C4:
 - 20 - todos los tratamientos activos aumentaron la latencia de forma significativa en comparación con placebo
 - no se pudo observar un efecto significativo de la naloxona
 - Fz:
 - 25 - todos los tratamientos activos aumentaron la latencia en comparación con placebo
 - después de la administración de Oxynal 20/5, 20/45, y oxicodona sola, el aumento fue significativo en comparación con placebo
 - 30 - no se pudo observar un efecto significativo de la naloxona
 - Pz:
 - todos los tratamientos activos aumentaron la latencia en comparación con placebo
 - después de la administración de Oxynal 20/5 y oxicodona sola, el aumento fue significativo en comparación con placebo
 - 35 - no se pudo observar un efecto de la naloxona
 - después de la administración de Oxynal 20/15, el aumento fue significativamente inferior en comparación con oxicodona sola
- La latencia P2 aumentó después de una estimulación con CO₂ al 70 % en las posiciones de registro

- Cz:
 - todos los tratamientos activos aumentaron la latencia en comparación con placebo
 - después de la administración de Oxynal 20/5, 20/15, y oxicodona sola, el aumento fue significativo en comparación con placebo
- 5
 - no se pudo observar un efecto significativo de la naloxona
- Pz:
 - todos los tratamientos activos aumentaron la latencia en comparación con placebo
 - después de la administración de Oxynal 20/5, 20/15, y oxicodona sola, el aumento fue significativo en comparación con placebo
- 10
 - no se pudo observar un efecto significativo de la naloxona
- La amplitud P1 N1 se redujo después de una estimulación con CO2 al 60 % en las posiciones de registro
 - C4:
 - todos los tratamientos activos redujeron la amplitud en comparación con placebo
 - después de la administración de oxicodona sola, la reducción fue significativa en comparación con placebo
 - 15
 - se pudo observar un efecto de la naloxona dependiente de la dosis
 - después de la administración de Oxynal 20/15 y Oxynal 20/45 la reducción fue significativamente inferior que para oxicodona sola
- La latencia P1 aumentó después de una estimulación con CO2 al 60 % en las posiciones de registro
 - C3:
 - 20
 - todos los tratamientos activos aumentaron la latencia de forma significativa en comparación con placebo
 - se pudo observar un efecto de la naloxona dependiente de la dosis después de la administración de Oxynal 20/45, el aumento fue significativamente inferior en comparación con oxicodona sola
 - C4:
 - todos los tratamientos activos aumentaron la latencia en comparación con placebo
 - 25
 - después de la administración de Oxynal 20/5 y oxicodona sola, el aumento fue significativo en comparación con placebo
 - se pudo observar un efecto de la naloxona dependiente de la dosis
 - después de la administración de Oxynal 20/15 y 20/45, el aumento fue significativamente inferior en comparación con oxicodona sola
- 30
 - Fz:
 - todos los tratamientos activos aumentaron la latencia de forma significativa en comparación con placebo
 - se pudo observar un efecto de la naloxona
 - después de la administración de Oxynal 20/15 y 20/45, el aumento fue significativamente inferior en comparación con oxicodona sola
- 35
 - Pz:
 - todos los tratamientos activos aumentaron la latencia en comparación con placebo
 - después de la administración de Oxynal 20/5 y oxicodona sola, el aumento fue significativo en comparación con placebo
 - se pudo observar un efecto de la naloxona

- después de la administración de Oxynal 20/15, el aumento fue significativamente inferior en comparación con oxicodona sola

- Cz:

- todos los tratamientos activos aumentaron la latencia de forma significativa en comparación con placebo

5 - se pudo observar un efecto de la naloxona dependiente de la dosis

- después de la administración de Oxynal 20/15 y 20/45, el aumento fue significativamente inferior en comparación con oxicodona sola

• La latencia P2 aumentó después de una estimulación con CO₂ al 60 % en las posiciones de registro - Fz

- todos los tratamientos activos aumentaron la latencia en comparación con placebo

10 - después de la administración de Oxynal 20/5 y Oxynal 20/15, el aumento fue significativo en comparación con placebo

- no se pudo observar un efecto naloxona significativo

15 **[0544]** La Figura 41 presenta cambios totales, con respecto a la línea basal, estadísticamente significativos, en potenciales evocados relacionados con el dolor después de una estimulación con CO₂ al 60 y 70% para la población de seguridad.

[0545] La Figura 42 muestra Potenciales Evocados relacionados con el dolor y Cambios Medios con respecto a la Línea Basal en la Latencia P1 en la Posición de Registro Cz después de una estimulación con CO₂ al 60% para la población con análisis completo.

Estimaciones de Intensidad del Dolor Fásico

20 **[0546]** Se observó una disminución en las estimaciones de la intensidad de estímulos del dolor fásico con CO₂ al 70% después de la administración de tratamientos activos. Una dosis de 45mg de naloxona pareció antagonizar parcialmente el efecto de la oxicodona. Sin embargo, en comparación con el placebo, estos efectos simplemente no llegaron a tener una importancia a nivel estadístico.

25 **[0547]** La tabla 29 presenta estimaciones de la intensidad de estímulos del dolor fásico con CO₂ al 70%, y el cambio total con respecto a la línea basal por grupo de tratamiento.

Tabla 29: Estimaciones de la Intensidad de Estímulos del Dolor Fásico con CO₂ al 70% en Unidades de Estimación, Cambio Total con respecto a la línea basal: Población de Seguridad

Tratamiento	Tratamiento global	Oxy PR	Oxynal 20/5	Oxynal 20/15	Oxynal 20/45	Placebo
30 Media	-	-21,6	-36,1	-29,1	-8,1	21
SD	-	72,3	68,99	54,72	55,26	55,60
Valor p	0,0735	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	-
Placebo						
Valor p Oxy	-	-	n.d.	n.d.	n.d.	-
35 PR						

n.d. = no determinado debido a efecto de tratamiento global no significativo

Estimaciones de la Intensidad del Dolor Tónico

40 **[0548]** Todos los tratamientos que contenían oxicodona presentaron una reducción en las estimaciones de la intensidad del dolor tónico (2ª mitad del periodo de estimulación). Los resultados de la totalidad de los 4 tratamientos activos presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la línea basal. No fue posible distinguir entre los efectos de las diferentes dosis de naloxona.

[0549] La tabla 30 presenta estimaciones de la intensidad de dolor tónico, cambio total con respecto a la línea basal medido en la segunda mitad del periodo de estimulación por grupo de tratamiento.

Tabla 30. Estimaciones de la Intensidad del Dolor Tónico en Unidades de Estimación, Cambio Total con respecto a la línea basal Medido en la 2ª Mitad del Periodo de Estimulación: Población de Seguridad.

	Tratamiento	Tratamiento Global	Oxy PR	Oxynal 20/5	Oxynal 20/15	Oxynal 10/45	Placebo
5	Media	-	-41,1	-57,6	-58,0	-57,0	4,9
	SD	-	52,04	62,47	60,38	56,87	47,23
	Valor p	0,0005	0,0055	0,0002	0,0001	0,0005	-
	Placebo						
	Valor p Oxy	-	-	0,2822	0,2307	0,4017	-
10	PR						

[0550] En la Figura 43 se presenta gráficamente el cambio con respecto a la línea basal en las puntuaciones medias del dolor tónico (2ª mitad del periodo de tratamiento) en relación con el tiempo de tratamiento.

Resultados Farmacológicos Clínicos

15 **[0551]** Se realizaron análisis de parámetros farmacocinéticos utilizando datos de todos los sujetos en la población farmacocinética.

Resultados de Oxycodona

- AUCt

[0552] Los valores medios de AUCt para oxycodona fueron muy consistentes entre tratamientos, en un intervalo desde 213,6 ng.h./ml para el tratamiento de Oxynal 20/45 a 239,6 ng.h./ml para el tratamiento de Oxynal 20/5.

20 **[0553]** En términos de AUCt, cada uno de los tratamientos combinados de Oxynal, proporcionó una disponibilidad equivalente de oxycodona con el tratamiento de referencia, comprimidos de oxycodona PR de 20 mg. Todos los cálculos de biodisponibilidad relativa basados en la AUCt presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de bioequivalencia de 80 - 125%.

- t1/2Z

25 **[0554]** Los valores medios de t1/2Z obtenidos para oxycodona se situaron en un intervalo desde 7,1 h para Oxynal 20/15 a 9,0 h para Oxynal I 20/5.

- AUCINF

[0555] Los valores medios de AUCINF para oxycodona fueron diferentes entre los tratamientos, en un intervalo desde 221,1 ng.h.ml-1 para Oxynal 20/45 a 291,1 ng.h.mr1 para Oxynal 20/5.

30 **[0556]** En términos de AUCINF, el tratamiento combinado de Oxynal 20/5 proporcionó una disponibilidad equivalente de oxycodona con el tratamiento de referencia, comprimidos de oxycodona PR de 20 mg. Los tratamientos combinados de Oxynal 20/15 y OXN 20/45 proporcionaron una disponibilidad ligeramente reducida de oxycodona en comparación con el comprimido de oxycodona PR de 20 mg, y presentaron intervalos de confianza del 90% asociados que se situaban fuera de los límites inferiores de aceptabilidad para la bioequivalencia.

35 - Cmax

[0557] Los valores medios de Cmax para oxycodona fueron consistentes entre tratamientos, en un intervalo desde 19,7 ng./ml para el tratamiento combinado de Oxynal 20/45 a 23,9 ng./ml para el tratamiento de Oxynal 20/5.

40 **[0558]** Cada uno de los tratamientos combinados de Oxynal, proporcionó una Cmax equivalente de oxycodona con el tratamiento de referencia, comprimido de oxycodona PR de 20 mg. Todos los cálculos de la relación de Cmax presentaron intervalos de confianza del 90% que se situaban dentro de los límites de aceptabilidad de 80 - 125% para la bioequivalencia.

- tmax

[0559] Los valores de mediana de tmax fueron aparentemente consistentes entre todos los tratamientos y se situaron en un intervalo desde 2,4 h para comprimidos de Oxynal 20/15 y oxycodona PR, a 3,1 h para Oxynal 20/5 y Oxynal 20/45.

[0560] Las Tablas 31 y 32 muestran resúmenes de los parámetros farmacocinéticos de oxicodona.

Tabla.31 Resumen de Parámetros Farmacocinéticos para Oxicodona por Tratamiento: Población con análisis completo en relación con la farmacocinética

	Parámetro	Oxynal	Oxynal	Oxynal	Oxicodona
5	Farmacocinético	20/5	20/15	20/45	PR
	AUCINF (ng.h/m)				
	N	11	12	13	13
	Media aritmética	291,1 (93,08)	249,2 (33,55)	221,1 (36,36)	264,3 (58,13)
	Media geométrica	280,2	243,9	218,2	258,4
10	AUCt (ng.h/ml)				
	N	16	18	17	19
	Media aritmética	239,6 (79,29)	223,7	213,6 (40,55)	223,0 (48,26)
	Media geométrica	229,1	217,1	209,8	218,1
	Cmax (ng/ml)				
15	N	16	18	17	19
	Media aritmética	23,9 (9,94)	21,3 (4,52)	19,7 (3,37)	21,4 (3,60)
	Media geométrica	22,6	20,9	19,4	21,2
	tmax (h)				
	N	16	18	17	19
20	Media aritmética	2,30 (0,966)	2,44 (1,149)	3,06 (1,919)	2,84 (1,740)
	(SD)				
	Mediana	3,0	2,0	3,0	2,0
	(Min, Max)	(1,00, 4,00)	(1,00, 5,00)	(1,00, 8,00)	(1,00, 6,00)
	t1/2Z				
25	N	13	13	15	15
	Media aritmética	8,99 (3,434)	7,12 (1,580)	7,84 (2,449)	8,66 (3,440)
	(SD)				
	(Min; Max)	(5,57; 17,31)	(3,90; 10,25)	(4,69; 13,75)	(4,75; 17,32)

Tabla 32. Resumen, para la Oxycodona, de Relaciones para AUCt, AUCINF, Cmax y diferencias para tmax y t1/2Z: Población con análisis completo en relación con la farmacocinética

Parámetro	Oxynal 20/5	Oxynal 20/15	Oxynal 20/45
Farmacocinético	Oxycodona PR	Oxycodona PR	Oxycodona PR
5 AUCINF (ng.h/m)			
Relación (%)	100,6	85,0	83,1
CI del 90%	89,2, 113,5	75,1, 96,3	73,4, 94,2
AUCt (ng.h/ml)			
Relación (%)	104,9	99,1	98,3
10 CI del 90%	94,0, 117,0	89,3, 109,9	88,3, 109,3
Cmax (ng/ml)			
Relación (%)	106,3	95,5	94,9
CI del 90%	95,0, 119,0	86,8, 107,4	85,0, 106,0
tmax (h)			
15 Diferencia (%)	-0,08	-0,37	0,30
CI del 90%	-0,88, 0,72	-1,13, 0,39	-0,49, 1,09
t1/2Z			
Diferencia (%)	0,02	-2,49	-1,28
CI del 90%	-1,85, 1,90	-4,43, -0,55	-3,20, 0,64

20 6. Conclusiones

Resultados Principales de Eficacia

25 **[0561]** En este estudio, se utilizó un modelo de dolor como sistema de evaluación del mismo. Este modelo permitió una medición cuantitativa de potenciales evocados relacionados con el dolor (EEG) y clasificaciones de dolor. La administración de los tratamientos activos en este estudio dio como resultado reducciones significativas de amplitudes P1 y P1N1 y prolongaciones significativas de latencias P1 y P2 de potenciales evocados relacionados con el dolor (EEG) en respuesta a una estimulación dolorosa de la mucosa nasal. Esto puede considerarse claramente como un indicador de efectos analgésicos opioides y se ha demostrado en varios estudios de analgésicos no opioides y opioides con este modelo de dolor experimental.

30 **[0562]** En este estudio, se pudo observar una disminución significativa de las amplitudes de potenciales evocados relacionados con el dolor (P1, P1N1) inducidas por oxycodona, en los sitios de registro centrales C4 y Cz. Se han obtenido resultados similares en investigaciones previas de opioides con actividad agonista en receptores μ . El aumento de latencias de potenciales evocados relacionados con el dolor inducidas por oxycodona se pudo observar en todos los sitios de registro y fue más pronunciado en la latencia P1, lo cual indica efectos analgésicos típicamente observados en opioides.

35 **[0563]** La magnitud de la reducción de amplitud después de una estimulación con CO₂ al 60% fue de un 35,3% en la amplitud P1 N1 en C4 después de 20 mg de oxycodona, un 24,5% después de una combinación con 5 mg de naloxona, un 23,7% después de una combinación con 15 mg de naloxona, y un 12,8% después de una combinación con 45 mg de naloxona en comparación con la línea basal. En comparación con otras investigaciones con el mismo modelo, la magnitud de los efectos analgésicos de la oxycodona es similar a otros analgésicos.

40 **[0564]** En este estudio, la naloxona no produjo una inversión significativa de los efectos de la oxycodona en la amplitud P1 (Cz) después de la administración de un fuerte estímulo de CO₂ al 70%. Después de la administración de un estímulo débil de CO₂ al 60%, la naloxona produjo una inversión significativa, dependiente de la dosis, de los efectos de la oxycodona en la amplitud P1N1 (Cz). Un efecto de la naloxona, dependiente de la dosis, sobre las latencias fue muy evidente sobre la latencia P1 (C4) después de una estimulación con CO₂ al 60% indicando una reducción de los efectos

de la oxycodona. No se pudo observar una indicación clara de una inversión, inducida por naloxona, del efecto de la oxycodona en la latencia P1 después de una estimulación con CO₂ al 70% y en la latencia P2.

5 **[0565]** En este estudio, se indicó que los efectos, de la naloxona, antagonizantes opioides, dependientes de la dosis (inversión de la reducción en amplitudes y prolongación de latencias) resultaron más pronunciados en respuesta a estímulos más débiles (CO₂ al 60%) que en respuesta a estímulos más fuertes (CO₂ al 70%).

10 **[0566]** En conclusión, teniendo en cuenta los resultados de los potenciales evocados relacionados con el dolor en todas las posiciones de registro, medidos en voluntarios sanos, existe una indicación de una influencia de la naloxona, dependiente de la dosis, sobre la amplitud típica y los cambios de latencia, provocados por la oxycodona como opioide. Los datos de este modelo de dolor parecen indicar que, sobre la base de 20 mg de oxycodona PR, una dosis de naloxona PR que no influya significativamente en el efecto analgésico (EEG) de la oxycodona sería inferior a 15 mg.

[0567] Se observó una disminución de las estimaciones de la intensidad de estímulos de dolor fásico con CO₂ al 70% después de la administración de tratamientos activos. Una dosis de 45mg de naloxona pareció antagonizar parcialmente el efecto de la oxycodona. Sin embargo, en comparación con placebo, estos efectos simplemente no llegaron a tener una importancia a nivel estadístico.

15 **[0568]** Las estimaciones de la intensidad del dolor tónico disminuyeron significativamente después de la administración de tratamientos activos en comparación con placebo. Sin embargo, no hubo evidencias de antagonismo del efecto de la naloxona. El sesgo de respuesta podría haber jugado un papel importante en esta situación. En cuanto los sujetos experimentaron cualquier efecto opioide, parecieron agrupar las estimaciones al mismo nivel.

Resultados Farmacocinéticos

20 **[0569]** Se anticipó que una baja biodisponibilidad oral evitaría la evaluación farmacocinética completa de la naloxona. Esto se confirmó ya que bajas concentraciones de naloxona significaron que no fue posible estimar valores de AUCt para la mayoría de los sujetos que recibieron Oxynal 20/5, o valores de AUCINF para ninguna de las magnitudes de dosis. La naloxona-3-glucurónido estaba presente en el plasma en concentraciones mucho más altas. En cuanto a otros estudios farmacocinéticos sobre la OXN, las conclusiones para el componente de naloxona de los tratamientos de combinación abierta se basaron en parámetros de la naloxona-3glucurónido.

30 **[0570]** Había disponibles cantidades similares de oxycodona para cada uno de los tratamientos. Los valores de AUCt no se vieron afectados por las dosis crecientes de naloxona. Los valores de AUCINF disminuyeron ligeramente con las dosis crecientes de naloxona; las evaluaciones de biodisponibilidad mostraron que Oxynal 20/5 proporcionó una disponibilidad equivalente de oxycodona con oxycodona PR, mientras que el Oxynal tanto 20/15 como 20/45 presentó evaluaciones de biodisponibilidad con intervalos de confianza del 90% por debajo del límite inferior de aceptabilidad para la bioequivalencia. Las dosis crecientes de naloxona no tuvieron ningún efecto sobre los valores medios de C_{max} ajustados en cuanto a dosis para la oxycodona.

7. Resumen

Conclusiones sobre los Resultados Principales de la Eficacia

35 **[0571]**

40 • El efecto analgésico de oxycodona PR con diferentes dosificaciones del antagonista opioide naloxona PR se pudo demostrar en un modelo de dolor experimental basado en potenciales evocados después de una estimulación de la mucosa nasal con CO₂. Las disminuciones de amplitudes se situaron en el intervalo de otros opioides que se han estudiado con este modelo anteriormente. Los efectos antagonizantes opioides, de la naloxona, dependientes de la dosis (inversión de la reducción en amplitudes e inversión de prolongación en latencias de potenciales evocados relacionados con el dolor) fueron más pronunciados en respuesta a estímulos débiles (CO₂ al 60%) que en respuesta a estímulos mas fuertes de CO₂ al 70%.

45 • Se observó una disminución en las estimaciones de la intensidad de estímulos de dolor fásico con CO₂ al 70% después de la administración de tratamientos activos. Una dosis de 45 mg de naloxona pareció antagonizar parcialmente el efecto de la oxycodona. En comparación con placebo, estos efectos no llegaron a tener importancia en términos estadísticos. Por otra parte, esto solo se aplicó si había presentes bajas cantidades de oxycodona. Esto no debería observarse en una relación de 2:1 de oxycodona con respecto a naloxona.

• Las estimaciones de la intensidad de dolor tónico disminuyeron significativamente después de la administración de tratamientos activos en comparación con placebo. No hubo evidencias de antagonismo del efecto de la naloxona.

*Conclusión farmacocinética***[0572]**

- La disponibilidad de oxycodona fue similar desde cada uno de los tratamientos activos, lo cual sugiere que la co-administración de comprimidos de naloxona PR no afectó a la farmacocinética de la oxycodona.

Ejemplo 5: (Ejemplo de referencia) Abstinencia Desencadenada5 1. Objetivo

[0573] El objetivo global de este estudio fue determinar si la oxycodona intravenosa co-administrada con naloxona en una relación 2: 1 desencadenaría signos de abstinencia de opioides en ratas físicamente dependientes de oxycodona y, por consiguiente, confirmar la combinación OXN como un producto disuasorio del abuso parenteral.

2. Animales de Prueba

10 **[0574]** Se obtuvieron ratas macho Sprague Dawley de Harlan Sprague Dawley (Indianapolis, Indiana) y las mismas se aclimataron durante una semana. Antes de la aleatorización, los animales fueron pesados y examinados detalladamente en relación con signos de trastorno físico. Aquellos animales que se determinaron aceptables fueron asignados aleatoriamente a grupos utilizando un generador de números aleatorios (Universidad de Dublín, Trinity College). El intervalo aceptable de pesos corporales fue: $\pm 10\%$ de la media. Se registraron los pesos de los animales. El destino de
15 animales no seleccionados para el estudio se documentó en los registros de datos del estudio. Las ratas se identificaron utilizando números identificadores de oreja, comenzando en 1, 2, 3... para este protocolo. El cuaderno identificó estas ratas como Número de Animal VCU (VAN) 1,2,3.

3. Diseño del Estudio, Tratamiento de Prueba, Dosis y Modo de Administración

20 **[0575]** Se hizo que ratas Sprague Dawley (8/grupo) se volvieran físicamente dependientes de la oxycodona mediante bombas osmóticas implantadas quirúrgicamente que infundieron oxycodona subcutáneamente a 1,5 mg/kg/h durante 7 días. Debido a que la tolerancia a los analgésicos se desarrolla simultáneamente durante el desarrollo de la dependencia física, el valor de la ED₈₀ analgésica de oxycodona en ratas tolerantes (4,8 mg/kg) proporcionó una dosis de oxycodona cuantificable sobre la cual basar la relación 2:1 de oxycodona/naloxona. Un grupo aparte de ratas se dosificó intravenosamente con vehículo:naloxona y se comparó con el grupo al que se había administrado OXN. Se
25 midieron los niveles plasmáticos de oxycodona y naloxona en animales dependientes, durante todo el periodo de observación de 60 min.

Preparación de la Dosis y Verificación

[0576] Se disolvió clorhidrato de oxycodona en solución salina isotónica. Se tomó una muestra de 2 - 5 mL de cada solución de dosificación dentro de los 60 min postdosificación.

30 **[0577]** Curso Temporal de los Efectos Antinociceptivos de la Oxycodona Intravenosa en Ratas Noveles a Opioides

[0578] Se obtuvieron latencias basales de retracción de la cola en grupos de 8 ratas macho Sprague-Dawley utilizando la prueba de retracción de la cola en agua tibia a 51°C mediante inmersión de la cola hasta el punto de 7 cm y midiendo la latencia en segundos antes de que la rata retrajera su cola del agua. A dos grupos se les administró entonces o bien solución salina isotónica o bien oxycodona i.v. y los mismos se sometieron a prueba repetidamente a los 2,5, 5, 10, 15,
35 20, 30, 40, 50 y 60 minutos postdosis. Se utilizó una latencia de corte de 15 segundos para prevenir el desarrollo de cualquier daño tisular. Se registraron las latencias de retracción de la cola y los datos se convirtieron en el porcentaje de efectos posibles máximos (%MPE).

Respuesta a Dosis de Oxycodona Intravenosa en Animales Noveles

40 **[0579]** Se construyeron curvas de dosis-respuesta para determinar el valor de ED₈₀ de la oxycodona administrada intravenosamente. Se obtuvieron latencias de retracción de la cola basales en grupos de 8 ratas macho Sprague-Dawley en la prueba de retracción de la cola en agua tibia a 51°C. A grupos individuales de ratas se les administraron dosis incrementales de oxycodona (es decir, 0,15, 0,25, 0,35, 0,45 y 0,6 mg/kg) y los mismos se sometieron a prueba 10 minutos después en el tiempo de pico de antinocicepción de la oxycodona. Se registraron latencias de retracción de la cola, y los datos fueron convertidos al porcentaje de efecto posible máximo (%MPE). Se analizó la curva de dosis
45 respuesta utilizando un análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados seguido por el cálculo del valor de ED₈₀ (es decir, la dosis de oxycodona para producir el 80% de MPE en la prueba de retracción de la cola en agua tibia). Estos valores se calculan utilizando análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados seguido por un cálculo de límites del 95% de confianza.

Procedimientos Quirúrgicos

[0580] Los animales se aleatorizaron y aclimataron durante una semana tal como se describe en la Sección 3.1. Las bombas de control del vehículo contenían solución salina isotónica filtrada estéril. Minibombas osmóticas Alzet 2ML 1 se cargaron con solución de oxicodona tal como se describe en "Alzet Osmotic Minipumps: Technical Information Manual" de DURECT Corp., Cupertino, CA. Las bombas cargadas se cebaron colocándolas en solución salina isotónica estéril a 37 °G durante 3 h antes de implantarlas en las ratas. Las ratas fueron brevemente anestesiadas con isoflurano USP (Henry Schein, Inc. Melville, NY, U.S.A.) para la implantación de minibombas osmóticas 2ML 1 que bombean a una velocidad de 10 mL/h. Después de la inducción de anestesia (indicada por la ausencia del reflejo de enderezamiento y la respuesta a pellizco en el pie). Se utilizaron tijeras estériles para hacer una incisión de 1,5 cm que se ensanchó bajo la piel con pinzas hemostáticas en una dirección caudal para abrir el espacio subcutáneo para la bomba. A continuación, se insertó una bomba 2ML 1 estéril bajo la piel y la misma se movió al dorso. Las ratas se devolvieron a sus jaulas de origen y se monitorizaron hasta la recuperación completa de la anestesia. La administración mediante la bomba comenzó a las 4 h (DU REGT Corp.) dejando a las ratas 1 h para recuperarse de la anestesia. De este modo, el tiempo cero comenzó 1 h después de la implantación de las bombas. Las ratas se monitorizaron de forma diaria en relación con signos de sufrimiento, toxicidad farmacológica, o problemas con el sitio quirúrgico.

Ensayo de Implantación (Infusión de Oxicodona)

[0581] Se efectuó un ensayo de implantación en donde a las ratas se les infundió oxicodona a una velocidad de 1,25, 1,5, 1,75 y 2,0 mg/kg/h durante 7 días. Las ratas se provocaron entonces con una dosis de oxicodona de la cual se predijo que produciría un efecto analgésico MPE de un 50% que era 10 veces más alto que el valor de ED₅₀ de la oxicodona en las ratas a las que se había implantado la bomba del vehículo (por ejemplo, valor de ED₅₀ de la bomba de vehículo = 0,32 mg/kg, en consecuencia 10 veces = 3,2 mg/kg). Si la dosis de provocación produjo un valor de %MPE por encima del 50%, entonces el nivel pronosticado de tolerancia fue inferior a 10 veces. Si el valor fue inferior al 50%, entonces el nivel pronosticado de tolerancia fue mayor que 10 veces. La dosis de infusión que dio como resultado aproximadamente un MPE del 50% con la provocación se seleccionó como el modelo de tolerancia de 10 veces. Sobre la base de nuestros estudios, 1,5 mg/kg/h produjeron un MPE de casi un 50% cuando las ratas se provocaron con 3,2 mg/kg de oxicodona, lo cual es 10 veces más que el valor de ED₅₀ del grupo de la bomba de vehículo.

Desarrollo de Tolerancia a Oxicodona

[0582] A varios grupos de ratas se les implantaron bombas 2ML 1 que infundieron oxicodona a 1,5 mg/kg/h durante 7 días. Después de esto, los grupos individuales (8/grupo) se provocaron con dosis crecientes de oxicodona para la construcción de una curva de dosis-respuesta para el cálculo del valor de ED₈₀. Se realizaron determinaciones de las relaciones de potencia entre los grupos de la bomba de oxicodona y la bomba de vehículo. El valor de ED₈₀ calculado se utilizó para calcular la relación 2:1 de oxicodona:naloxona para desencadenar abstinencia en ratas dependientes de oxicodona según se ha descrito anteriormente.

Desencadenamiento de Abstinencia en Ratas Dependientes de Oxicodona

[0583] El objetivo de este experimento fue determinar el grado de abstinencia desencadenada por naloxona resultante de la administración intravenosa de oxicodona:naloxona en una relación 2:1. En este modelo, la dosis de ED₈₀ analgésica obtenida de las ratas tolerantes a oxicodona, según se determinó anteriormente, sirvió como dosis de prueba, mientras que la naloxona se someterá a prueba con la mitad de la dosis de ED₈₀ de oxicodona para mantener la relación 2:1. A las ratas se les implantaron minibombas osmóticas Alzet 2ML 1 que infundían o bien un vehículo salino o bien oxicodona a 1,5 mg/kg/h durante 7 días según se ha descrito anteriormente. Después de 7 días, a las ratas se les inyectó intravenosamente oxicodona:naloxona en una relación 2:1 ó vehículo-naloxona y se colocaron inmediatamente en las cámaras de observación para evaluar signos de abstinencia desencadenados por naloxona. El diseño paramétrico completo para ratas a las que se implantaron bombas de oxicodona, requirió someter a prueba ratas con vehículo:vehículo y oxicodona:vehículo. Además, el diseño paramétrico requirió someter a prueba ratas que llevaban la bomba de vehículo, con oxicodona:naloxona 2:1, vehículo:naloxona, oxicodona:vehículo y vehículo:vehículo. (véase la tabla 33).

Tabla 33: Diseño de Estudio Paramétrico

Grupo	N	Número de animales	Bomba Alzet 2ML1	Dosis de provocación (mg/kg, i.v.)	Tiempo (min)
5	1	8	Vehículo	Veh:Veh	Curso temporal (1 a 60 min)
	2	8	Vehículo	Veh:Naloxona	"
	3	8	Vehículo	ED ₈₀ Oxy:Veh	96
	4	8	Vehículo	ED ₈₀ Oxy:½ Naloxona	"
	5	8	Oxy (1,5 mg/kg/h)	Veh:Veh	Curso temporal (1 a 60 min)
10	6	8	Oxy (1,5 mg/kg/h)	Veh:Naloxona	"
	7	8	Oxy (1,5 mg/kg/h)	ED ₈₀ Oxy:Veh	"
	8	8	Oxy (1,5 mg/kg/h)	ED ₈₀ Oxy:½ Naloxona	"

[0584] Se evaluaron signos de dependencia física en ratas a las que se administraron intravenosamente los fármacos, y las mismas se devolvieron inmediatamente a sus jaulas de origen durante un periodo de observación de 60 min. Las ratas se evaluaron en relación con los signos de abstinencia desencadenada por naloxona utilizando la escala de Gellert-Holtzman como se describe en la Tabla 37 más abajo. La tabla se divide en Signos Graduados y Signos Comprobados, y se les asigna un factor ponderado. Las ratas se evaluaron en relación con estos signos durante el periodo de observación de 60 min, se recopilaron las puntuaciones, y a cada rata se le asignó una Puntuación Global combinada. Los datos se analizaron combinando los signos graduados de intentos de escape y sacudidas del tipo perro mojado (*wet-dog shakes*) en una única puntuación de Signos Graduados durante cada intervalo de 15 min durante 60 min. Los Signos comprobados se analizaron durante cada intervalo de 15 min durante 60 min.

Tabla 34. Escala de Gellert-Holtzmann de Signos de Abstinencia Desencadenada y Factores de Ponderación

	Signo	Factor de Ponderación
Signos Graduados		
25	Pérdida de peso en 2,5 h (cada 1,0 % por encima de la pérdida de peso por ratas de control)	1
	Número de intentos de escape	
	2-4	1
30	5-9	2
	10 o más	3
	Número de constricciones abdominales (cada una)	2
35	Número de sacudidas de tipo perro mojado	
	1-2	2
	3 o más	4
Signos comprobados		
	Diarrea	2
	Fasciculaciones faciales o castañeteo de dientes	2

	Movimientos de deglución	2
	Salivación profusa	7
	Cromodacriorrea	5
	Ptosis	2
5	Postura anómala	3
	Erección o eyaculación	3
	Irritabilidad	3

Curso Temporal y Respuesta a la Dosis

10 **[0585]** Las latencias de retracción de la cola se registraron durante el curso temporal de oxycodona intravenosa administrada a animales noveles. Los datos se convirtieron en el porcentaje de efecto posible máximo %MPE que se calcula como: $\%MPE = [(Prueba-Línea\ basal)/(15-Línea\ basal)] \times 100$. Los datos del1 curso temporal se analizaron utilizando mediciones repetidas ANOVA de dos factores seguidas por un análisis *post hoc* utilizando la prueba de Turkey (Sigma Stat Statistical Software, SPSS, Inc.). Los datos se analizaron para determinar qué instantes de tiempo de la oxycodona resultaron significativamente diferentes con respecto a la línea basal (es decir, antes de la respuesta al fármaco), y significativamente diferentes con respecto al control de solución salina respectivo en cada instante de tiempo respectivo. Las curvas de respuesta a la dosis se analizaron utilizando análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados. El cálculo del valor de ED₈₀ con un límite de confianza del 95% se completó utilizando el software PharmTools V1.1.27 utilizado para introducir los datos.

Puntuaciones de Clasificación Global:

20 **[0586]** Las ratas se evaluaron en intervalos de 15 min en relación con los signos tanto graduados como comprobados durante un total de 60 min. Los signos graduados de intentos de escape y sacudidas de tipo perro mojado se contaron, mientras que los signos comprobados tales como diarrea, salivación profusa, cromodaciorrea, etc. se indicaron o bien como ausentes o bien como presentes durante el periodo de 15 min. A los signos tanto graduados como comprobados se les asignó una puntuación numérica basándose en estudios de Gellert y Holtzman (1978), y el valor total para cada animal se sumó para proporcionar una clasificación global. Estos datos se analizaron con un ANOVA de dos factores seguido por un análisis *post hoc* utilizando la prueba de Turkey (Sigma Stat Statistical Software, SPSS, Inc.) para determinar si las ratas de las bombas de oxycodona a las que se administraron de forma aguda vehículo:naloxona y oxycodona:naloxona proporcionaron Puntuaciones de Clasificación Global significativas en comparación con ratas con bombas de vehículo a las que se administró el mismo tratamiento. Adicionalmente, el análisis determinó si las Puntuaciones de Clasificación Global en las ratas con bombas de oxycodona fueron significativamente diferentes entre los grupos a los que se administraron vehículo:naloxona y oxycodona:naloxona.

Signos de Abstinencia Graduados

35 **[0587]** Se contaron los signos graduados de intentos de escape y sacudidas de tipo perro mojado y se llevó a cabo un análisis estadístico final sobre estos datos utilizando un ANOVA de dos factores seguido por un análisis *post hoc* utilizando la prueba de Turkey para determinar si las ratas con bombas de oxycodona a las que se administraron de forma aguda vehículo:naloxona y oxycodona:naloxona provocaron Signos de Abstinencia Graduados significativos en comparación con ratas con bombas de vehículo a las que se administró el mismo tratamiento. Además, el análisis determinó si los Signos de Abstinencia Graduados en las ratas con bombas de oxycodona fueron significativamente diferentes entre los grupos a los que se administraron vehículo:naloxona y oxycodona:naloxona.

Pérdida de Peso

40 **[0588]** Se obtuvo el peso antes de la administración del fármaco y 2,5 h después de su administración con el fin de calcular el porcentaje de pérdida de peso resultante del tratamiento farmacológico (es decir, $[Línea\ basal-2,5\ h\ después]/Línea\ basal] \times 100 = \% \text{ Pérdida de Peso}$). Los datos de % de Pérdida de Peso se analizaron utilizando un ANOVA de dos factores seguido por un análisis *post hoc* utilizando la prueba de Turkey para determinar si las ratas con bombas de oxycodona a las que se administraron de forma aguda vehículo:naloxona y oxycodona:naloxona provocaron disminuciones significativas en la pérdida de peso en comparación con ratas con bombas de vehículo a las que se administró el mismo tratamiento. Además, el análisis determinó si los valores del % de Pérdida de Peso en las ratas con bombas de oxycodona fueron significativamente diferentes entre los grupos a los que se había administrado vehículo:naloxona y oxycodona:naloxona.

Signos Comprobados

[0589] La incidencia de signos comprobados durante la abstinencia a opioides también se analizó estadísticamente dentro de cada intervalo de tiempo a 0-15, 15-30, 30-45 y 45-60 minutos. Los datos se analizaron dentro de cada intervalo de tiempo utilizando un análisis Chi Cuadrado de Pearson con tabla de contingencia (Sigma Stat Statistical Software, SPSS, Inc.) para evaluar el valor de X^2 . Los valores de X^2 que superaron el valor crítico para 7 de 14,1 se consideraron intervalos estadísticamente significativos para ese signo de conducta comprobado.

Farmacocinética

[0590] Para el análisis farmacocinético se utilizó un grupo aparte de ratas canuladas en la vena yugular (8/grupo). Ratas Sprague Dawley canuladas en la vena yugular (Taconic, Germantown, NY) se aleatorizaron en dos grupos y se aclimataron durante una semana tal como se describe en la Sección 3.1. De forma similar a la totalidad del resto de grupos de animales en el estudio principal, a los animales PK se les implantaron minibombas osmóticas 2ML1 tal como se describe en la Sección 3.5 y se les infundió oxycodona a la velocidad de 1,5 mg/kg/h durante 7 días. El día 7, un grupo recibió vehículo i.v., para determinar la concentración plasmática de oxycodona proporcionada por la minibomba osmótica 2ML 1. Al segundo grupo se le administró intravenosamente oxycodona:naloxona con la relación de 2: 1.

Extracción de sangre

[0591] Se extrajo, de cada rata en predosis y a los 5, 15, 30, 45, 60 y 75 minutos postdosis, aproximadamente 1 mL de sangre por medio de la cánula en la vena yugular.

Resumen de Procedimientos de Análisis de Muestras

[0592] Se obtuvieron y analizaron muestras de plasma para oxycodona y naloxona utilizando dos métodos de cromatografía líquida en tándem con espectroscopia de masas (LC-MS/MS). El primer método se utilizó para cuantificar oxycodona con una curva de concentración en un intervalo desde 0,500 a 50,0 ng/mL, utilizando un volumen de muestra de 0,100 mL. El segundo método se utilizó para cuantificar naloxona con una curva de concentración en un intervalo desde 0,050 a 25,0 ng/mL utilizando un volumen de plasma de 0,100 mL.

Análisis Farmacocinético

[0593] Se determinaron parámetros farmacocinéticos no compartimentales utilizando el WinNonlin Versión 4.1 (Pharsight Corporation) a partir de los datos de concentraciones plasmáticas individuales obtenidos después de la dosificación. Este programa analiza datos utilizando los métodos normalizados descritos por Gibaldi y Perrier (Referencia 7.2). Cualquier valor por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) del ensayo fue excluido de los análisis farmacocinéticos. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) se estimó mediante la regla trapezoidal lineal. Se realizaron cálculos de medias, la estadística descriptiva y análisis estadísticos utilizando el Microsoft Excel 2003; se consideró significación estadística cuando $p \leq 0,05$.

4. Resultados

4.1 Farmacología

Estudio del Curso Temporal de Antinocicepción por Oxycodona Intravenosa y Respuesta de Dosis en Animales Noveles

[0594] Como se puede observar en la Figura 44, la administración intravenosa de 0,3 mg/kg de base libre de oxycodona (0,35 mg/kg de sal HCl) a ratas macho Sprague-Dawley dio como resultado una antinocicepción significativa en la prueba de retracción de la cola en agua tibia a 51°C en comparación con ratas a las que se administró vehículo salino isotónico i.v.. Mediciones repetidas ANOVA de dos factores demostraron una interacción significativa del tratamiento farmacológico X medición repetida $F(1,9) = 16,12$, $P < 0,001$. El análisis *post hoc* utilizando la prueba de Turkey reveló que la antinocicepción se encontraba presente en el primer punto de prueba de 2,5 min, y significativamente por encima de latencias basales durante 40 min. Sin embargo, la antinocicepción se situó significativamente por encima del grupo del vehículo en el instante de tiempo de 50 min. Se determinó que el tiempo de pico de la antinocicepción era 10 min. Finalmente, no se observaron signos evidentes en las ratas tales como sedación, efectos sobre el control motor, respiración o toxicidad.

[0595] Se generó una curva de respuesta a dosis para determinar el valor de ED_{80} de oxycodona administrada intravenosamente. Como se observa en la Figura 45, a continuación se construyó una curva de respuesta a dosis de oxycodona administrando intravenosamente a grupos de ratas, dosis crecientes de oxycodona y someténdolas a prueba a los 10 min. Como se observa en la Figura 45, la oxycodona administrada i.v. dio como resultado una antinocicepción dependiente de la dosis en el ensayo de retracción de la cola a 51°C. La curva de respuesta a dosis se analizó utilizando un análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados. El cálculo del valor de ED_{80} con límites de confianza del 95% se completó utilizando el método contenido en el software PharmTools V1.1.27 utilizado para introducir los datos. El valor de ED_{80} de la base libre de oxycodona fue 0,41 mg/kg (95% CL 0,38 a 46).

Respuesta a Dosis en Animales Sometidos a Cirugía-Ensayo de Implantación

[0596] A las ratas se les implantaron quirúrgicamente bombas Alzet 2ML 1 que infundieron solución salina isotónica a una velocidad de 10 μ L/h durante 7 días. Estas ratas fueron designadas como ratas con bomba implantada con el fin de servir como ratas de control. La potencia de la oxycodona disminuyó ligeramente en comparación con ratas noveles después de 7 días de la implantación de la bomba Alzet. La ligera disminución de la potencia se observa típicamente en la mayoría de estudios de implantación de bombas Alzet debido a variables tales como los efectos de la cirugía, la infusión constante, e incluso la presencia física de la bomba sobre la respuesta de retracción de la cola. De este modo, se realizaron comparaciones estadísticas de tolerancia entre las ratas con bombas de oxycodona implantadas VS y las ratas con bombas de vehículo implantadas, ya que la influencia de la bomba implantada quirúrgicamente no se tuvo en cuenta como elemento potencial de confusión.

[0597] Se realizó un ensayo de implantación para estimar la dosis de infusión de oxycodona que provocaría un desplazamiento a la derecha de entre 8 y 10 veces en la curva de respuesta a dosis de oxycodona. Se observó que 1,5 mg/kg/h proporcionaban la dosis de infusión más cercana que se aproximaba a la línea de la cual se estimaba que provocaba un nivel de 10 veces de tolerancia antinociceptiva. Las dosis de infusión de 1,75 y 2,0 mg/kg/h habrían dado como resultado niveles mucho más altos de tolerancia, mientras que 1,25 habría dado como resultado niveles más bajos de tolerancia.

Respuesta a Dosis en animales tolerantes

[0598] Se seleccionó la dosis de infusión de oxycodona de 1,5 mg/kg/h puesto que se esperó que se produjera un nivel de 8 a 10 veces de tolerancia tras un periodo de infusión de 7 días. Como se puede observar en la Tabla 36 más abajo, una infusión de oxycodona de 7 días dio como resultado tolerancia, indicada por un desplazamiento significativo hacia la derecha de 8,5 veces en la curva de respuesta a dosis para oxycodona. A las ratas se les implantaron quirúrgicamente bombas 2ML 1 que infundieron solución salina u oxycodona a 1,5 mg/kg/h durante 7 días. A continuación las ratas se sometieron a prueba en la prueba de retracción de la cola en agua tibia a 51° C después de la administración intravenosa de oxycodona para la construcción de curvas de respuesta a dosis. Se observó que la ED₈₀ de la oxycodona era 4,82 mg/kg. Consecuentemente, la dosis correspondiente de naloxona se seleccionó de manera que fuera 2,4 mg/kg para mantener la relación de OXN de 2:1

[0599] Abstinencia Desencadenada por Naloxona en Ratas Dependientes de Oxycodona Utilizando la Relación de 2:1 de Oxycodona:Naloxona

[0600] Se realizaron experimentos para medir los signos de abstinencia a opioides (es decir, signos de abstinencia) después de la administración i.v. de oxycodona:naloxona en una relación 2:1 en ratas dependientes de oxycodona. La intención de este modelo era replicar el abuso potencial de oxycodona:naloxona por medio de la vía i.v., y demostrar que ratas físicamente dependientes presentarían una abstinencia significativa. Se hizo que las ratas Sprague Dawley se volvieran físicamente dependientes de oxycodona mediante bombas osmóticas 2ML1 quirúrgicamente implantadas que infundieron oxycodona a 1,5 mg/kg/h durante 7 días. El día de la prueba, a las ratas se les administraron intravenosamente la dosis de ED₈₀ antinociceptiva de oxycodona (4,8 mg/kg) y 2,4 mg/kg de naloxona en la relación 2:1, y las mismas se evaluaron en relación con signos de abstinencia durante 60 min. A otro grupo de 8 ratas se le administró "vehículo:naloxona", esto es 2,4 mg/kg de naloxona en solución salina isotónica. Este grupo sirvió para demostrar el alcance total de la dependencia física en caso de que la oxycodona en presencia de naloxona suprimiera la abstinencia.

40 Puntuaciones de Clasificación Global

[0601] La Figura 46 representa la clasificación global promedio para los grupos principales de interés en este estudio. Varias observaciones fueron significativas en este estudio. Primero, no se observaron signos de abstinencia en los grupos de bombas con vehículo a los que se administró oxycodona:naloxona o vehículo:naloxona, demostrando, en consecuencia, que ni la cirugía ni la presencia de la bomba dieron como resultado la liberación estresante de péptidos opioides endógenos.

[0602] Segundo, la administración de veh:naloxona (2,4 mg/kg) al grupo de las bombas con oxycodona dio como resultado una fuerte abstinencia de larga duración. La abstinencia fue intensa en los primeros 15 min, y a continuación decayó paulatinamente, aunque se mantuvo significativamente elevada durante toda la observación de 60 min. En ratas a las que se inyectó oxycodona:naloxona 2:1, la abstinencia fue claramente evidente dentro de los primeros 15 min, aunque la puntuación de clasificación global fue significativamente inferior al grupo de veh:naloxona. No obstante, antes de llegar a los 60 min, las puntuaciones de clasificación global en el grupo de oxycodona:naloxona 2:1 aumentaron de manera que la abstinencia fue significativamente más alta que en el grupo de veh:naloxona. Así, en lugar de que la oxycodona reprimiese la abstinencia, la oxycodona pareció potenciar las últimas fases de la abstinencia desencadenada por naloxona.

Signos de Abstinencia Graduados

5 [0603] Se contaron los signos graduados de intentos de escape y sacudidas de tipo perro mojado y se llevó a cabo un análisis estadístico final sobre esos datos utilizando un ANOVA de dos factores seguido por un análisis *post hoc* utilizando la prueba de Turkey. La Figura 47 representa los signos graduados promedio para los grupos principales de interés en este estudio. La administración de veh:naloxona (2,4 mg/kg) al grupo de las bombas de oxycodona dio como resultado una fuerte abstinencia de corta duración que finalizó dentro de los primeros 15 min. La abstinencia ya no tuvo presencia de forma significativa en la totalidad del resto del experimento. Este efecto es típico de los efectos de corta duración de la naloxona en signos graduados en roedores. De modo similar, la administración de oxycodona:naloxona también dio como resultado la abstinencia dentro de los primeros 15 min. La abstinencia tuvo presencia en niveles 10 bajos, pero no significativos, de 30 a 45 min, aunque a continuación aumentó a niveles estadísticamente significativos durante la observación de 45 a 60 min. Los signos graduados demuestran que la co-administración de oxycodona con naloxona potenció las últimas fases de la abstinencia. Bajo estas condiciones, la naloxona puede actuar de forma más potente como un antagonista competitivo en el receptor opioide mu con oxycodona administrada de forma aguda (véase la Figura 47).

15 Pérdida de Peso

[0604] Adicionalmente, las ratas a las que se infundió de forma crónica oxycodona durante 7 días experimentaron una pérdida de peso significativa durante el periodo de 2,5 hr de abstinencia, tal como se observa en la Figura 48. La pérdida de peso es un signo clásico de abstinencia que indica la presencia de dependencia física. Un análisis estadístico indica que el porcentaje de pérdida de peso no difirió significativamente entre los grupos de 20 vehículo:naloxona y oxycodona:naloxona.

Signos Comprobados de Abstinencia

[0605] La incidencia de signos comprobados durante la abstinencia a opioides también se analizó estadísticamente dentro de cada intervalo de tiempo como se puede observar en las Tablas 35 a 37 (más abajo). En este estudio resultaron significativos varios ítems que deberían describirse con mayor detalle. Primero, la naloxona no desencadenó 25 abstinencia en ninguno de los grupos con bombas de vehículo, demostrando que ni la cirugía ni la presencia de la bomba causaron liberación estresante de péptidos opioides endógenos. Segundo, en relación con el grupo de vehículo:naloxona, las ratas sufrieron una fuerte abstinencia con dos de los signos más severos de dependencia - salivación profusa y cromodacorea - presentes en muchas ratas en uno u otro momento.

[0606] Además, los signos comprobados de abstinencia aún estaban presentes a los 60 min. Estos resultados indican que dosis mucho más bajas de naloxona también habrían sido altamente eficaces en el desencadenamiento de abstinencia mediante la vía de administración intravenosa. Tercero, en relación con el grupo de oxycodona:naloxona, la presencia de oxycodona no atenuó la manifestación de signos comprobados durante todo el periodo de observación de 30 60 min.

Tabla 35. Comparaciones de Signos Comprobados de Abstinencia Desencadenada entre Ratas Noveles y Dependientes de Oxidodona en el Intervalo 0-15 min.

Ratas Noveles				
Intervalo de Tiempo:	0-15 min	0-15 min	0-15 min	0-15 min
Provocación del tratamiento:	Veh-P Veh:Veh	Veh-P Oxy:Veh	Veh-P Veh:Nx	Veh-P Oxy:Nx
Signos Comprobados				
Diarrea	0/8	0/8	0/8	0/8
Fasciculaciones faciales o castañeteo de dientes	0/8	0/8	0/8	0/8
Movimientos de deglución	0/8	0/8	0/8	0/8
Salivación profusa	0/8	0/8	0/8	0/8
Cromodacriorrea	0/8	0/8	0/8	0/8
Ptosis	0/8	0/8	0/8	0/8
Postura anómala	0/8	0/8	0/8	0/8
Erección o eyaculación	0/8	0/8	0/8	0/8
Irritabilidad	0/8	0/8	0/8	0/8

Ratas Dependientes					
Intervalo de Tiempo:	0-15 min	0-15 min	0-15 min	0-15 min	
Provocación del tratamiento:	Oxy-P Veh:Veh	Oxy-P Oxy:Veh	Oxy-P Veh:Nx	Oxy-P Oxy:Nx	χ^2 valor
Signos Comprobados					
Diarrea	0/8	0/8	1/8	1/8	0,34
Fasciculaciones faciales o castañeteo de dientes	0/8	0/8	6/8*	7/8*	25,9
Movimientos de deglución	0/8	0/8	6/8*	7/8*	25,9
Salivación profusa	0/8	0/8	8/8*	4/8*	25,8
Cromodacriorrea	0/8	0/8	8/8*	5/8*	26,6
Ptosis	0/8	0/8	8/8*	7/8*	28,7
Postura anómala	0/8	0/8	7/8*	5/8*	24,8
Erección o eyaculación	0/8	0/8	6/8*	5/8*	23,0
Irritabilidad	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0

Por ejemplo, 6/8, número de ratas que expresaron el signo durante el intervalo de 15 min / número de ratas en el grupo.

5 * p < 0,05, análisis de Chi Cuadrado de Pearson con tabla de contingencia (valor crítico para 7 df = 14,1)

Tabla 36. Comparación de Signos Comprobados de Abstinencia Desencadenada entre Ratas Noveles y Dependientes de Oxidodona en el Intervalo 15-30 min.

Ratas Noveles				
Intervalo de Tiempo:	15-30 min	15-30 min	15-30 min	15-30 min
Provocación del tratamiento:	Veh-P Veh:Veh	Veh-P Oxy:Veh	Veh-P Veh:Nx	Veh-P Oxy:Nx
Signos comprobados				
Diarrea	0/8	0/8	0/8	0/8
Fasciculaciones faciales o castañeteo de dientes	0/8	0/8	0/8	0/8
Movimientos de Deglución	0/8	0/8	0/8	0/8
Salivación profusa	0/8	0/8	0/8	0/8
Cromodaciorrea	0/8	0/8	0/8	0/8
Ptosis	0/8	0/8	0/8	0/8
Postura anómala	0/8	0/8	0/8	0/8
Erección o eyaculación	0/8	0/8	0/8	0/8
Irritabilidad	0/8	0/8	0/8	0/8

Ratas Dependientes					
Intervalo de tiempo:	15-30 min	15-30 min	15-30 min	15-30 min	
Provocación del tratamiento:	Oxy-P Veh:Veh	Oxy-P Oxy:Veh	Oxy-P Veh:Nx	Oxy-P Oxy:Nx	χ^2 valor
Signos comprobados					
Diarrea	0/8	0/8	5/8*	4/8*	19,9
Fasciculaciones faciales o castañeteo de dientes	0/8	0/8	7/8*	7/8*	27,3
Movimientos de deglución	0/8	0/8	7/8*	8/8*	28,7
Salivación profusa	0/8	0/8	8/8*	6/8*	27,6
Cromodaciorrea	0/8	0/8	2/8	2/8	0,62
Ptosis	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0
Postura anómala	0/8	0/8	6/8*	6/8*	24,4
Erección o eyaculación	0/8	0/8	3/8*	0/8	15,9
Irritabilidad	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0

Por ejemplo, 6/8, número de ratas que expresaron el signo durante el intervalo de 15 min / número de ratas en el grupo.

5 * p < 0,05, análisis de Chi Cuadrado de Pearson con tabla de contingencia (valor crítico para 7 df = 14,1)

Tabla 37. Comparación de Signos Comprobados de Abstinencia Desencadenada entre Ratas Noveles y Dependientes de Oxidodona en el Intervalo 30-45 min.

Ratas Noveles				
Intervalo de Tiempo:	30-45 min	30-45 min	30-45 min	30-45 min
Provocación del tratamiento:	Veh-P Veh:Veh	Veh-P Oxy:Veh	Veh-P Veh:Nx	Veh-P Oxy:Nx
Signos Comprobados				
Diarrea	0/8	0/8	0/8	0/8
Fasciculaciones faciales o castañeteo de dientes	0/8	0/8	0/8	0/8
Movimientos de deglución	0/8	0/8	0/8	0/8
Salivación profusa	0/8	0/8	0/8	0/8
Cromodaciorrea	0/8	0/8	0/8	0/8
Ptosis	0/8	0/8	0/8	0/8
Postura anómala	0/8	0/8	0/8	0/8
Erección o eyaculación	0/8	0/8	0/8	0/8
Irritabilidad	0/8	0/8	0/8	0/8

Ratas Dependientes					
Intervalo de tiempo:	30-45 min	30-45 min	30-45 min	30-45 min	
Provocación del tratamiento:	Oxy-P Veh:Veh	Oxy-P Oxy:Veh	Oxy-P Veh:Nx	Oxy-P Oxy:Nx	χ^2 valor
Signos Comprobados					
Diarrea	0/8	0/8	5/8*	5/8*	21,3
Fasciculaciones faciales o castañeteo de dientes	0/8	0/8	7/8*	7/8*	27,3
Movimientos de deglución	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0
Salivación profusa	0/8	0/8	4/8*	5/8*	19,9
Cromodaciorrea	0/8	0/8	3/8*	4/8*	16,4
Ptosis	0/8	0/8	7/8*	8/8*	28,7
Postura anómala	0/8	0/8	7/8*	6/8*	25,9
Erección o eyaculación	0/8	0/8	2/8	1/8	0,5
Irritabilidad	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0

Por ejemplo, 6/8, número de ratas que expresaron el signo durante el intervalo de 15 min / número de ratas en el grupo.

5 * $p < 0,05$, análisis de Chi Cuadrado de Pearson con tabla de contingencia (valor crítico para 7 df = 14,1)

4.2 Farmacocinética

Acontecimientos In Vivo

[0607] Los animales canulados en la vena yugular se sometieron de forma exitosa a los procedimientos quirúrgicos y se les implantaron las minibombas osmóticas 2ML 1. De modo similar a animales no canulados utilizados para observaciones de abstinencia, a los mismos se les infundió oxycodona a la velocidad de 1,5 mg/kg/h durante 7 días. Se dividieron en dos grupos. En el día de la prueba (día 7), el grupo 1 recibió la OXN 4,8/2,4 mg/kg intravenosamente, mientras que a los animales del grupo 2 se les administró solamente el vehículo con el fin de determinar la concentración plasmática de oxycodona proporcionada por las minibombas osmóticas 2ML 1 durante los 7 días.

Farmacocinética de la OXN en Animales Dependientes de Oxycodona

[0608] Tras una infusión por bomba de oxycodona durante 7 días, el valor medio (n=6) de la Cmax de oxycodona fue de 429 ng/mL y el valor medio de la AUC en estado estacionario fue de 23621 ng.min/mL. Después de la administración intravenosa de OXN 4,8:2,4 mg/kg a animales dependientes, el valor medio (n=7) de la Cmax de oxycodona fue de 517 ng/mL y el valor medio de AUC_{0-75min} fue de 26443 ng.min/mL. El análisis estadístico (pruebas t: Dos Muestras Suponiendo Varianzas Iguales y Dos Muestras Pareadas para Medias) indicó que los valores de Cmax y AUC en ratas dependientes de la oxycodona no difirieron significativamente después de una administración intravenosa o bien de vehículo o bien de oxycodona:naloxona a 4,8:2,4 mg/kg. Esto se puede deber al corto periodo de muestreo de 75 minutos, que no fue suficiente para detectar ninguna diferencia PK entre los dos grupos, particularmente cuando ambos grupos tenían niveles relativamente altos de oxycodona al final de la infusión.

[0609] Después de la administración intravenosa de OXN a animales dependientes, los valores medios (n=7) de Cmax asociados a las observaciones de abstinencia fueron de 517 ng/mL para oxycodona y 124 ng/mL para naloxona que derivaron en una relación plasmática correspondiente de oxycodona:naloxona de 4,2:1. Los valores medios de AUC_{0-75min} fueron de 26443 ng.min/mL para oxycodona y 5889 ng.min/mL para naloxona lo cual derivó en una relación plasmática de oxycodona:naloxona de 4,5:1. De manera consistente con las observaciones farmacológicas, las relaciones individuales plasmáticas de oxycodona:naloxona en animales a los que se había administrado OXN intravenosamente permanecieron bajas en las fases finales de la abstinencia, por ejemplo, el instante de tiempo de 75 min presentó una relación plasmática de oxycodona:naloxona en un intervalo desde 3:1 a 7:1.

5. Conclusiones

[0610] La administración Intravenosa de OXN dio como resultado una abstinencia significativa a la naloxona según lo medido mediante signos tanto graduados como comprobados de abstinencia durante todo el periodo de observación de 60 min. De hecho, la relación de oxycodona:naloxona de 2:1 pareció potenciar las últimas fases de abstinencia en comparación con ratas a las que se administró naloxona únicamente. Así, en lugar de suprimir la abstinencia, la oxycodona pareció mantener las últimas fases de abstinencia desencadenada por naloxona. Una baja relación plasmática de oxycodona:naloxona pareció estar asociada a la abstinencia durante todo el periodo de observación de 60 min. Esto es consistente con las observaciones farmacológicas, en donde las relaciones individuales medias plasmáticas de oxycodona:naloxona en animales a los que se había administrado OXN se mantuvieron bajas en las fases finales de abstinencia.

*Experimento 6: Efecto de la producción a gran escala sobre la farmacocinética de la oxycodona y la naloxona***1. Objetivo:**

[0611] El objetivo de este estudio fue establecer la bioequivalencia, tanto de la oxycodona como de la naloxona (o un sustituto), de un comprimido PR de combinación fija OXN 10/5 (que contenía 10 mg de HCl de oxycodona y 5 mg de HCl de naloxona) elaborado como un lote de pequeña escala con un OXN 10/5 elaborado como un lote de gran escala, comparando la relación de AUC y la relación de Cmax como medidas principales.

[0612] Un objetivo adicional fue establecer la bioequivalencia, tanto de oxycodona como de naloxona (o un sustituto), de un comprimido PR de combinación fija OXN 40/20 (que contenía 40 mg de HCl de oxycodona y 20 mg de HCl de naloxona) elaborado como un lote de pequeña escala con un OXN 40/20 elaborado como un lote de gran escala, comparando la relación de AUC y

2. Población de Prueba

[0613] El número total de sujetos inscritos fue 40. Los criterios de inclusión fueron varones y mujeres sanos, entre 18 – 50 años de edad, sin historial médico clínicamente significativo, y cuyos médicos de atención primaria (si procede) confirmaron que resultaban adecuados para participar en estudios clínicos.

3. Diseño de Estudio, Tratamiento de Prueba, Dosis y Modo de Administración

Preparaciones administradas

[0614] Se administraron las mismas preparaciones que en el Ejemplo 2.

Diseño de Estudio

5 [0615] El estudio fue cruzado, de etiqueta abierta, monodosis, aleatorizado, de 4 tratamientos, 4 periodos.

Tratamiento de Prueba y Modo de Administración

10 [0616] Se utilizaron comprimidos PR de Oxycodona/Naloxona 10/5 (OXN 10/5), de manera que un comprimido combinado PR contenía 10 mg de HCl de oxycodona y 5 mg de HCl de naloxona, y comprimidos PR de Oxycodona/Naloxona 40/20 (OXN 40/20), de manera que un comprimido combinado de PR contenía 40 mg de HCl de oxycodona y 20 mg de HCl de naloxona. Ambos tratamientos de prueba eran formulaciones extruidas y se elaboraron como lotes a gran escala.

Tratamiento A: 4 comprimidos de OXN 10/5 (lote a gran escala) tomados de forma oral después de un ayuno nocturno de 10 horas

15 Tratamiento B: 1 comprimido de OXN 40/20 (lote a gran escala) tomado de forma oral después de un ayuno nocturno de 10 horas

20 [0617] El tratamiento de referencia fue comprimidos PR de Oxycodona/Naloxona 10/5 (OXN 10/5), de manera que un comprimido combinado PR contenía 10 mg de HCl de oxycodona y 5 mg de HCl de naloxona, y comprimidos PR de Oxycodona/Naloxona 40/20 (OXN 40/20), de manera que un comprimido combinado PR contenía 40 mg de HCl de oxycodona y 20 mg de HCl de naloxona. Los tratamientos de referencia se encontraban en una formulación extruida y se elaboraron como lotes a pequeña escala.

Tratamiento C: 4 comprimidos de OXN 10/5 (lote a pequeña escala) tomados de forma oral después de un ayuno nocturno de 10 horas

Tratamiento D: 1 comprimido de OXN 40/20 (lote a pequeña escala) tomado de forma oral después de un ayuno nocturno de 10 horas

25 *Duración del Tratamiento y Duración del Estudio:*

[0618] Periodo de cribado ≤ 21 días, el muestreo farmacocinético tuvo lugar durante 96 horas para cada uno de los 4 periodos de tratamiento, con un lavado de 7 días entre la dosificación de cada periodo de tratamiento, y una evaluación postestudio entre 7 y 10 días después de la dosificación del último periodo de tratamiento, para un total de 49-52 días.

Mediciones de Concentraciones de Fármaco

30 [0619] Predosis el Día 1 del periodo de estudio respectivo y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, 72, y 96 horas postdosis (22 muestras de sangre por periodo de dosificación).

[0620] En caso que los sujetos experimentaran emesis dentro de las 12 horas siguientes a la dosificación, no se efectuó ningún muestreo farmacocinético de sangre adicional durante el resto del periodo de estudio.

Métodos Bioanalíticos

35 [0621] Las muestras de plasma se analizaron para oxycodona, noroxycodona, oximorfona, y noroximorfona, y para naloxona, 6 β -naloxol, naloxona-3-glucurónido y 6 β -naloxol glucurónido mediante ensayos bioanalíticos validados.

Análisis Farmacocinéticos:

[0622] Los parámetros farmacocinéticos para todos los análisis se resumieron descriptivamente por tratamiento. No se realizaron análisis farmacocinéticos adicionales ya que se recogieron datos para sólo un periodo de tratamiento.

40 4. Resultados

[0623] Los datos de la concentración plasmática-tiempo se recogieron para un periodo de tratamiento solamente, por lo que no fue posible realizar ninguna comparación cruzada entre los tratamientos. Consecuentemente, no se realizó ninguna evaluación estadística formal que comparase cualquiera de los tratamientos, sino que la misma se limitó a una estadística descriptiva para los parámetros farmacocinéticos obtenidos.

45 [0624] Los parámetros medios resumidos en la siguiente Tabla 38 indican que no hubo diferencias aparentes entre los grupos de tratamiento de la misma magnitud, y respaldan que no existan diferencias relevantes entre los lotes de

laboratorio a pequeña escala y los de producción a gran escala.

Tabla 38: Parámetros farmacocinéticos

Parámetros Farmacocinéticos Medios para Oxycodona				
	OXN 40/20	OXN 40/20	4 x OXN 10/5	4 x OXN 10/5
	grande	pequeña	grande	pequeña
AUCt (ng.h/mL)*	501,8	502,4	485,0	423,5
(SD)	(100,90)	(144,44)	(80,88)	(106,19)
n	7	8	5	5
AUCINF (ng.H/mL)*	503,6	504,0	486,4	424,4
(SD)	(100,69)	(144,52)	(81,34)	(106,36)
n	7	8	5	5
Cmax (ng./mL)*	37,40	39,23	38,22	35,36
(SD)	(6,44)	(7,20)	(8,52)	(6,56)
n	7	8	5	5
tmax (h)**	3,5	3,5	3,5	4
(rango)	(1,5 - 6)	(2 - 5)	(2,5 - 5)	(1,5 - 5)
n	7	8	5	5
t1/2Z (h)*	4,55	4,02	4,36	3,96
(SD)	(0,77)	(0,89)	(0,83)	(0,67)
n	7	8	5	5
* Media aritmética, desviación estándar **Mediana, rango				
Parámetros Farmacocinéticos Medios para Naloxona-3-glucurónido				
	OXN 40/20	OXN 40/20	4 x OXN 10/5	4 x OXN 10/5
	grande	pequeña	grande	pequeña
AUCt (ng.h/mL)*	670,6	662,5	681,2	607,2
(SD)	(159,39)	(108,45)	(73,89)	(217,09)
n	7	8	5	5
AUCINF (ng. H/mL)*	679,2	658,5	660,8	617,6
(SD)	(154,94)	(116,00)	(55,88)	(208,54)
n	7	7	4	5
Cmax (ng./mL)*	78,55	81,71	84,66	86,66
(SD)	(18,03)	(25,76)	(15,83)	(39,43)
n	7	8	5	5
tmax (h)**	1	0,75	0,5	1
(rango)	(0,5 - 2,5)	(0,5 - 4)	(0,5 - 5)	(0,5 - 1,5)

ES 2 370 409 T3

n	7	8	5	5
t _{1/2Z} (h)*	11,56	8,37	9,50	9,36
(SD)	(3,86)	(2,21)	(1,43)	(3,41)
n	7	7	4	5
* Media aritmética, desviación estándar **Mediana, rango				

5 **[0625]** Los experimentos anteriores establecen claramente que una relación 2:1 de oxycodona con respecto a naloxona resulta particularmente adecuada para proporcionar eficacia analgésica, una buena tolerabilidad, una función intestinal mejorada, efectos secundarios reducidos, ningún aumento de efectos adversos, ningún efecto por alimentación y efectos de síntomas de abstinencia en sujetos dependientes de opioides.

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida que comprende 40 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y 20 mg de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, estando presentes la oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una relación de 2:1 en peso, para su uso en el tratamiento del dolor de moderado a severo y síndromes de disfunción intestinal por opioides que se producen durante una terapia contra el dolor, en donde dicho síndrome de disfunción intestinal por opioides es estreñimiento, y acontecimientos adversos, en donde dichos acontecimientos adversos son acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona seleccionados del grupo consistente en dolor abdominal, retortijones, y diarrea.
- 5
- 10 2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento del dolor de moderado a severo y síndromes de disfunción intestinal por opioides que se producen durante una terapia contra el dolor, en donde dicho síndrome de disfunción intestinal por opioides es estreñimiento, y acontecimientos adversos, en donde dichos acontecimientos adversos son acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona seleccionados del grupo consistente en dolor abdominal, retortijones y diarrea, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable es el clorhidrato, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, fosfato, malato, maleato, bromhidrato, yodhidrato, fumarato o succinato.
- 15
- 20 3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, para su uso en el tratamiento del dolor de moderado a severo y síndromes de disfunción intestinal por opioides que se producen durante una terapia contra el dolor, en donde dicho síndrome de disfunción intestinal por opioides es estreñimiento, y acontecimientos adversos, en donde dichos acontecimientos adversos son acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona seleccionados del grupo consistente en dolor abdominal, retortijones y diarrea, en donde la forma de dosificación se ha formulado para aplicación oral.

Figura 1: formulario en papel

Índice de Función Intestinal (BFI3)

Por favor conteste a las siguientes tres preguntas haciendo una marca en la línea entre el 0 y el 100. Transfiera los resultados a los cuadrados vacíos al final de la página. Sume los tres resultados y divídalos por tres.

Pregunta 1 (P1):
 ¿Cómo clasificaría la facilidad de defecar durante los últimos 7 días de acuerdo con la evaluación del paciente?
 (0= fácil /sin dificultad, 100= dificultad severa)

0 |-----| 50 |-----| 100

Pregunta 2 (P2):
 ¿Siente su paciente que su evacuación intestinal ha sido incompleta durante los últimos 7 días? (0=para nada, 100=muy fuertemente)

0 |-----| 50 |-----| 100

Pregunta 3 (P3):
 ¿Cómo juzgaría el estreñimiento de su paciente a lo largo de los últimos 7 días? (0= Sin estreñimiento en absoluto, 100= con estreñimiento muy fuerte)

0 |-----| 50 |-----| 100

+ / 3 =

P1 P2 P3

Figura 2

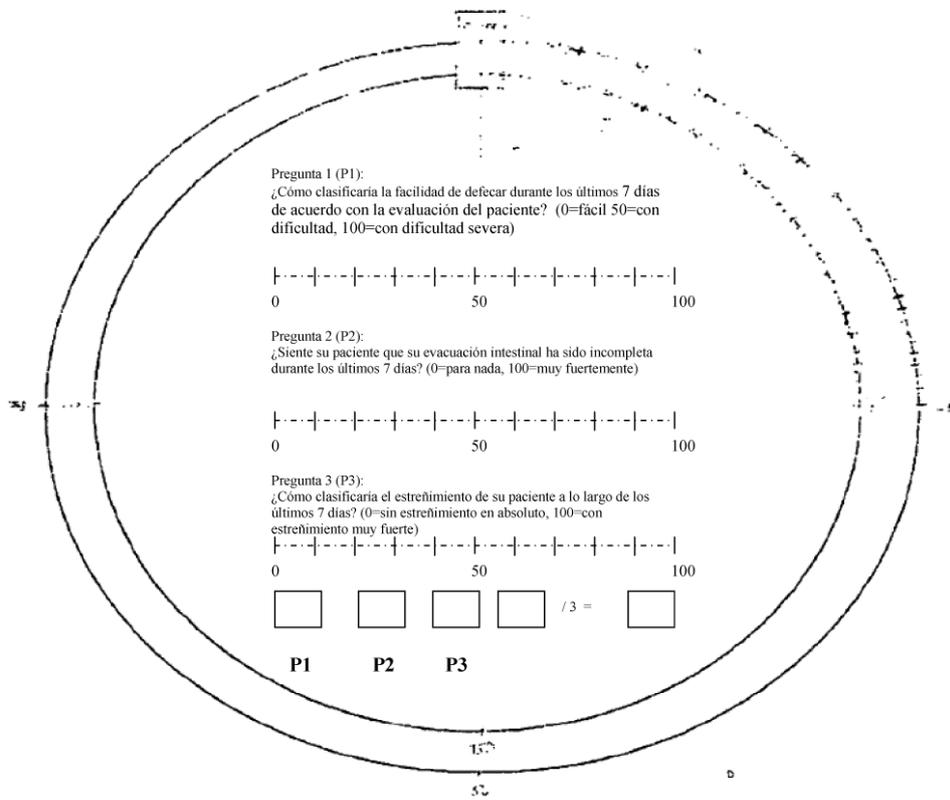


Figura 3: Demografía de los pacientes y otras características basales por dosis absoluta de naloxona

Características	Dosis absoluta de naloxona				Total
	Naloxona Placebo N=50 (100%)	Naloxona 10 mg N=51 (100%)	Naloxona 20 mg N=51 (100%)	Naloxona 40 mg N=50 (100%)	
Sexo n (%)					
Masculino	19 (38,0)	8 (35,3)	17 (33,3)	21 (42,0)	75 (37,1)
Femenino	31 (62,0)	33 (64,7)	34 (66,7)	29 (58,0)	127 (62,9)
Edad (años)					
Media	53,8	58,4	56,0	57,0	56,3
SD	12,74	12,75	12,65	14,03	13,06
Mediana	53,0	57,0	56,0	57,5	55,0
Min-Max	29 – 84	28 – 86	33 – 80	27 – 78	27 – 86
Raza n (%)					
Caucásico	50 (100,0)	51 (100,0)	51 (100,0)	50 (100,0)	202 (100,0)
Negro	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiático	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otro	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Peso (Kg)					
Media	75,88	77,65	81,76	80,14	78,87
SD	13,43	14,47	13,92	18,11	15,14
Mediana	75,0	80,0	81,0	81,0	80,0
Min-Max	46 – 107	47 – 105	56 – 115	45 – 110	45 – 115
Altura (cm)					
Media	168,7	169,6	169,4	169,0	169,2
SD	8,29	8,00	7,97	9,12	8,30
Mediana	168,0	168,0	170,0	168,5	169,0
Min-Max	155 – 190	154 – 191	155- 185	147 – 189	147 – 191
BMI (Kg/m²)					
Media	26,70	27,03	28,65	27,93	27,58
SD	4,58	5,11	5,50	5,57	5,22
Mediana	26,03	25,83	27,78	28,09	26,61
Min-Max	17,1 – 40,3	17,3 – 37,2	18,9 – 42,6	16,8 – 39,8	16,8 – 42,6
Paciente con Tumor n (%)					
Sí	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (4,0)	5 (2,5)
No	49 (98,0)	50 (98,0)	50 (98,0)	48 (96,0)	197 (97,5)

Figura 4: Demografía de los pacientes y otras características basales por relación de dosis de oxycodona/naloxona
Relaciones de Dosis

	40 mg/ Placebo	60 mg/ Placebo	80 mg/ Placebo	1/1	1.5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
Características	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=18 (100%)	N=34 (100%)	N=18 (100%)	N=33 (100%)	N=12 (100%)	N=22 (100%)
Sexo n (%)										
Masculino	6 (35,3)	6 (35,3)	7 (43,8)	5 (33,3)	8 (44,4)	11 (32,4)	8 (44,4)	10 (30,3)	4 (33,3)	10 (45,5)
Femenino	11 (64,7)	11 (64,7)	9 (56,3)	10 (66,7)	10 (55,6)	23 (67,6)	10 (55,6)	23 (69,7)	8 (66,7)	12 (54,5)
Edad (Años)										
Media	51,8	52,8	56,9	59,9	55,9	56,1	58,3	57,6	57,6	55,9
SD	13,66	12,23	12,51	13,16	12,84	13,89	13,01	14,12	11,74	12,55
Mediana	52,0	53,0	56,5	61,0	55,5	60,0	60,5	52,0	61,0	55,0
Min-Max	37 - 84	29 - 75	31 - 80	34 - 78	35 - 72	27 - 76	39 - 80	35 - 86	34 - 73	28 - 77
Raza n (%)										
Caucásico	17 (100,0)	17 (100,0)	16 (100,0)	15 (100,0)	18 (100,0)	34 (100,0)	18 (100,0)	33 (100,0)	12 (100,0)	22 (100,0)
Negro	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiático	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otro	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Peso (kg)										
Media	78,24	71,82	77,69	79,27	83,50	79,24	85,06	77,79	72,75	80,91
SD	11,00	15,33	13,45	17,71	20,36	15,78	11,93	14,34	14,23	14,26
Mediana	80,0	70,0	75,0	78,0	85,5	80,5	82,5	78,0	69,0	82,0
Min-Max	60 - 98	46 - 107	57 - 105	53 - 110	45 - 110	50 - 115	66 - 110	47 - 108	50 - 98	56 - 105
Altura (cm)										
Media	168,6	164,8	172,8	165,9	169,4	170,1	169,4	167,6	170,2	172,7
SD	6,56	6,52	9,87	8,62	8,87	7,80	9,19	7,98	9,29	7,22
Mediana	169,0	164,0	173,0	165,0	169,5	169,5	170,0	165,0	168,0	172,0
Min-Max	158 - 178	155 - 176	158 - 190	147 - 178	148 - 182	158 - 189	155 - 182	154 - 185	155 - 186	160 - 191
BMI (kg/m²)										
Media	27,51	26,51	26,04	28,74	28,88	27,38	29,97	27,78	25,06	27,13
SD	3,64	5,77	4,18	5,94	5,96	5,19	5,83	5,41	4,36	4,73
Mediana	26,79	25,65	25,02	28,09	30,47	26,70	28,56	26,64	24,32	26,43
Min-Max	22,6 - 34,7	17,1 - 40,3	18,8 - 34,6	21,2 - 39,8	16,8 - 38,6	17,0 - 38,9	21,7 - 42,6	17,3 - 38,3	19,9 - 36,4	19,5 - 37,2
Paciente con Tumor n (%)										
Sí	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (2,9)	1 (5,6)	1 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
No	16 (94,1)	17 (100,0)	16 (100,0)	15 (100,0)	17 (94,4)	33 (97,1)	17 (94,4)	32 (97,0)	12 (100,0)	22 (100,0)

Figura 5

Diseño de estudio

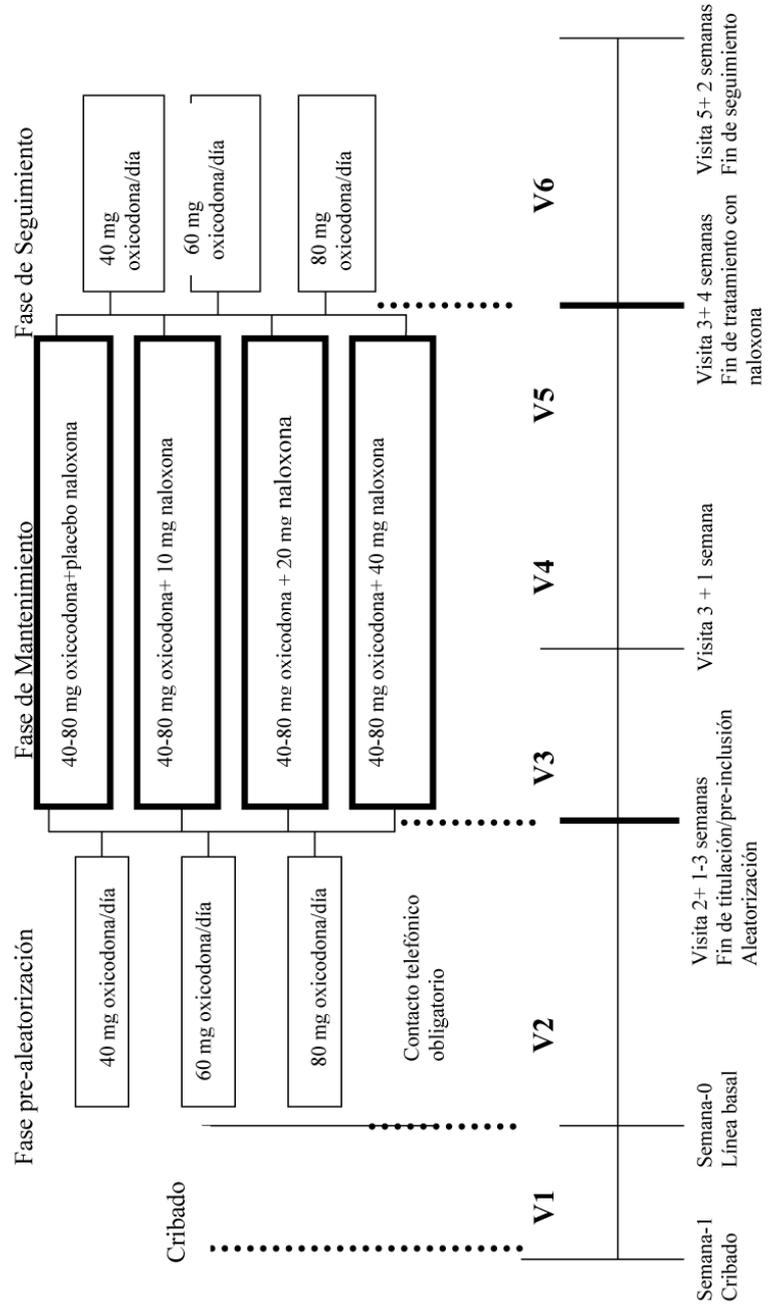


Figura 6
Función intestinal media en cada visita del estudio por relación de dosis de oxicodona/naloxona – Población con ITT sin falta de valores
Relaciones de Dosis

	40 mg/ Placebo	60 mg/ Placebo	80 mg/ Placebo	1/1	1,5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
Función Intestinal Media	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=15 (100%)	N=32 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=11 (100%)	N=22 (100%)
Visita 2 (Línea basal)										
N	17	17	16	15	17	32	17	32	11	22
Media	52,2	48,7	59,3	44,7	49,7	51,6	56,2	53,4	56,7	60,3
SD	21,66	28,79	17,93	15,42	18,20	21,54	19,20	22,57	19,94	18,51
Mediana	53,3	50,0	61,7	40,0	50,0	51,7	53,3	50,8	50,0	66,7
Min-Max	0-83	0-93	29-83	23-77	20-83	0-87	30-93	3-100	30-100	17-87
Visita 3 (Aleatorización)										
N	17	17	16	15	17	32	17	32	11	22
Media	44,9	43,0	56,5	41,6	47,9	47,4	41,4	51,4	55,5	59,7
SD	25,77	26,35	17,70	20,03	21,90	20,19	21,28	23,36	23,86	22,16
Mediana	43,3	36,7	51,7	40,0	46,7	50,0	40,0	56,7	46,7	65,0
Min-Max	0-100	3-87	30-83	17-90	0-87	0-87	0-80	10-100	20-100	17-100
Visita 4 (Mantenimiento)										
N	15	17	16	15	14	28	16	31	11	21
Media	41,4	48,3	39,6	20,7	22,3	35,4	25,2	41,6	44,8	45,7
SD	21,83	31,24	25,56	19,24	16,97	25,19	32,79	26,51	27,66	26,86
Mediana	43,3	50,0	45,0	20,0	20,0	33,3	11,7	40,0	43,3	40,0
Min-Max	0-87	0-93	0-73	0-53	0-53	0-77	0-100	0-100	0-80	0-100
Visita 5 (Fin de Mantenimiento)										
N	13	17	15	14	14	27	12	27	10	19
Media	44,6	43,6	48,2	21,9	21,8	26,7	34,7	39,0	47,8	38,6
SD	22,42	23,75	21,71	22,25	21,35	23,98	26,99	26,24	23,20	24,68
Mediana	43,3	40,0	53,3	20,0	16,7	23,3	31,7	33,3	51,7	33,3
Min-Max	13-100	0-90	0-80	0-70	0-67	0-90	0-80	0-85	10-70	0-92
Visita 6 (Fin de Seguimiento)										
N	13	17	15	14	13	26	12	28	10	18
Media	52,1	47,4	48,2	33,2	47,3	42,6	43,9	51,0	49,3	42,9
SD	26,79	24,25	25,82	20,76	24,32	24,37	27,99	24,16	23,92	26,41
Mediana	50,0	50,0	50,0	35,0	46,7	43,3	41,7	50,0	50,0	45,0
Min-Max	7-100	0-90	0-90	0-80	0-80	0-80	0-90	0-100	10-80	0-80

Nota: Función Intestinal Media = promedio de la facilidad para defecar, sensación de evacuación intestinal incompleta y opinión respecto a estreñimiento durante los últimos 7 días de acuerdo con la evaluación del paciente

Figura 7

Función intestinal media en cada visita del estudio por dosis absoluta de naloxona – Población con ITT sin falta de valores

Función Intestinal Media	Dosis absoluta de naloxona			
	Naloxona Placebo N=50 (100%)	Naloxona 10 mg N=49 (100%)	Naloxona 20 mg N=49 (100%)	Naloxona 40 mg N=48 (100%)
Visita 2 (Línea basal)				
N	50	49	49	48
Media	53,3	55,8	56,1	47,9
SD	23,28	19,81	20,19	19,65
Mediana	53,3	53,3	50,0	49,2
Min-Max	0-93	7-100	3-100	0-83
Visita 3 (Aleatorización)				
N	50	49	49	48
Media	48,0	52,8	49,4	46,2
SD	23,97	22,86	22,72	20,67
Mediana	48,3	50,0	50,0	46,7
Min-Max	0-100	10-100	0-100	0-90
Visita 4 (Mantenimiento)				
N	48	47	47	42
Media	43,3	42,1	34,2	27,9
SD	26,41	25,53	30,04	22,68
Mediana	46,7	40,0	30,0	28,3
Min-Max	0-93	0-100	0-100	0-73
Visita 5 (Fin de Mantenimiento)				
N	45	41	42	40
Media	45,4	40,3	31,3	26,1
SD	22,28	23,09	25,82	25,08
Mediana	43,3	36,7	25,0	20,0
Min-Max	0-100	0-92	0-85	0-90
Visita 6 (Fin de Seguimiento)				
N	45	41	41	39
Media	49,0	45,1	46,4	42,4
SD	25,01	23,72	26,98	23,19
Mediana	50,0	50,0	43,3	40,0
Min-Max	0-100	0-80	0-100	0-80

Nota: Función Intestinal Media = promedio de facilidad para defecar, sensación de evacuación intestinal incompleta y opinión respecto a estreñimiento durante los últimos 7 días de acuerdo con la evaluación del paciente

Figura 8
Función intestinal media en cada visita del estudio por dosis absoluta de naloxona dada la misma relación de dosis de oxycodona/naloxona – Población con ITT sin falta de valores

	Relación de Dosis			
	4/1	2/1	2/1	2/1
Función Intestinal Media	10 mg naloxona N=16 (100%)	20 mg naloxona N=16 (100%)	20 mg naloxona N=16 (100%)	40 mg naloxona N=16 (100%)
Visita 2 (Línea basal)				
N	16	16	16	16
Media	49,0	57,9	54,2	49,0
SD	20,76	24,06	18,04	24,88
Mediana	50,8	55,0	48,3	56,7
Min-Max	7-80	3-100	33-87	0-77
Visita 3 (Aleatorización)				
N	16	16	16	16
Media	41,6	61,3	46,0	48,8
SD	19,90	22,73	20,44	20,51
Mediana	41,7	63,3	45,0	51,7
Min-Max	10-77	10-100	8-87	0-73
Visita 4 (Mantenimiento)				
N	15	16	15	13
Media	35,0	47,8	29,3	42,3
SD	22,01	29,47	23,50	26,19
Mediana	40,0	43,3	30,0	46,7
Min-Max	0-72	0-100	0-77	0-73
Visita 5 (Fin de Mantenimiento)				
N	12	15	15	12
Media	36,7	40,8	19,2	36,1
SD	20,74	30,54	13,58	30,84
Mediana	35,0	33,3	20,0	33,3
Min-Max	3-73	0-85	0-50	0-90
Visita 6 (Fin de Seguimiento)				
N	13	15	14	12
Media	45,0	56,2	38,1	47,8
SD	20,86	26,27	25,34	23,15
Mediana	50,0	50,0	36,7	55,0
Min-Max	0-70	23-100	0-80	0-77

Nota: Función Intestinal Media = promedio de facilidad para defecar, sensación de evacuación intestinal incompleta y opinión respecto a estreñimiento durante los últimos 7 días de acuerdo con la evaluación del paciente

Figura 9
Función intestinal media: Prueba para diferencia con respecto a placebo – Población con ITT sin falta de valores

Categoría	Dosis Absoluta de Naloxona		
	Naloxona 10 mg vs Placebo	Naloxona 20 mg vs Placebo	Naloxona 40 mg vs Placebo
Función intestinal media evaluando los últimos 7 días en la Visita 4			
N en grupo de prueba	47	47	42
N en grupo con placebo	48	48	48
Diferencia en medias*	-1,2	-9,0	-15,4
CI del 95%	(-11,8, 9,4)	(-20,6, 2,5)	(-25,8, -5,0)
Valor p**	0,827	0,122	0,004
Función intestinal media evaluando los últimos 7 días en la Visita 5 (fin de mantenimiento)			
N en grupo de prueba	41	42	40
N en grupo con placebo	45	45	45
Diferencia en medias*	-5,1	-14,1	-19,3
CI del 95%	(-14,9, 4,6)	(-24,4, -3,8)	(-29,5, -9,1)
Valor p**	0,296	0,008	<0,001

*Media en grupo de prueba menos media en grupo con placebo; **prueba t para la diferencia

Figura 10

Función intestinal media: Representación gráfica de superficie de respuesta – Población con ITT sin falta de valores

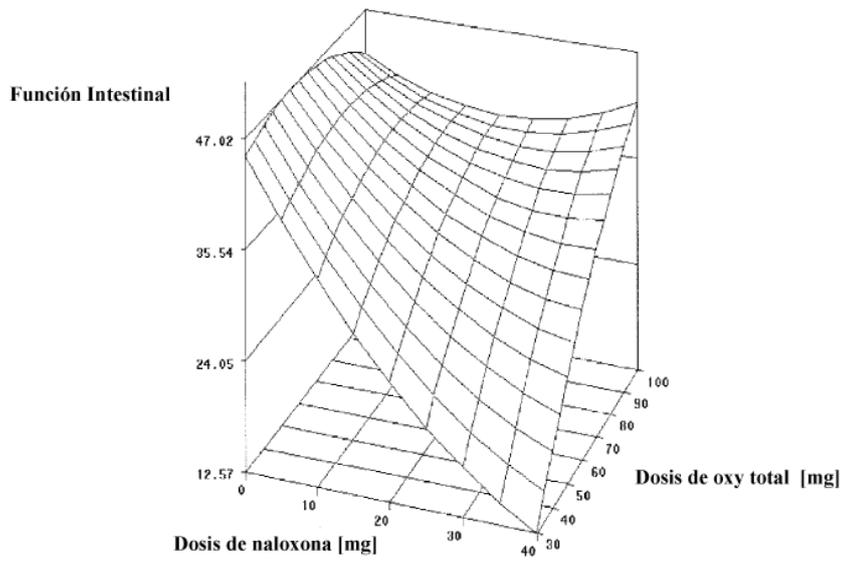
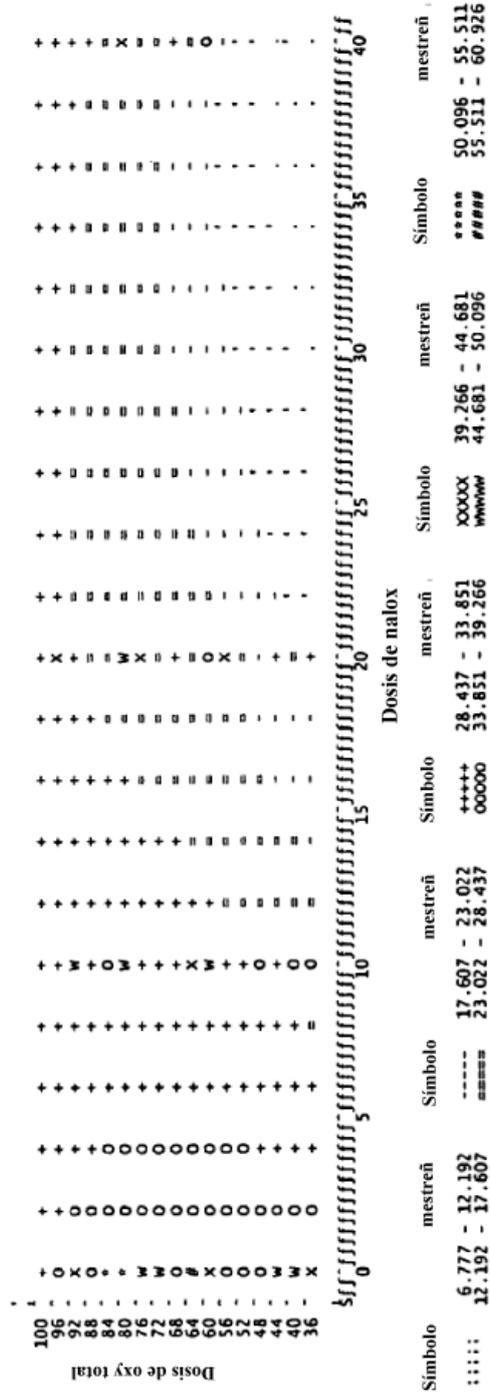


Figura 11
Función Intestinal Media: Representación gráfica de contorno con granulación 10 –
Población con ITT sin falta de valores

Representación gráfica de contorno de totoxi*trat2.



NOTA: 484 obs ocultas. 1 obs fuera de rango

Fig. 12 Evaluación global por relación de dosis de oxidodona/naloxona – Población con ITT sin falta de valores

Evaluación al final de la fase de mantenimiento (n _i %)	Relaciones de dosis									
	40 mg/ Placebo	60 mg/ Placebo	80mg/ Placebo	1/1	1,5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=11 (100%)	N=22 (100%)
Eficacia (investigador)										
N	14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (93,3)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)
Muy buena	2 (11,8)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	3 (17,6)	4 (12,5)	2 (11,8)	5 (15,6)	0 (0,0)	2 (9,1)
Buena	8 (47,1)	5 (29,4)	3 (18,8)	9 (60,0)	6 (35,3)	15 (46,9)	8 (47,1)	13 (40,6)	4 (36,4)	7 (31,8)
Bastante buena	1 (5,9)	3 (17,6)	3 (18,8)	2 (13,3)	1 (5,9)	5 (15,6)	0 (0,0)	2 (6,3)	1 (9,1)	3 (13,6)
Moderada	1 (5,9)	2 (11,8)	3 (18,8)	1 (6,7)	2 (11,8)	1 (3,1)	1 (5,9)	3 (9,4)	5 (45,5)	4 (18,2)
Ligeramente deficiente	1 (5,9)	3 (17,6)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (4,5)
Deficiente	0 (0,0)	1 (5,9)	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (5,9)	5 (15,6)	0 (0,0)	2 (9,1)
Muy Deficiente	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eficacia (paciente)										
N	14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (93,3)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)
Muy buena	1 (5,9)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	4 (23,5)	5 (18,8)	2 (11,8)	3 (9,4)	0 (0,0)	1 (4,5)
Buena	7 (41,2)	7 (41,2)	2 (12,5)	8 (53,3)	7 (41,2)	13 (40,6)	9 (52,9)	14 (43,8)	3 (27,3)	7 (31,8)
Bastante buena	1 (5,9)	2 (11,8)	3 (18,8)	3 (20,0)	2 (11,8)	3 (9,4)	0 (0,0)	4 (12,5)	2 (18,2)	1 (4,5)
Moderada	3 (17,6)	2 (11,8)	4 (25,0)	1 (6,7)	2 (11,8)	3 (9,4)	1 (5,9)	2 (6,3)	4 (36,4)	5 (22,7)
Ligeramente deficiente	0 (0,0)	3 (17,6)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	2 (6,3)	1 (9,1)	3 (13,6)
Deficiente	1 (5,9)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	4 (12,5)	0 (0,0)	2 (9,1)
Muy Deficiente	1 (5,9)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tolerabilidad (investigador)										
N	14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (93,3)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)
Muy buena	2 (11,8)	5 (29,4)	2 (12,5)	3 (20,0)	4 (23,5)	9 (28,1)	4 (23,5)	5 (15,6)	1 (9,1)	5 (22,7)
Buena	10 (58,8)	6 (35,3)	11 (68,8)	10 (66,7)	7 (41,2)	13 (40,6)	7 (41,2)	17 (53,1)	6 (54,5)	12 (54,5)
Bastante buena	1 (5,9)	1 (5,9)	2 (12,5)	1 (6,7)	2 (11,8)	5 (15,6)	1 (5,9)	4 (12,5)	3 (27,3)	0 (0,0)
Moderada	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (4,5)
Ligeramente deficiente	0 (0,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Deficiente	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muy Deficiente	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tolerabilidad (Paciente)										
N	14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (93,3)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)
Muy buena	1 (5,9)	4 (23,5)	2 (12,5)	2 (13,3)	3 (17,6)	7 (21,9)	3 (17,6)	5 (15,6)	1 (9,1)	5 (22,7)
Buena	10 (58,8)	7 (41,2)	9 (56,3)	10 (66,7)	8 (47,1)	15 (46,9)	8 (47,1)	17 (53,1)	6 (54,5)	12 (54,5)
Bastante buena	1 (5,9)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (5,9)	3 (9,4)	1 (5,9)	3 (9,4)	3 (27,3)	0 (0,0)
Moderada	1 (5,9)	1 (5,9)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (11,8)	2 (6,3)	0 (0,0)	2 (6,3)	0 (0,0)	1 (4,5)
Ligeramente deficiente	0 (0,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Deficiente	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muy Deficiente	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Figura 12 Continuación
Evaluación global por relación de dosis de oxicodona/naloxona – Población con ITT sin falta de valores

		Relaciones de Dosis										
		40 mg/ Placebo	60 mg/ Placebo	80mg/ Placebo	1/1	1,5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1	
Evaluación al final de la fase de mantenimiento (n,%)		N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=11 (100%)	N=22 (100%)	
Preferencia con respecto a la eficacia (investigador)												
N		14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (93,3)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)	
Fase de titulación		4 (23,5)	7 (41,2)	6 (37,5)	2 (13,3)	5 (29,4)	4 (12,5)	5 (29,4)	10 (31,3)	1 (9,1)	8 (36,4)	
Fase de Mantenimiento		5 (29,4)	5 (29,4)	4 (25,0)	10 (66,7)	7 (41,2)	13 (40,6)	5 (29,4)	12 (37,5)	4 (36,4)	7 (31,8)	
Sin preferencia		5 (29,4)	5 (29,4)	5 (31,3)	2 (13,3)	2 (11,8)	10 (31,3)	2 (11,8)	7 (21,9)	5 (45,5)	4 (18,2)	
Preferencia con respecto a la eficacia (paciente)												
N		14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (93,3)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)	
Fase de titulación		4 (23,5)	8 (47,1)	5 (31,3)	1 (6,7)	5 (29,4)	4 (12,5)	5 (29,4)	9 (28,1)	1 (9,1)	9 (40,9)	
Fase de mantenimiento		6 (35,3)	5 (29,4)	5 (31,3)	10 (66,7)	7 (41,2)	14 (43,8)	6 (35,3)	13 (40,6)	4 (36,4)	7 (31,8)	
Sin preferencia		4 (23,5)	4 (23,5)	5 (31,3)	3 (20,0)	2 (11,8)	9 (28,1)	1 (5,9)	7 (21,9)	5 (45,5)	3 (13,6)	
Preferencia con respecto a la tolerabilidad (investigador)												
N		14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (93,3)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)	
Fase de titulación		4 (23,5)	7 (41,2)	4 (25,0)	0 (0,0)	5 (29,4)	4 (12,5)	2 (11,8)	9 (28,1)	1 (9,1)	5 (22,7)	
Fase de mantenimiento		5 (29,4)	5 (29,4)	6 (37,5)	12 (80,0)	7 (41,2)	15 (46,9)	8 (47,1)	13 (40,6)	5 (45,5)	10 (45,5)	
Sin preferencia		5 (29,4)	5 (29,4)	5 (31,3)	2 (13,3)	2 (11,8)	8 (25,0)	2 (11,8)	7 (21,9)	4 (36,4)	4 (18,2)	
Preferencia con respecto a la tolerabilidad (paciente)												
N		14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (93,3)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)	
Fase de titulación		4 (23,5)	7 (41,2)	4 (25,0)	0 (0,0)	5 (29,4)	4 (12,5)	2 (11,8)	8 (25,0)	1 (9,1)	5 (22,7)	
Fase de mantenimiento		5 (29,4)	5 (29,4)	6 (37,5)	11 (73,3)	7 (41,2)	15 (46,9)	9 (52,9)	15 (46,9)	5 (45,5)	10 (45,5)	
Sin preferencia		5 (29,4)	5 (29,4)	5 (31,3)	3 (20,0)	2 (11,8)	8 (25,0)	1 (5,9)	6 (18,8)	4 (36,4)	4 (18,2)	

Figura 13

Evaluación global por dosis absoluta de naloxona – Población con ITT sin falta de valores

Evaluación al final de la Fase de mantenimiento (n,(%))	Dosis Absoluta de Naloxona		
	Naloxona Placebo N=49 (100%)	Naloxona 10 mg N=49 (100%)	Naloxona 20 mg N=48 (100%)
Eficacia (Investigador)			
N	46 (92,0)	42 (85,7)	40 (83,3)
Muy buena	6 (12,0)	5 (10,2)	7 (14,6)
Buena	16 (32,0)	18 (36,7)	21 (43,8)
Bastante buena	7 (14,0)	6 (12,2)	5 (10,4)
Moderada	6 (12,0)	10 (20,4)	3 (6,3)
Ligeramente deficiente	5 (10,0)	1 (2,0)	2 (4,2)
Deficiente	3 (6,0)	2 (4,1)	1 (2,1)
Muy Deficiente	3 (6,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
Eficacia (Paciente)			
N	46 (92,0)	42 (85,7)	40 (83,3)
Muy buena	4 (8,0)	3 (6,1)	5 (10,2)
Buena	16 (32,0)	18 (36,7)	19 (39,6)
Bastante buena	6 (12,0)	5 (10,2)	4 (8,3)
Moderada	9 (18,0)	10 (20,4)	4 (8,3)
Ligeramente deficiente	4 (8,0)	4 (8,2)	1 (2,1)
Deficiente	4 (8,0)	2 (4,1)	1 (2,1)
Muy Deficiente	3 (6,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
Tolerabilidad (Investigador)			
N	46 (92,0)	42 (85,7)	40 (83,3)
Muy buena	9 (18,0)	8 (16,3)	10 (20,8)
Buena	27 (54,0)	27 (55,1)	24 (50,0)
Bastante buena	4 (8,0)	5 (10,2)	5 (10,4)
Moderada	2 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,1)
Ligeramente deficiente	3 (6,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Deficiente	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muy Deficiente	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tolerabilidad (Paciente)			
N	46 (92,0)	42 (85,7)	40 (83,3)
Muy buena	7 (14,0)	9 (18,4)	8 (16,7)
Buena	26 (52,0)	26 (53,1)	25 (52,1)
Bastante buena	5 (10,0)	5 (10,2)	5 (10,4)
Moderada	4 (8,0)	1 (2,0)	2 (4,2)
Ligeramente deficiente	2 (4,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Deficiente	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muy Deficiente	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Fig. 13 Continuación
Evaluación global por dosis absoluta de naloxona – Población con ITT sin falta de valores

	Dosis Absoluta de Naloxona		
	Naloxona Placebo N=50 (100%)	Naloxona 10 mg N=49 (100%)	Naloxona 20 mg N=49 (100%)
Evaluación al final de la fase de mantenimiento (n,(%))			Naloxona 40 mg N=48 (100%)
Preferencia con respecto a eficacia (investigador)			
N	46 (92,0)	42 (85,7)	40 (83,3)
Fase de titulación	17 (34,0)	11 (22,4)	15 (30,6)
Fase de mantenimiento	14 (28,0)	19 (38,8)	23 (47,9)
Sin preferencia	15 (30,0)	12 (24,5)	8 (16,7)
Preferencia con respecto a eficacia (paciente)			
N	46 (92,0)	42 (85,7)	40 (83,3)
Fase de titulación	17 (34,0)	12 (24,5)	14 (28,6)
Fase de mantenimiento	16 (32,0)	19 (38,8)	23 (47,9)
Sin preferencia	13 (26,0)	11 (22,4)	9 (18,8)
Preferencia con respecto a tolerabilidad (investigador)			
N	46 (92,0)	42 (85,7)	40 (83,3)
Fase de titulación	15 (30,0)	8 (16,3)	8 (16,7)
Fase de mantenimiento	16 (32,0)	22 (44,9)	24 (50,0)
Sin preferencia	15 (30,0)	12 (24,5)	8 (16,7)
Preferencia con respecto a tolerabilidad (paciente)			
N	46 (92,0)	42 (85,7)	40 (83,3)
Fase de titulación	15 (30,0)	8 (16,3)	8 (16,7)
Fase de mantenimiento	16 (32,0)	23 (46,9)	23 (47,9)
Sin preferencia	15 (30,0)	11 (22,4)	9 (18,8)

Figura 14

Evaluación Global – eficacia en pacientes,
frecuencias relativas por dosis absoluta de naloxona (ITT)

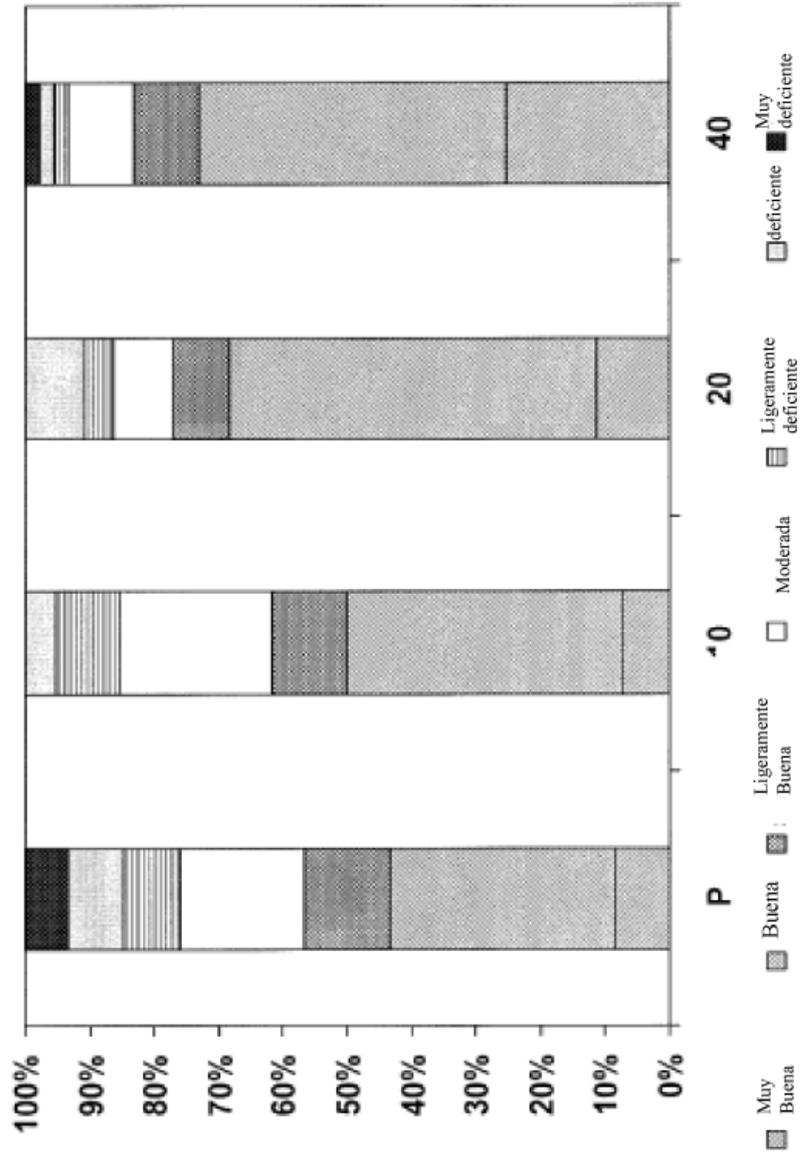


Figura 15

Evaluación Global – preferencia eficacia pacientes, frecuencias relativas por dosis absoluta de naloxona (ITT)

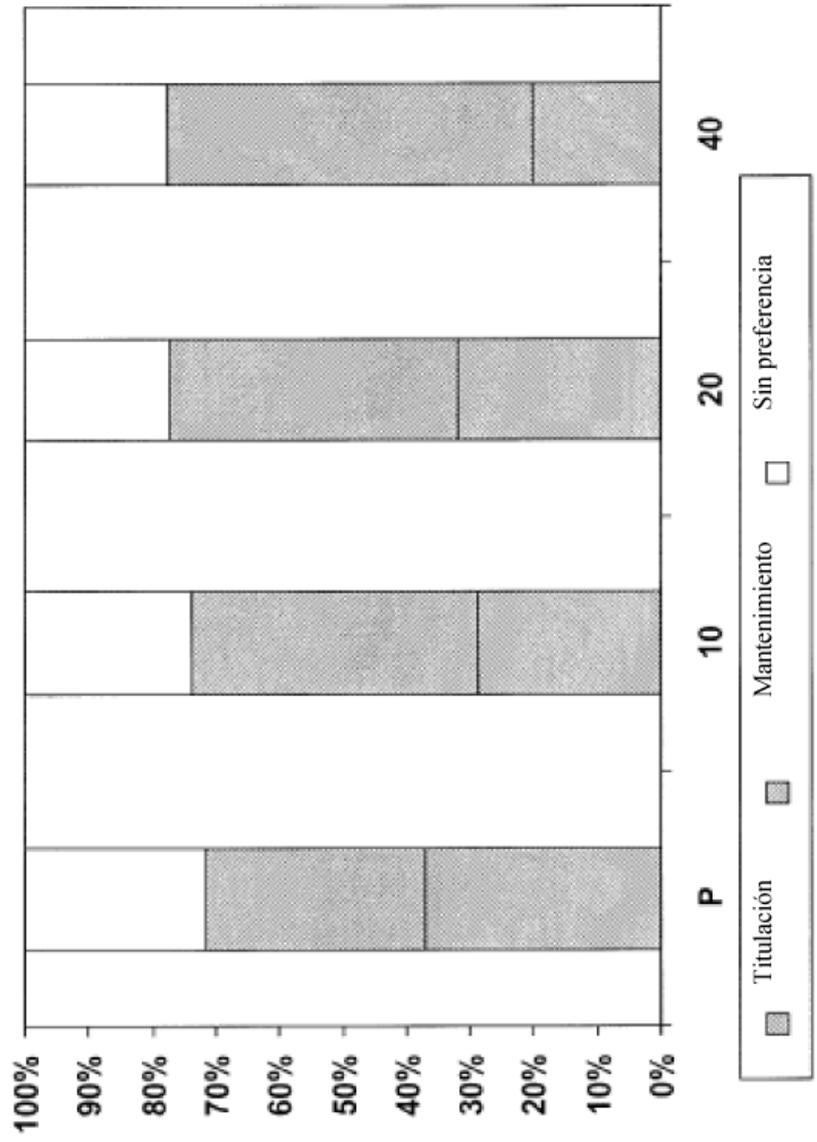


Figura 16 Ingesta de laxantes en cada visita del estudio por relación de dosis de oxicodona/naloxona – Población con ITT sin falta

	Relaciones de Dosis									
	40 mg/ Placebo	60 mg/ Placebo	80 mg/ Placebo	1/1	1,5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
Número de días con Ingesta de laxantes	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=11 (100%)	N=22 (100%)
Visita 3 (Aleatorización)*										
N (n ^o)	17 (15)	15 (16)	14 (14)	12 (14)	16 (16)	31 (31)	16 (15)	29 (30)	8 (11)	20 (19)
Media	4,5	4,8	4,6	5,3	5,0	5,2	4,7	4,8	6,3	4,1
SD	3,12	2,54	2,79	2,99	2,88	2,68	2,85	3,10	1,75	3,21
Mediana	6,0	6,0	6,0	7,0	7,0	7,0	6,0	7,0	7,0	5,5
Min-Max	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	2-7	0-7
Visita 4 (Mantenimiento)*										
N (n ^o)	15 (8)	16 (13)	15 (10)	15 (9)	14 (6)	26 (16)	16 (4)	31 (21)	9 (9)	20 (12)
Media	1,8	2,3	2,3	2,3	1,3	1,9	1,0	2,6	3,2	1,3
SD	2,76	2,46	2,79	2,71	2,05	2,58	2,07	2,74	2,39	1,89
Mediana	0,0	1,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	2,0	4,0	0,5
Min-Max	0-7	0-6	0-7	0-7	0-6	0-7	0-6	0-7	0-6	0-6
Visita 5 (Fin de Mantenimiento)*										
N (n ^o)	14 (10)	15 (13)	14 (12)	12 (8)	13 (5)	26 (13)	10 (4)	26 (17)	7 (8)	19 (10)
Media	3,9	3,8	4,1	1,8	1,2	1,9	1,0	3,3	3,1	1,7
SD	3,30	3,55	3,52	3,17	2,61	3,15	2,31	3,53	3,63	2,94
Mediana	5,0	7,0	7,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,0	0,0
Min-Max	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7
Visita 6 (Fin de seguimiento)*										
N (n ^o)	13 (10)	15 (14)	14 (13)	12 (11)	11 (11)	24 (21)	11 (8)	24 (19)	6 (8)	13 (14)
Media	3,8	4,0	4,5	2,8	3,4	4,0	2,3	4,1	3,5	3,9
SD	3,63	3,09	3,35	3,38	3,50	3,38	3,10	3,53	3,83	3,50
Mediana	7,0	5,0	7,0	0,5	1,0	7,0	1,0	7,0	3,5	7,0
Min-Max	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7
Fase de Mantenimiento Completa*										
N (n ^o)	15 (12)	16 (15)	16 (14)	15 (10)	15 (9)	26 (24)	16 (9)	32 (25)	9 (9)	21 (17)
Media	42,9	44,8	51,2	33,4	21,7	31,1	20,4	43,8	44,2	25,1
SD	44,60	43,84	42,37	42,87	39,71	41,47	39,80	42,57	43,13	33,54
Mediana	25,0	31,3	60,7	15,8	0,0	7,0	0,0	24,6	39,3	7,7
Min-Max	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100

*Número de días con ingesta de laxantes durante los últimos 7 días de acuerdo con el diario del paciente; ** porcentaje de días con ingesta de laxantes durante la fase de mantenimiento de acuerdo con el diario del paciente n° número de pacientes que toman laxantes

Figura 17 Ingesta de laxantes en cada visita del estudio por dosis absoluta de naloxona – Población con ITT sin falta de valores

Número de días con ingesta de laxantes	Dosis Absoluta de Naloxona		
	Naloxona Placebo N=50 (100%)	Naloxona 10 mg N=49 (100%)	Naloxona 20 mg N=49 (100%)
Visita 3 (Aleatorización)*			
N (n [†])	46 (45)	44 (44)	45 (47)
Media	4,6	4,7	4,8
SD	2,78	2,99	2,73
Mediana	6,0	7,0	7,0
Min-Max	0-7	0-7	0-7
Visita 4 (Mantenimiento)*			
N (n [†])	46 (31)	44 (31)	47 (24)
Media	2,1	2,2	1,8
SD	2,62	2,46	2,52
Mediana	1,0	1,0	0,0
Min-Max	0-7	0-7	0-7
Visita 5 (Fin de Mantenimiento)*			
N (n [†])	43 (35)	37 (26)	40 (18)
Media	3,9	2,6	2,0
SD	3,38	3,34	3,14
Mediana	7,0	0,0	0,0
Min-Max	0-7	0-7	0-7
Visita 6 (Fin de seguimiento)*			
N (n [†])	42 (37)	32 (29)	36 (31)
Media	4,1	3,6	3,9
SD	3,28	3,51	3,37
Mediana	6,5	4,5	7,0
Min-Max	0-7	0-7	0-7
Fase de Mantenimiento Completa**			
N (n [†])	47 (41)	46 (38)	47 (35)
Media	46,4	36,5	31,3
SD	42,78	39,50	41,38
Mediana	37,5	15,8	7,1
Min-Max	0-100	0-100	0-100

*Número de días con ingesta de laxantes durante los últimos 7 días de acuerdo con el diario del paciente; ** porcentaje de días con ingesta de laxantes durante la fase de mantenimiento de acuerdo con el diario del paciente n[†] número de pacientes que toman laxantes

Figura 19 Resumen global de acontecimientos adversos durante la fase de mantenimiento por dosis absoluta de naloxona – Población de seguridad

Categoría	Dosis Absoluta de Naloxona													
	Naloxona Placebo		Naloxona 10 mg		Naloxona 20 mg		Naloxona 40 mg		Naloxona 10 mg		Naloxona 20 mg		Naloxona 40 mg	
	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)
Acont. Adversos	111	32 (64,0)	119	35 (68,6)	129	32 (62,7)	140	35 (70,0)	119	35 (68,6)	129	32 (62,7)	140	35 (70,0)
Con relación causal#	74	25 (50,0)	93	26 (51,0)	100	27 (52,9)	109	30 (60,0)	93	26 (51,0)	100	27 (52,9)	109	30 (60,0)
Conducentes a interrupción del fármaco bajo estudio	1	1 (2,0)	13	5 (9,8)	29	6 (11,8)	30	9 (18,0)	13	5 (9,8)	29	6 (11,8)	30	9 (18,0)
Acontec. Adversos Serios	1	1 (2,0)	5	3 (5,9)	1	1 (2,0)	3	3 (6,0)	5	3 (5,9)	1	1 (2,0)	3	3 (6,0)
Con relación causal #	0	0 (0,0)	3	1 (2,0)	0	0 (0,0)	2	2 (4,0)	3	1 (2,0)	0	0 (0,0)	2	2 (4,0)
Conducentes a interrupción del fármaco bajo estudio	1	1 (2,0)	5	3 (5,9)	1	1 (2,0)	3	3 (6,0)	5	3 (5,9)	1	1 (2,0)	3	3 (6,0)
Muertes	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

E=Número de acontecimientos
 #= Los acontecimientos adversos relacionados incluyen todos los acontecimientos enumerados con una relación clara, probable, posible o desconocida/ausente con respecto al fármaco bajo estudio

Figura 20 Acontecimientos adversos durante la fase de mantenimiento por relación de dosis de oxycodona/naloxona (de los cuales han informado $\geq 20\%$ de pacientes) y clase de sistema/órgano – Población de seguridad

Clase de Órgano / Sistema	Relaciones de Dosis									
	40 mg/ Placebo	60 mg/ Placebo	80 mg/ Placebo	1/1	1,5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=18 (100%)	N=34 (100%)	N=18 (100%)	N=33 (100%)	N=12 (100%)	N=22 (100%)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Trastornos gastrointestinales	5 (29,4)	10 (58,8)	4 (25,0)	7 (46,7)	11 (61,1)	16 (47,1)	8 (44,4)	16 (48,5)	6 (50,0)	9 (40,9)
Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos	4 (23,5)	6 (35,3)	6 (37,5)	4 (26,7)	8 (44,4)	8 (23,5)	8 (44,4)	9 (27,3)	1 (8,3)	11 (50,0)
Trastornos del sistema nervioso	3 (17,6)	8 (47,1)	6 (37,5)	1 (6,7)	8 (44,4)	9 (26,5)	5 (27,8)	5 (15,2)	1 (8,3)	5 (22,7)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejidos conectivos	3 (17,6)	3 (17,6)	1 (6,3)	3 (20,0)	3 (16,7)	7 (20,6)	4 (22,2)	9 (27,3)	2 (16,7)	5 (22,7)
Trastornos psiquiátricos	3 (17,6)	5 (29,4)	3 (18,8)	2 (13,3)	4 (22,2)	6 (17,6)	4 (22,2)	6 (18,2)	2 (16,7)	5 (22,7)
Trastornos del oído y laberínticos	0 (0,0)	6 (35,3)	2 (12,5)	1 (6,7)	3 (16,7)	4 (11,8)	2 (11,1)	2 (6,1)	1 (8,3)	3 (13,6)

Figura 21 Acontecimientos adversos durante la fase de mantenimiento por dosis absoluta de naloxona (de los cuales han informado $\geq 10\%$ de pacientes) y clase de sistema/órgano – Población de seguridad

Clase de Órgano/Sistema	Dosis Absoluta de Naloxona					
	Naloxona Placebo N=50 (100%)	Naloxona 10 mg N=51 (100%)	Naloxona 20 mg N=51 (100%)	Naloxona 40 mg N=50 (100%)	N	(%)
Trastornos gastrointestinales	19 (38,0)	22 (43,1)	24 (47,1)	27 (54,0)		
Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos	16 (32,0)	17 (33,3)	16 (31,4)	16 (32,0)		
Trastornos del sistema nervioso	17 (34,0)	9 (17,6)	11 (21,6)	14 (28,0)		
Trastornos musculoesqueléticos y de tejidos conectivos	7 (14,0)	8 (15,7)	13 (25,5)	12 (24,0)		
Trastornos psiquiátricos	11 (22,0)	10 (19,6)	8 (15,7)	11 (22,0)		
Trastornos del oído y laberínticos	8 (16,0)	6 (11,6)	4 (7,8)	6 (12,0)		
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	0 (0,0)	5 (9,8)	4 (7,8)	5 (10,0)		

Figura 22 Curvas de concentración plasmática media – tiempo para la oxidona con respecto al tiempo por tratamiento – Población con análisis completo en relación con la farmacocinética

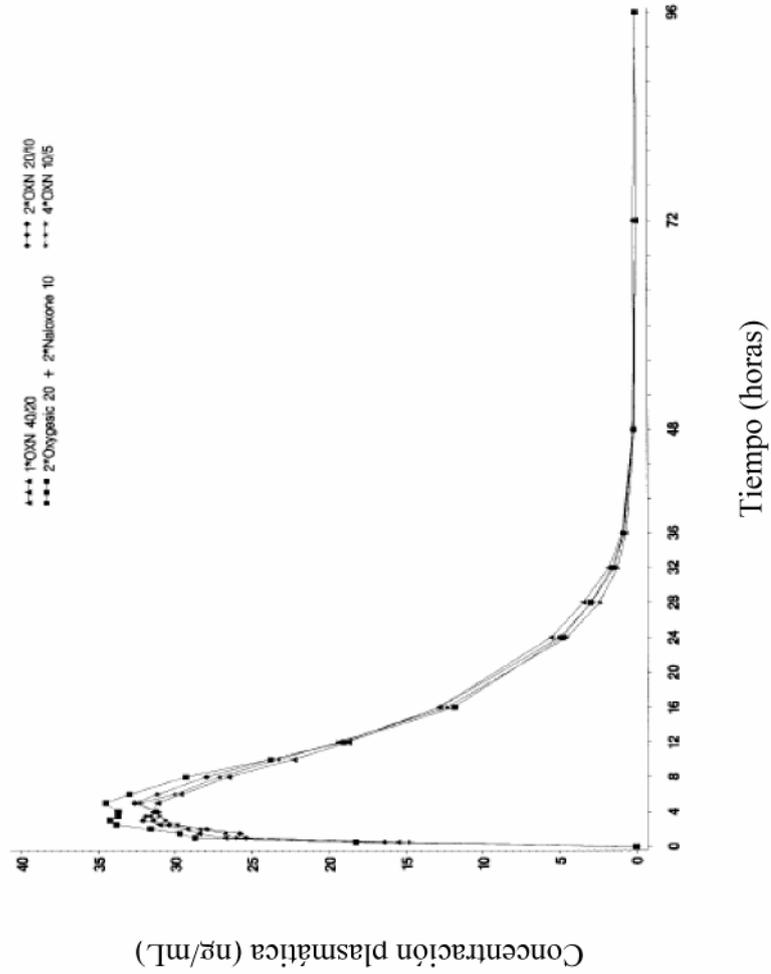


Figura 23 Curvas de concentración plasmática media – tiempo para naloxona-3-glucuronido con respecto al tiempo por tratamiento – Población con análisis completo en relación con la farmacocinética

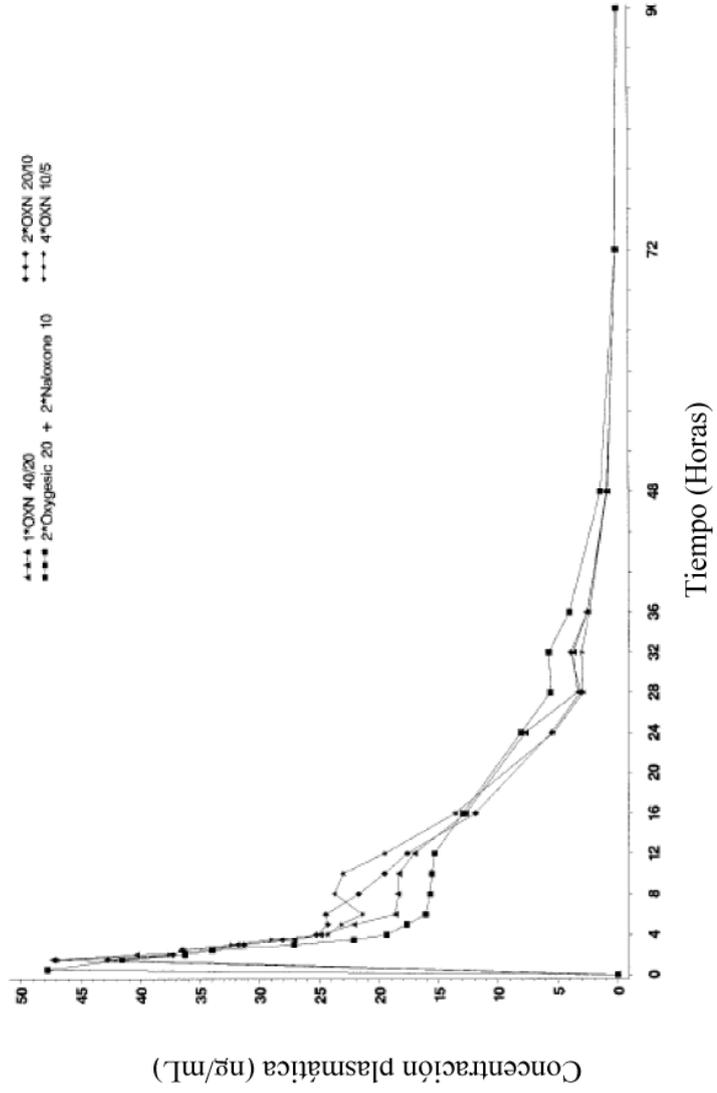


Figura 24 Curvas de concentración plasmática media – tiempo para la naloxona con respecto al tiempo por tratamiento – Población con análisis completo en relación con la farmacocinética

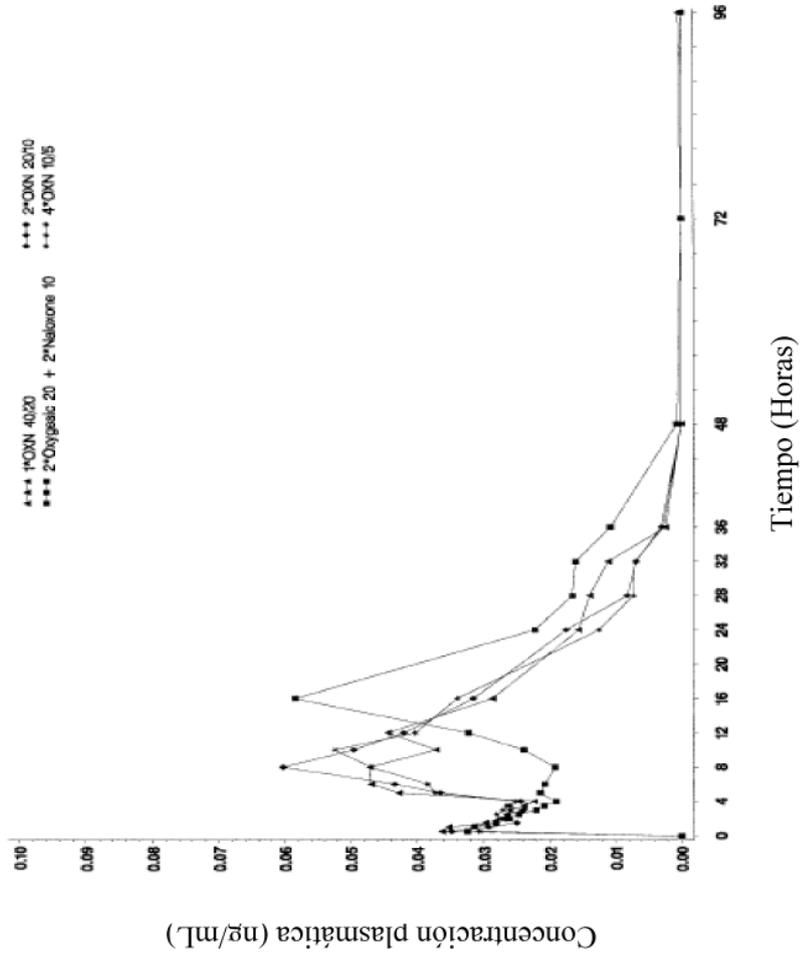


Figura 25 Curvas de concentración plasmática media – tiempo para la noroxicodona con respecto al tiempo por tratamiento – Población con análisis completo en relación con la farmacocinética

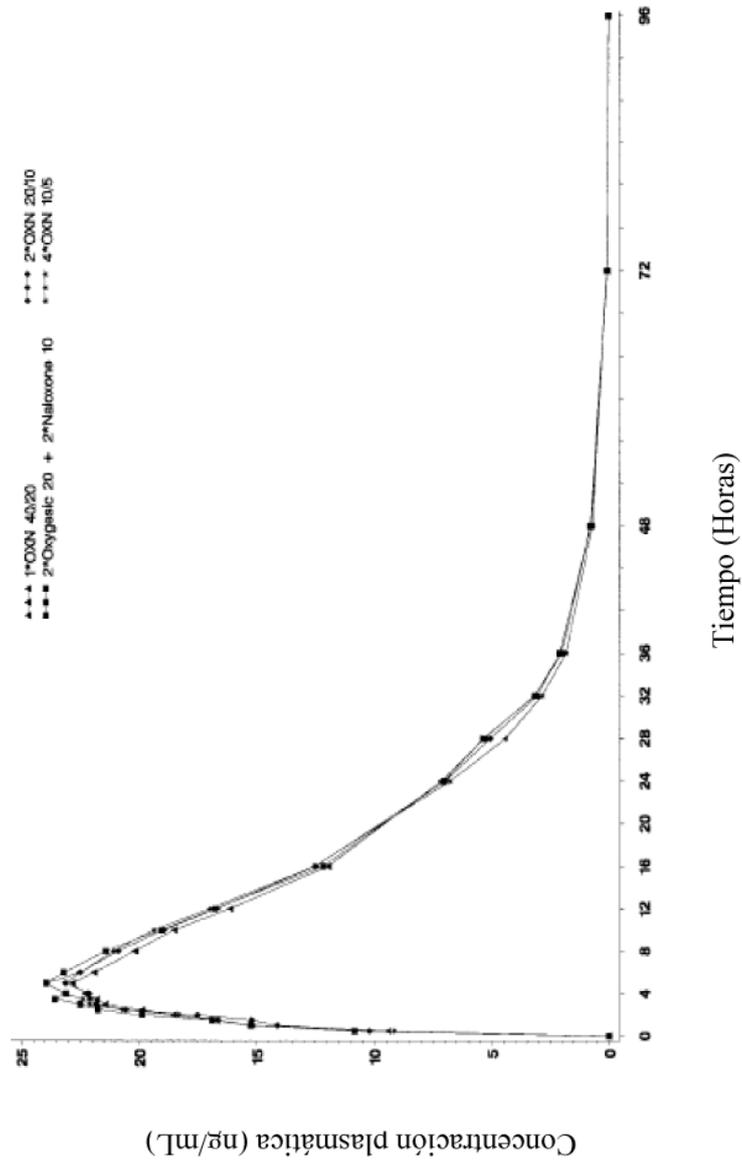


Figura 26 Curvas de concentración plasmática media – tiempo para la oximorfona con respecto al tiempo por tratamiento – Población con análisis completo en relación con la farmacocinética

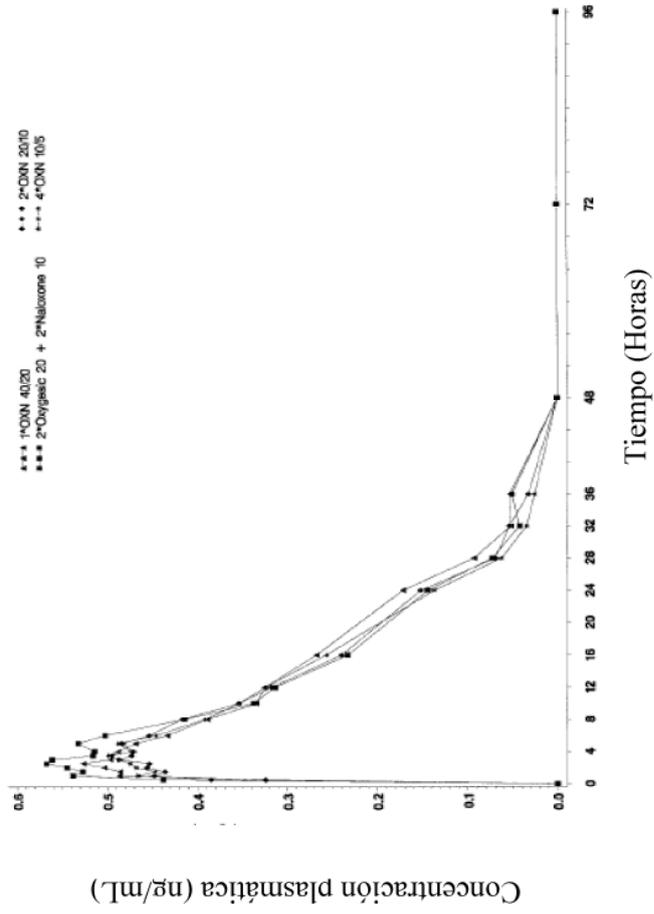


Figura 27 Curvas de concentración plasmática media – tiempo para la noroximorfona con respecto al tiempo por tratamiento – Población con análisis completo en relación con la farmacocinética

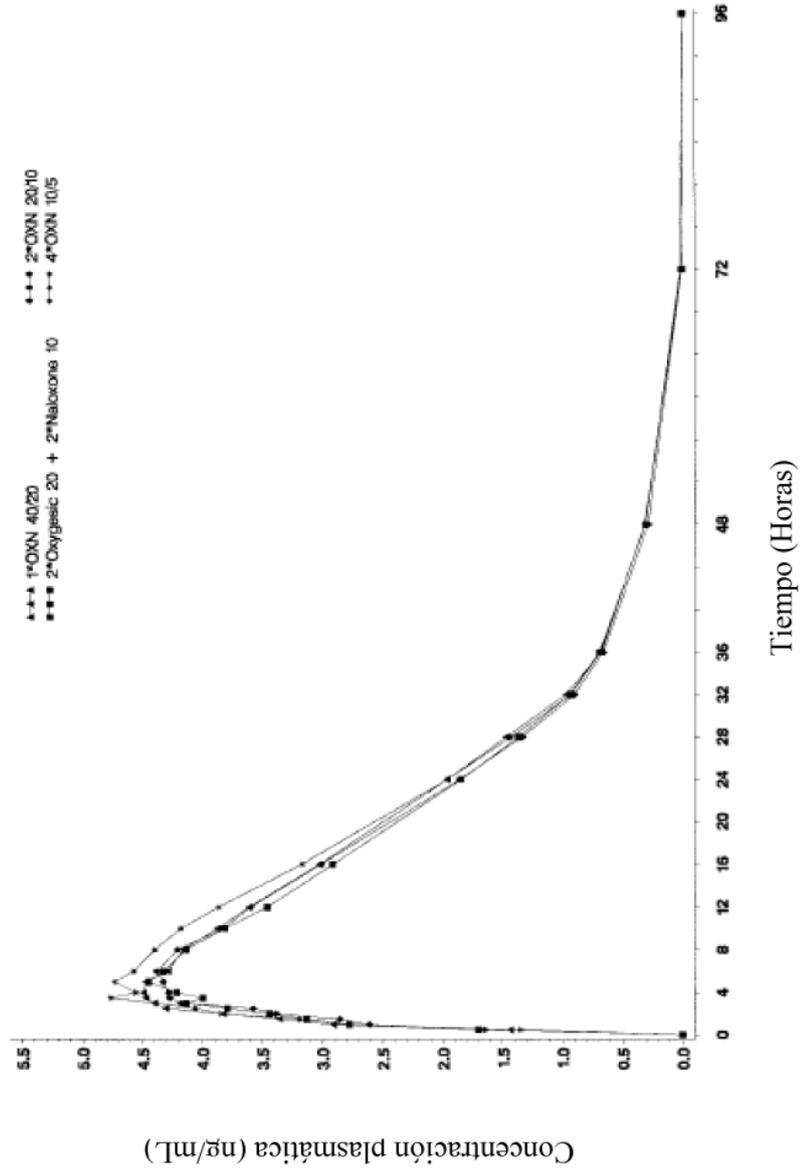


Figura 28 Curvas de concentración plasmática media – tiempo para 6-β-Naloxol con respecto al tiempo por tratamiento – Población con análisis completo en relación con la farmacocinética

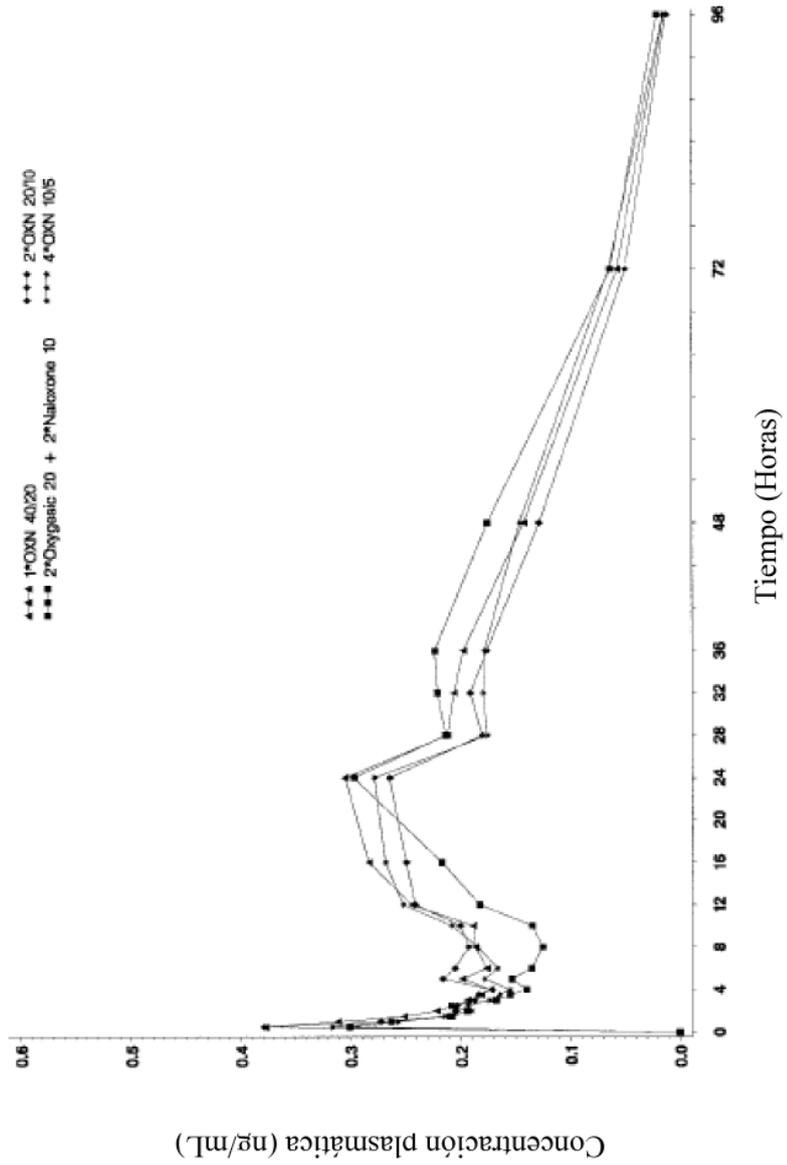


Figura 30: Perfiles plasmáticos medios de la oxicodona

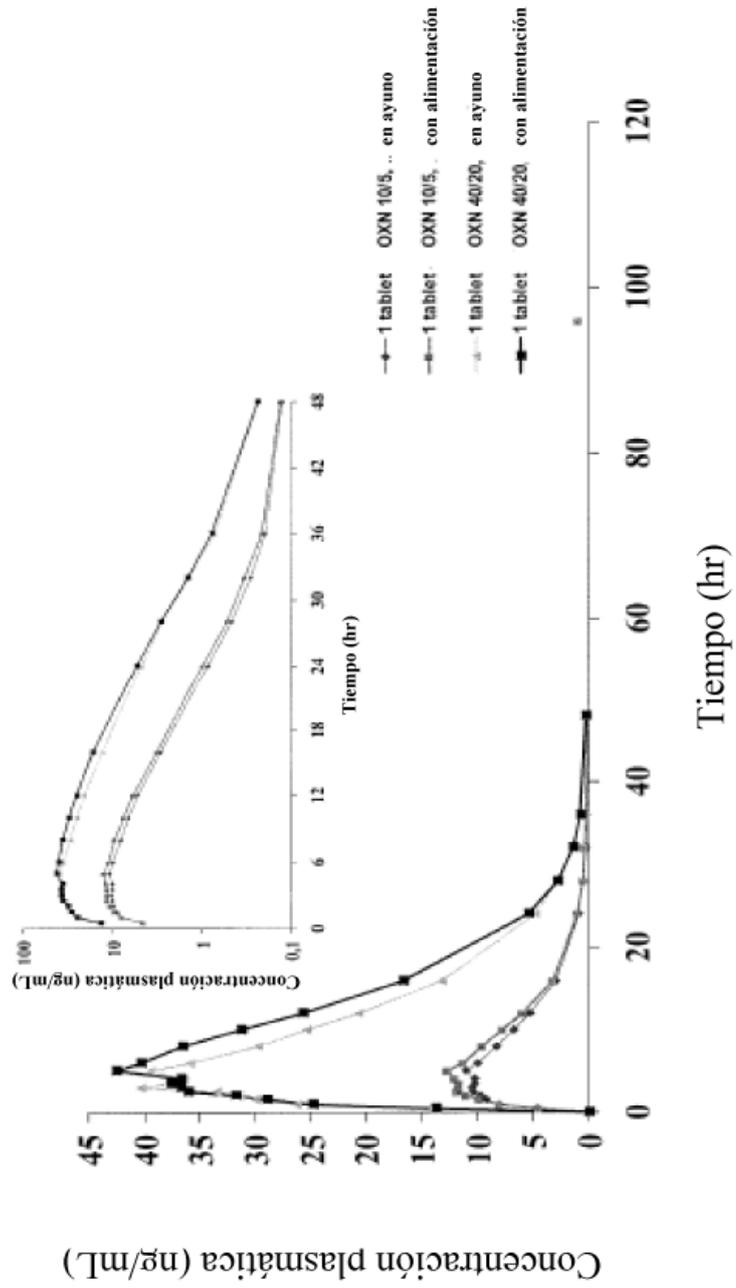


Figura 31: Perfiles plasmáticos medios de naloxona-3-glucuronido

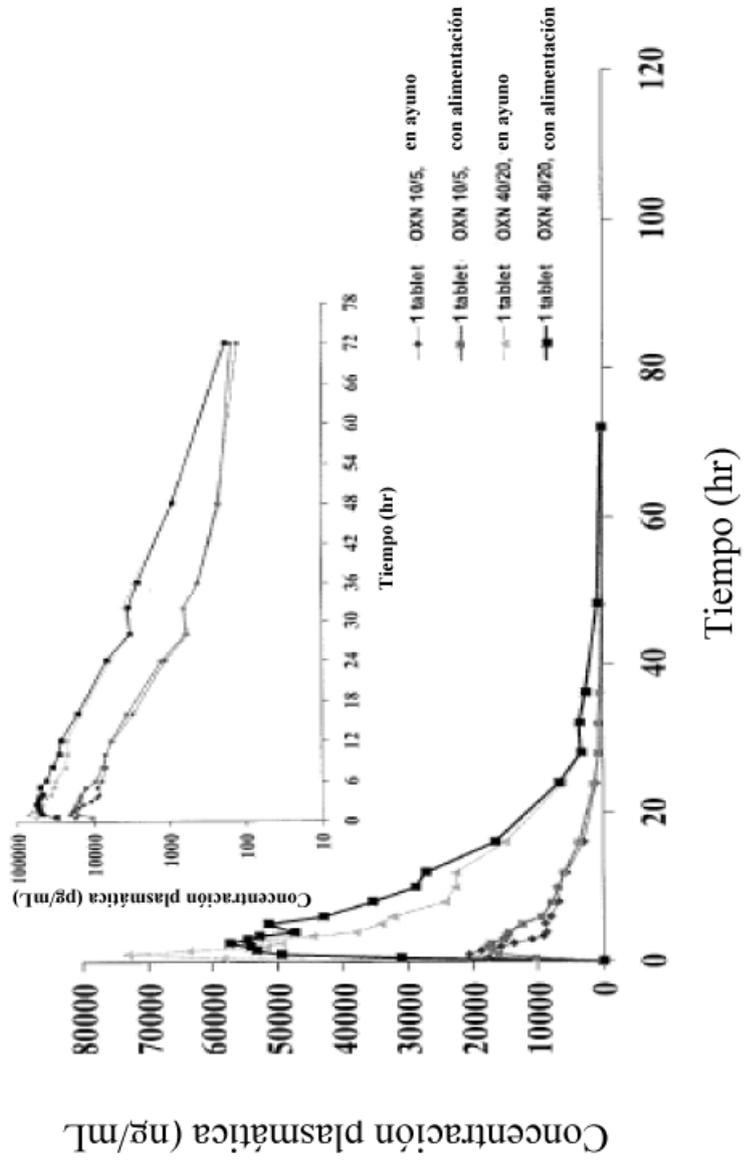


Figura 32 Resumen de parámetros farmacocinéticos de la oxidodona por tratamiento:
Población con análisis completo en relación con los parámetros farmacocinéticos del plasma

Parámetros PK	Estadística	OXN 40/20	OXN 40/20	OXN 10/5	OXN 10/5
		En ayuno	Con aliment.	En ayuno	Con aliment.
AUC [0-t] (ng.h/mL)	N	21	23	27	24
	Media (SD)	517,81(176,87)	604,34(198,84)	136,82 (41,04)	153,26(50,97)
	Mediana	453,96	543,65	141,87	144,00
	Min, Máx	261,26, 840,69	296,70, 1021,06	65,07, 216,93	76,39, 298,17
	Media Geométrica	489,46	574,33	130,43	145,62
	Media de LS exponenciada	506,70	594,03	130,22	148,55
AUC [0-Inf] (ng.h/mL)	N	21	23	26	23
	Media (SD)	519,67(177,55)	606,16(199,48)	136,11 (40,96)	155,37(52,01)
	Mediana	455,95	544,48	137,06	149,50
	Min-Máx	262,18, 842,79	297,35, 1025,03	65,71, 217,80	77,07, 299,48
	Media Geométrica	491,20	576,06	129,81	147,45
	Media de LS exponenciada	507,78	595,06	132,15	149,72
Cmax (ng/mL)	N	21	23	27	24
	Media (SD)	40,16(10,42)	50,29(12,92)	12,16 (3,54)	14,54(3,27)
	Mediana	37,60	45,10	12,50	13,80
	Min,Máx	23,90, 61,60	31,00, 77,50	6,06, 19,20	9,37, 23,00
	Media Geométrica	38,90	48,81	11,65	14,21
	Media de LS exponenciada	40,75	50,48	11,62	14,46
Tmax (h)	N	21	23	27	24
	Media (SD)	3,07 (1,519)	4,35 (3,109)	3,13 (1,370)	3,35 (1,463)
	Mediana	2,50	3,00	3,00	3,50
	Min, Máx	1,6	1,12	1,5	0,5, 5
	Media de LS	3,05	4,31	3,13	3,35
	t1/2 (h)	N	21	23	26
Media (SD)		5,10 (1,275)	4,85 (1,083)	4,40 (0,692)	4,12 (0,783)
Mediana		5,36	5,04	4,39	3,93
Min, Máx		2,88, 7,81	2,65, 6,81	3,37, 5,94	2,84, 6,93
Media de LS		5,15	4,89	4,43	4,18
LambdaZ (1/h)		N	21	23	26
	Media (SD)	0,146 (0,0423)	0,151 (0,0388)	0,161 (0,0251)	0,173 (0,0278)
	Mediana	0,129	0,138	0,158	0,177
	Min-Máx	0,089, 0,241	0,102, 0,262	0,117, 0,206	0,100, 0,244

Figura 33 Datos estadísticos para parámetros farmacocinéticos de la oxicodona, por tratamiento: Población con análisis completo en relación con los parámetros farmacocinéticos del plasma

Parámetros PK	Comparación del Tratamiento	Relación (%) de medias de de LS exponenciada	Diferencia de Medias de LS	IC del 90%	
				- Inferior	- Superior
AUC [0-t]	OxN 40/20 Alim. vs. OxN 40/20 Ayun.	117,23		112,78	121,86
	OxN 10/5 Alim. vs. OxN 10/5 Ayun.	114,07		109,97	118,34
AUC [0-inf]	OxN 40/20 Alim. vs. OxN 40/20 Ayun.	117,19		112,85	121,70
	OxN 10/5 Alim. vs. OxN 10/5 Ayun.	113,30		109,20	117,54
Cmax	OxN 40/20 Alim. vs. OxN 40/20 Ayun.	123,87		116,16	132,10
	OxN 10/5 Alim. vs. OxN 10/5 Ayun.	124,45		117,12	132,24
Tmax (h)	OxN 40/20 Alim. vs. OxN 40/20 Ayun.		1,26	0,37	2,15
	OxN 10/5 Alim. vs. OxN 10/5 Ayun.		0,21	-0,62	1,04
T1/2 (h)	OxN 40/20 Alim. vs. OxN 40/20 Ayun.		-0,26	-0,65	0,14
	OxN 10/5 Alim. vs. OxN 10/5 Ayun.		-0,25	-0,63	0,13

Figura 34 Estadísticos de resumen para parámetros farmacocinéticos de naloxona-3-glucurónido, por tratamiento: Población con análisis completo en relación con los parámetros farmacocinéticos del plasma

Parámetros PK	Estadística	OXN 40/20 ayuno	OXN 40/20 aliment.	OXN 10/5 ayuno	OXN 10/15 aliment.
AUC [0-t] (ng.h/mL)	n	21	23	27	24
	Media (SD)	638,86(196,83)	728,83(234,65)	161,18 (55,55)	176,11(71,59)
	Mediana	587,93	664,48	150,94	158,04
	Min-Máx	388,51, 1180,68	361,44, 1327,86	77,59, 299,63	88,38, 394,25
	Media Geométrica	613,20	695,95	152,00	164,50
	Media de LS Exponen.	641,76	712,62	152,45	162,90
AUC [0-Inf] (ng.h/mL)	n	17	19	19	12
	Media (SD)	671,14(203,28)	703,06(156,64)	164,33 (53,42)	201,64(72,25)
	Mediana	607,96	673,36	153,79	176,87
	Min-Máx	410,39, 1181,54	485,06, 1049,87	80,21, 301,98	132,91, 396,40
	Media Geométrica	645,00	687,07	156,41	192,51
	Media de LS Exponen.	653,82	718,21	156,10	169,75
Cmax (ng/mL)	n	21	23	27	24
	Media (SD)	86,05(24,39)	84,68(23,60)	23,65 (7,01)	24,30(9,03)
	Mediana	84,21	86,56	23,06	24,93
	Min-Máx	49,00, 159,26	45,37, 139,09	12,08, 43,04	10,28, 48,73
	Media Geométrica	83,08	81,48	22,65	22,74
	Media de LS Exponen.	84,54	82,31	22,67	22,41
Tmax (h)	n	21	23	27	24
	Media (SD)	1,07 (1,228)	3,04 (2,788)	1,13 (0,957)	2,50 (1,399)
	Mediana	0,50	2,50	1,00	2,25
	Min-Máx	0,5, 6	0,5, 12	0,5, 5	0,5, 5
	Media de LS	1,10	3,01	1,14	2,48
t1/2 (h)	n	17	19	19	12
	Media (SD)	7,73 (1,728)	7,44 (2,041)	9,16 (3,865)	7,70 (1,407)
	Mediana	7,88	7,59	8,10	7,64
	Min-Máx	5,47, 11,19	3,52, 11,19	4,12, 21,60	5,60, 9,68
	Media de LS	7,96	7,30	8,84	7,24
LambdaZ (1/h)	n	17	19	19	12
	Media (SD)	0,094 (0,0208)	0,101 (0,0325)	0,086 (0,0310)	0,093 (0,0179)
	Mediana	0,088	0,091	0,086	0,091
	Min-Máx	0,062, 0,127	0,062, 0,197	0,032, 0,168	0,072, 0,124

Figura 35 Datos estadísticos para parámetros farmacocinéticos de naloxona-3-glucurónico, por tratamiento: Población con análisis completo en relación con los parámetros farmacocinéticos del plasma

Parámetros PK	Comparación del Tratamiento	Relación (%) de medias de de LS exponenciada	Diferencia de Medias de LS	IC del 90%	
				- Inferior	- Superior
AUC [0-t]	OXN 40/20 Aliment. vs. OXN 40/20 Ayuno	111,04		105,79	116,56
	OXN 10/5 Aliment. vs. OXN 10/5 Ayuno	106,85		102,05	111,87
AUC [0-inf]	OXN 40/20 Aliment. vs. OXN 40/20 Ayuno	109,85		102,59	117,62
	OXN 10/5 Aliment. vs. OXN 10/5 Ayuno	108,74		100,72	117,39
Cmax	OXN 40/20 Aliment. vs. OXN 40/20 Ayuno	97,36		88,46	107,16
	OXN 10/5 Aliment. vs. OXN 10/5 Ayuno	98,85		90,33	108,18
Tmax (h)	OXN 40/20 Aliment. vs. OXN 40/20 Ayuno		1,91	1,12	2,71
	OXN 10/5 Aliment. vs. OXN 10/5 Ayuno		1,34	0,60	2,08
t1/2 (h)	OXN 40/20 Aliment. vs. OXN 40/20 Ayuno		-0,66	-1,99	0,66
	OXN 10/5 Aliment. vs. OXN 10/5 Ayuno		-1,59	-3,07	-0,12

Figura 36 Estadísticos de resumen para parámetros farmacocinéticos de la naloxona, por tratamiento: Población con análisis completo en relación con los parámetros farmacocinéticos del plasma

Parámetros PK	Estadística	OXN 40/20 Ayuno	OXN 40/20 Aliment.	OXN 10/5 Ayuno	OXN 10/5 Aliment.
AUC [0-t] (pg.h/mL)	n	21	23	27	24
	Media (SD)	953,14(652,46)	1089,05(813,25)	116,12 (163,04)	192,26(266,68)
	Mediana	800,75	870,45	45,10	99,64
	Min-Máx	164,75, 2737,35	320,08, 3350,23	0,00, 600,55	16,43, 1221,58
	Media Geométrica	772,36	910,17	65,59	102,37
	Media de LS Exponen.	737,78	916,77	59,48	98,34
AUC [0-Inf] (pg.h/mL)	n	3	6		
	Media (SD)	1851,24(638,07)	1389,93(1035,49)		
	Mediana	1974,87	1091,79		
	Min-Máx	1160,41, 2418,45	720,58, 3473,73		
	Media Geométrica	1769,68	1186,12		
	Media de LS Exponen.		1109,63		
Cmax (pg/mL)	n	21	23	27	24
	Media (SD)	73,73(45,14)	151,90(202,07)	24,65 (24,30)	50,02(46,88)
	Mediana	54,10	88,80	16,20	32,20
	Min-Máx	30,30, 177,00	50,20, 1034,00	0,00, 103,00	15,70, 205,00
	Media Geométrica	62,82	108,40	23,09	37,47
	Media de LS Exponen.	63,87	111,86	21,66	37,04
Tmax (h)	n	21	23	23	24
	Media (SD)	5,17 (4,613)	2,00 (2,174)	5,00 (3,286)	2,35 (3,184)
	Mediana	5,00	1,00	5,00	1,00
	Min-Máx	0,5,16	0,5, 8	0,5, 12	0,5, 12
	Media de LS	5,06	1,93	4,77	2,32
T1/2 (h)	n	9	7		
	Media (SD)	13,90 (5,379)	9,88 (5,397)		
	Mediana	13,08	8,39		
	Min-Máx	6,39, 21,79	5,10, 21,54		
	Media de LS		9,32		
LambdaZ (1/h)	n	9	7		
	Media (SD)	0,059 (0,0290)	0,083 (0,0315)		
	Mediana	0,053	0,083		
	Min-Máx	0,032, 0,108	0,032, 0,136		

Figura 37 Datos estadísticos para parámetros farmacocinéticos de naloxona, por tratamiento: Población con análisis completo en relación con los parámetros farmacocinéticos del plasma

Parámetros PK	Comparación del Tratamiento	Relación (%) de medias de de LS exponenciada	Diferencia de Medias de LS	IC del 90%	
				- Inferior	- Superior
AUC [0-t]	OxN 40/20 Aliment. vs. OxN 40/20 Ayuno	124,26		92,88	166,25
	OxN 10/5 Aliment. vs. OxN 10/5 Ayuno	165,34		123,63	221,12
AUC [0-inf]	OxN 40/20 Aliment. vs. OxN 40/20 Ayuno				
Cmax	OxN 40/20 Aliment. vs. OxN 40/20 Ayuno	175,13		137,24	223,47
	OxN 10/5 Aliment. vs. OxN 10/5 Ayuno	171,03		134,36	217,72
Tmax (h)	OxN 40/20 Aliment. vs. OxN 40/20 Ayuno		-3,13	-4,53	-1,72
	OxN 10/5 Aliment. vs. OxN 10/5 Ayuno		-2,46	-3,84	-1,08
t1/2 (h)	OxN 40/20 Aliment. vs. OxN 40/20 Ayuno				

Figura 38 Diagrama del estudio

*SD = Fármaco en estudio de acuerdo con programa de asignación aleatoria
 P1-P5 = Períodos 1-5 cada uno idéntico con una dosis única del fármaco en estudio de acuerdo con el programa de asignación aleatoria, seguido por un lavado de ≥ 7 días (Períodos 1,2,3 y 4 solamente)*

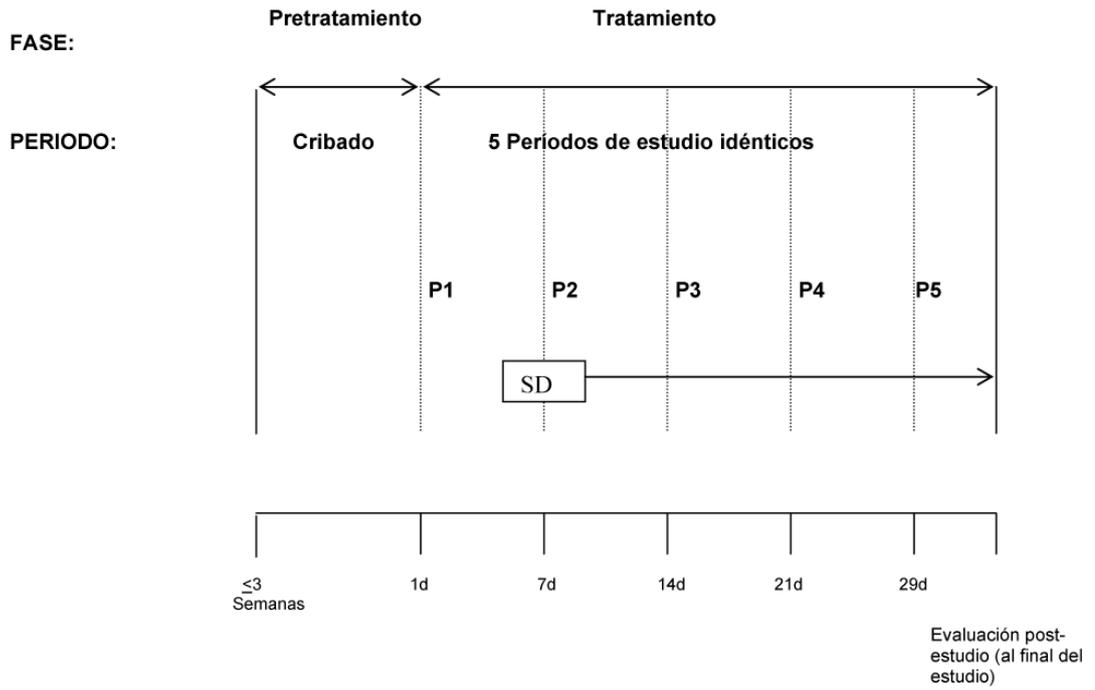
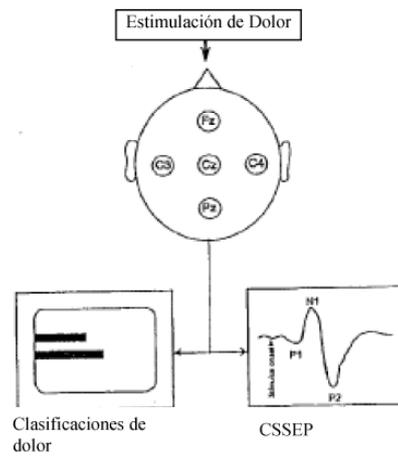


Figura 39

Módulo de dolor experimental



Componentes del Potencial Evocado relacionado con el Dolor

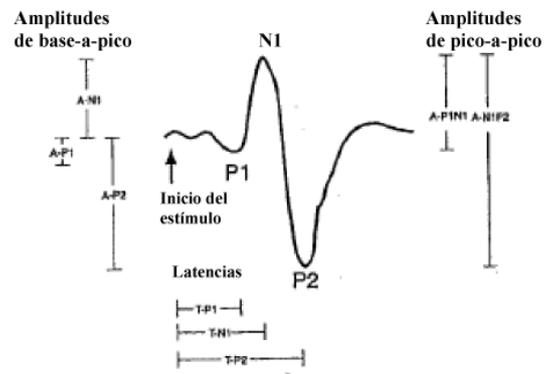


Figura 40

Figura 41 Potenciales evocados relacionados con el dolor, cambios totales, estadísticamente significativos, con respecto a la línea basal en la amplitud P1, la amplitud P1N1, la latencia P1 y la latencia P2 después de una estimulación con CO₂ al 60 y al 70%; población de seguridad

	Tratamiento Global	Oxicodona PR	Oxi nal 20/5	Oxi nal 20/15	Oxi nal 20/45	Placebo
Amplitud P1 (en µV)						
<u>Cz CO₂ al 70%</u>						
Media	-	-2,25	-2,51	-0,31	-2,58	9,27
SD	-	8,302	15,054	11,527	13,276	13,493
Valor p	0,0460	0,0101	0,0090	0,0326	0,0167	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,9811	0,6414	0,8996	-
Oxi PR						
Amplitud P1N1 (en µV)						
<u>C4 CO₂ al 60%</u>						
Media	-	-15,25	-9,93	-6,43	-2,25	-1,31
SD	-	16,643	15,333	11,578	10,076	8,875
Valor p	0,0125	0,0040	0,0841	0,3345	0,8294	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,2184	0,0463	0,0024	-
Oxi PR						
Latencia P1 (en ms)						
<u>Cz CO₂ al 60%</u>						
Media	-	97,6	83,4	50,4	36,6	-16,8
SD	-	55,02	59,81	84,22	80,26	55,22
Valor p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0035	0,0313	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,5354	0,0307	0,0049	-
Oxi PR						
Cz CO₂ al 70%						
Media	-	85,0	101,0	32,2	41,2	8,6
SD	-	61,84	74,97	85,16	77,73	73,51
Valor p	0,0006	0,0010	0,0001	0,2431	0,0543	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,5087	0,0261	0,1684	-
Oxi PR						
C3 CO₂ al 60%						
Media	-	96,8	72,2	56,2	31,6	-25,6
SD	-	57,01	67,58	76,25	105,42	71,74
Valor p	0,0001	<0,0001	0,0003	0,0024	0,0408	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,3701	0,1170	0,0133	-
Oxi PR						

Figura 41 Continuación

Potenciales evocados relacionados con el dolor, cambio total, estadísticamente significativo, con respecto a la línea basal en la amplitud P1, la amplitud P1N1, la latencia P1 y la latencia P2 después de una estimulación con CO₂ al 60 y al 70%; población de seguridad (continuación)

	Tratamiento Global	Oxicodona PR	Oxi nal 20/5	Oxi nal 20/15	Oxi nal 20/45	Placebo
C3 CO₂ al 70%						
Media	-	76,0	96,0	31,6	39,4	-6,4
SD	-	68,49	73,62	101,19	91,30	82,10
Valor p	0,0012	0,0018	0,0001	0,1167	0,0207	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,3982	0,0966	0,4196	-
Oxi PR						
C4 CO₂ al 60%						
Media	-	95,0	68,6	35,0	39,4	-17,2
SD	-	55,58	78,79	74,69	96,89	82,37
Valor p	0,0011	0,0001	0,0017	0,0542	0,0585	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,3209	0,0242	0,0294	-
Oxi PR						
C4 CO₂ al 70%						
Media	-	86,6	88,4	40,4	38,0	-17,2
SD	-	66,79	69,03	104,42	91,37	78,24
Valor p	0,0004	0,0001	0,0001	0,0265	0,0111	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,8705	0,0773	0,1849	-
Oxi PR						
Fz CO₂ al 60%						
Media	-	88,4	86,6	27,6	32,2	-20,2
SD	-	59,67	68,49	86,39	57,84	72,95
Valor p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0328	0,0291	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,9806	0,0040	0,0069	-
Oxi PR						
Fz CO₂ al 70%						
Media	-	56,4	82,4	27,0	28,8	-23,2
SD	-	82,34	86,69	91,18	104,66	97,31
Valor p	0,0061	0,0077	0,0003	0,0925	0,0406	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,3089	0,2961	0,5532	-
Oxi PR						
Pz CO₂ al 60%						
Media	-	81,8	66,0	24,2	24,8	-2,2
SD	-	59,19	87,53	100,34	91,52	69,40
Valor p	0,0144	0,0027	0,0099	0,3523	0,2873	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,6298	0,0308	0,0516	-
Oxi PR						

Figura 41 Continuación

Potenciales evocados relacionados con el dolor, cambio total, estadísticamente significativo, con respecto a la línea basal en la amplitud P1, la amplitud P1N1, la latencia P1 y la latencia P2 después de una estimulación con CO₂ al 60 y al 70%; población de seguridad (continuación)

	Tratamiento Global	Oxicodona PR	Oxi nal 20/5	Oxi nal 20/15	Oxi nal 20/45	Placebo
<u>Pz CO₂ al 70%</u>						
Media	-	75,0	80,2	38,8	26,2	-1,0
SD	-	87,62	89,76	82,47	74,80	94,46
Valor p	0,0135	0,0041	0,0018	0,1130	0,1271	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,7939	0,1732	0,1788	-
Oxi PR						
<u>Latencia P2 (en ms)</u>						
<u>Cz CO₂ al 70%</u>						
Media	-	92,8	144,8	122,4	42,2	-48,0
SD	-	165,79	173,28	259,11	143,96	261,14
Valor p	0,0293	0,0288	0,0037	0,0073	0,1088	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,4558	0,5928	0,5800	-
Oxi PR						
<u>Fz CO₂ al 60%</u>						
Media	-	97,8	118,2	154,8	-8,6	-32,4
SD	-	177,66	228,17	200,21	95,89	260,44
Valor p	0,0175	0,0550	0,0176	0,0054	0,7140	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,6440	0,3564	0,1260	-
Oxi PR						
<u>Pz CO₂ al 70%</u>						
Media	-	76,2	106,4	153,6	47,4	-63,8
SD	-	151,19	177,11	256,77	123,53	246,66
Valor p	0,0117	0,0280	0,0088	0,0006	0,0586	-
Placebo						
Valor p	-	-	0,6673	0,1813	0,7899	-
Oxi PR						

Tablas de referencia cruzada 14.2.1.1-14.2.1.10

Se pudieron observar cambios significativos con respecto a la línea basal en la latencia P1 en relación con el tiempo de tratamiento en la posición de registro Cz después de una estimulación con CO₂ al 60% y los mismos se presentan gráficamente en la Figura 5.

Potenciales evocados relacionados con el dolor: cambios principales, con respecto a la línea basal, en la latencia P1 en la posición de registro Cz después de una estimulación con CO₂ al 60; población con análisis completo en relación con la farmacocinética

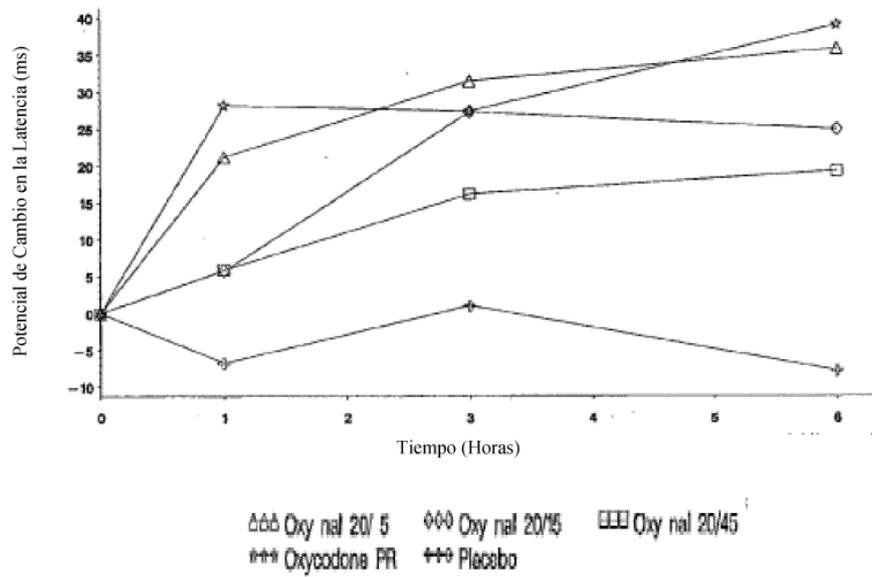


Figura 42

Fig. 43 Puntuaciones medias de dolor tónico en la 2ª mitad del periodo de tratamiento, cambio con respecto a la línea basal en relación con el tiempo de tratamiento: población con análisis completo en relación con la farmacocinética

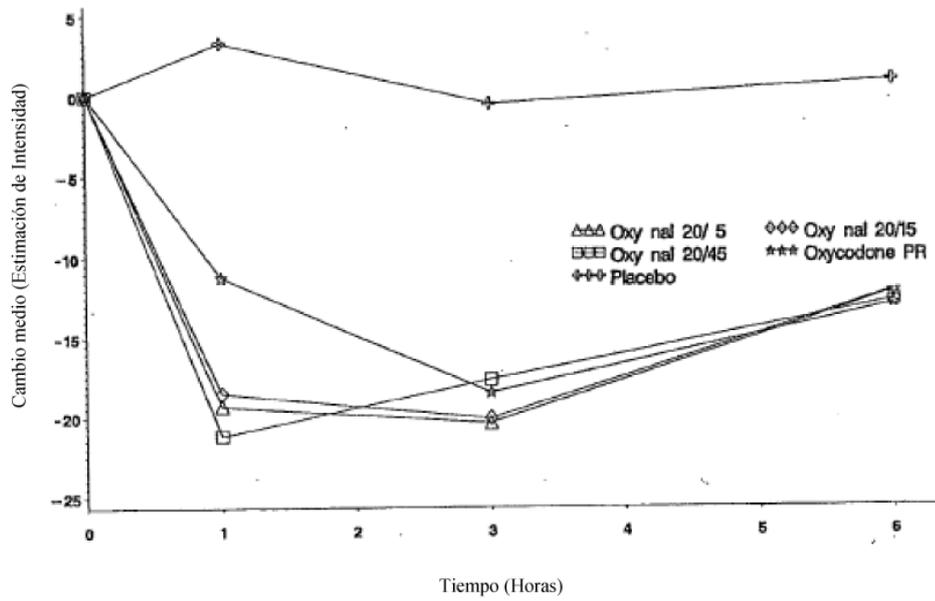
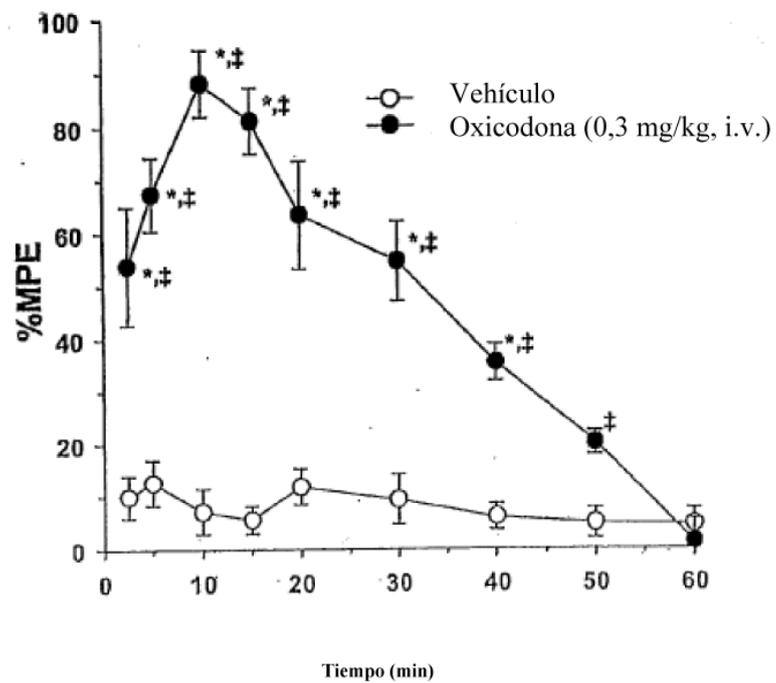


Figura 44 Determinación del tiempo de pico de la antinocicepción por oxicodona intravenosa en ratas Sprague Dawley macho en la prueba de retracción en agua tibia a 51°C



* $p < 0,05$, en comparación con la latencia de retracción basal
 ‡ $p < 0,05$, en comparación con el instante de tiempo del vehículo respectivo

Figura 45 Respuesta a dosis de la antinocicepción por oxycodona intravenosa en ratas Sprague Dawley macho en la prueba de retracción en agua tibia a 51°C

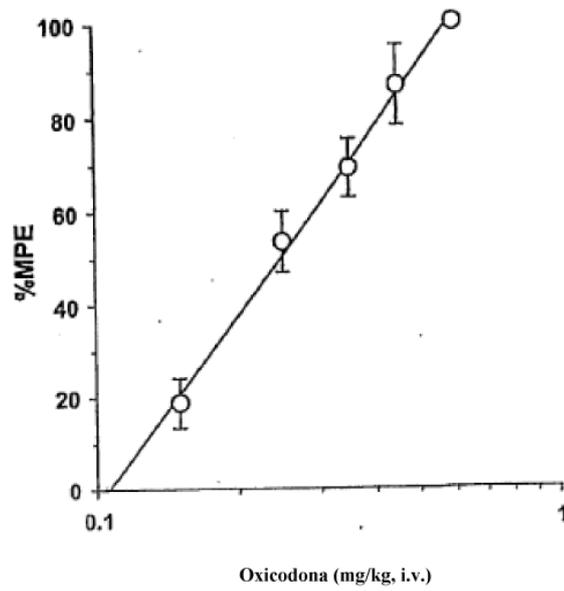
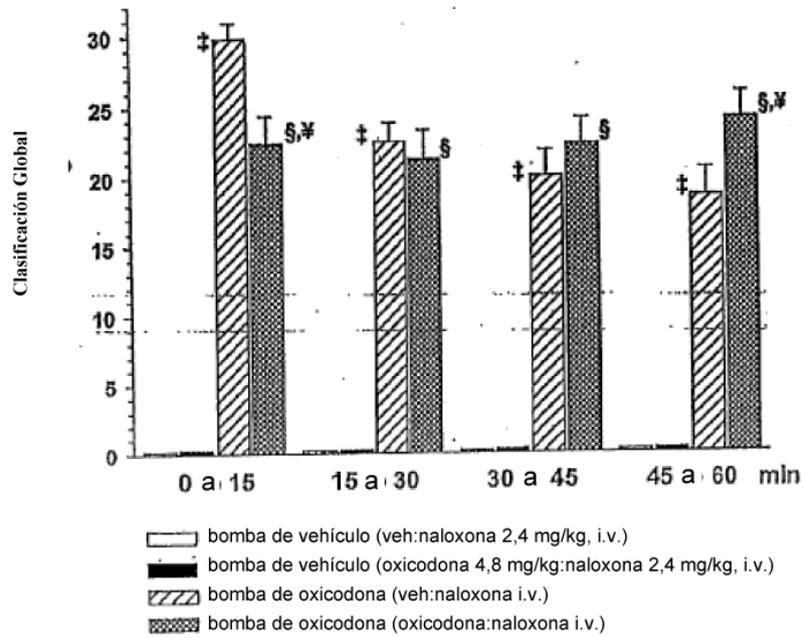
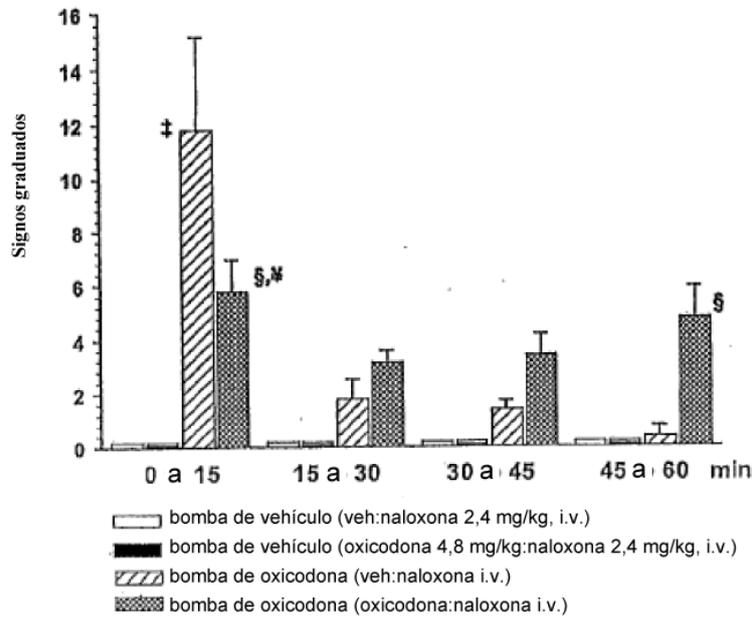


Figura 46 Clasificación global del desencadenamiento de abstinencia en ratas dependientes de oxycodona tras la administración intravenosa de 2:1 oxycodona:naloxona o vehículo:naloxona en ratas dependientes de oxycodona (bomba de oxycodona) – Comparación con animales noveles (bomba de vehículo)



‡ p<0,05, en comparación con bomba de vehículo (veh:naloxona 2,4 mg/kg, i.v.)
 § p<0,05, en comparación con bomba de vehículo (oxycodona 4,8 mg/kg:naloxona 2,4 mg/kg, i.v.)
 ¥ p<0,05, en comparación con bomba de oxycodona (veh:naloxona i.v.)

Figura 47 Desencadenamiento de signos de abstinencia graduados para sacudidas de tipo perro mojado e intentos de escape con oxycodona:naloxona 2:1 intravenosa o vehículo:naloxona en ratas dependientes de oxycodona (bomba de oxycodona) – Comparación con animales noveles (bomba de vehículo)



‡ p<0,05, en comparación con bomba de vehículo (veh:naloxona 2,4 mg/kg, i.v.)

§ p<0,05, en comparación con bomba de vehículo (oxycodona 4,8 mg/kg:naloxona 2,4 mg/kg, i.v.)

¥ p<0,05, en comparación con bomba de oxycodona (veh:naloxona i.v.)

Figura 48 Pérdida de peso tras 2,5 h de abstinencia desencadenada por la administración de oxycodona:naloxona 2:1 intravenosa o vehículo:naloxona en ratas dependientes de oxycodona (bomba de oxycodona) – Comparación con animales noveles (bomba de vehículo)

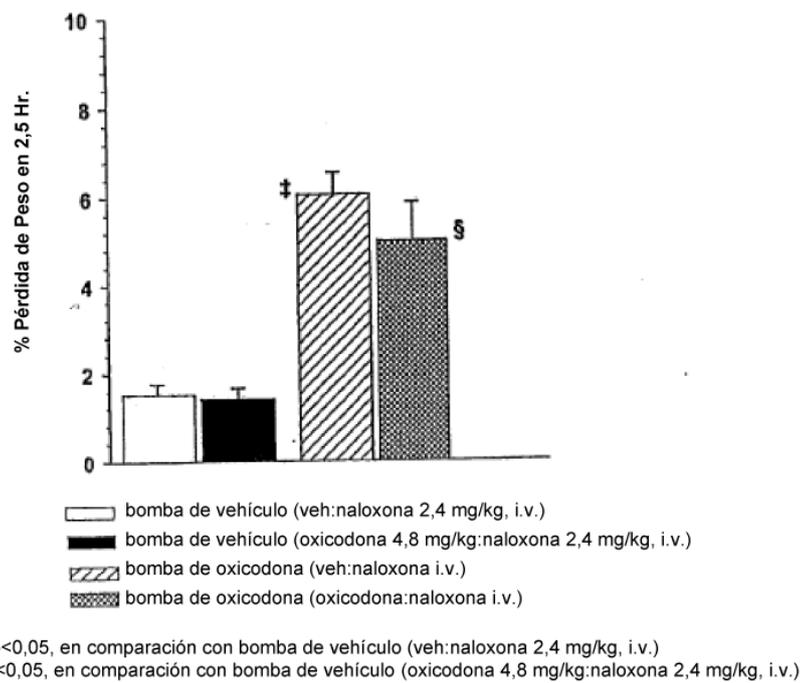


Fig. 49 Puntuaciones suma para acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona en cada visita del estudio por relación de dosis de oxycodona/naloxona – Población con ITT sin falta de valores

	Relaciones de Dosis									
	40 mg/ Placebo	60 mg/ Placebo	80 mg/ Placebo	1/1	1,5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
Puntuaciones suma	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=11 (100%)	N=22 (100%)
Visita 4 (Mantenimiento)*										
N (n+)	15 (1)	17 (5)	16 (0)	15 (3)	15 (6)	28 (6)	16 (5)	31 (8)	11 (2)	21 (2)
Media	0,1	0,4	0,0	0,7	1,1	0,7	0,8	0,6	0,4	0,4
SD	0,26	0,71	0,0	1,71	2,12	1,44	1,47	1,38	0,81	1,43
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Min-Max	0-1	0-2	0-0	0-6	0-8	0-4	0-4	0-6	0-2	0-6
Visita 5 (Fin de Mantenimiento)*										
N (n+)	14 (1)	17 (4)	15 (1)	14 (0)	14 (4)	28 (4)	12 (0)	29 (3)	10 (1)	19 (1)
Media	0,1	0,3	0,1	0,0	0,4	0,4	0,0	0,1	0,2	0,1
SD	0,27	0,59	0,26	0,0	0,85	0,99	0,0	0,31	0,63	0,23
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Min-Max	0-1	0-2	0-1	0-0	0-3	0-4	0-0	0-1	0-2	0-1
Fase de Mantenimiento Completada**										
N (n+)	15 (3)	17 (9)	16 (3)	15 (5)	15 (9)	29 (10)	16 (6)	31 (12)	11 (4)	21 (9)
Media	0,4	0,9	0,3	1,1	1,5	1,2	1,1	1,3	0,8	1,0
SD	1,06	1,11	0,58	1,96	2,20	1,93	1,81	1,88	1,33	1,66
Mediana	0,0	1,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Min-Max	0-4	0-4	0-2	0-6	0-8	0-6	0-6	0-6	0-4	0-7

*Puntuaciones suma para acontecimientos adversos provocados, durante los últimos 7 días; **Puntuaciones suma para acontecimientos adversos provocados, durante la fase de mantenimiento completa

n+ Número de pacientes con al menos un efecto secundario provocado típico de la naloxona

Fig. 50 Puntuaciones suma para acontecimientos adversos provocados típicos de la naloxona en cada visita del estudio por dosis absoluta de naloxona – Población con ITT sin falta de valores

Puntuaciones suma	Dosis Absoluta de Naloxona			
	Naloxona Placebo N=50 (100%)	Naloxona 10 mg N=49 (100%)	Naloxona 20 mg N=49 (100%)	Naloxona 40 mg N=48 (100%)
Visita 4 (Mantenimiento)*				
N (n+)	48 (6)	47 (6)	47 (14)	43 (12)
Media	0,2	0,3	0,8	0,9
SD	0,48	1,07	1,47	1,84
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0
Min-Max	0-2	0-6	0-6	0-8
Visita 5 (Fin de Mantenimiento)*				
N (n+)	46 (6)	42 (4)	43 (4)	41 (5)
Media	0,2	0,1	0,2	0,2
SD	0,42	0,40	0,57	0,80
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0
Min-Max	0-2	0-2	0-3	0-4
Fase de Mantenimiento Completa**				
N (n+)	48 (15)	47 (17)	47 (18)	44 (20)
Media	0,5	0,8	1,2	1,4
SD	0,97	1,43	1,94	2,06
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0
Min-Max	0-4	0-7	0-6	0-8

*Puntuaciones suma para acontecimientos adversos provocados, durante los últimos 7 días; **Puntuaciones suma para acontecimientos adversos provocados, durante la fase de mantenimiento completa

n+ Número de pacientes con al menos un efecto secundario provocado típico de la naloxona

Fig. 51 Puntuaciones suma para acontecimientos adversos provocados típicos de opioides en cada visita del estudio por relación de dosis de oxycodona/naloxona – Población con ITT sin falta de valores

		Relaciones de Dosis									
		40 mg/ Placebo	60 mg/ Placebo	80 mg/ Placebo	1/1	1,5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
Puntuaciones suma		N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=11 (100%)	N=22 (100%)
Visita 3 (Aleatorización)*											
N (n+)		17 (2)	17 (5)	16 (3)	15 (3)	17 (6)	32 (3)	17 (10)	32 (10)	11 (1)	22 (8)
Media		0,4	1,0	0,4	0,2	0,7	0,3	1,5	1,0	0,5	0,9
SD		1,22	1,77	1,02	0,41	1,10	0,95	1,66	1,82	1,51	1,36
Mediana		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0
Min-Max		0-5	0-5	0-4	0-1	0-3	0-5	0-5	0-7	0-5	0-4
Visita 4 (Mantenimiento)*											
N (n+)		15 (4)	17 (10)	16 (4)	15 (5)	15 (7)	28 (6)	16 (8)	31 (10)	11 (1)	21 (10)
Media		0,7	1,0	0,5	0,5	1,7	0,5	1,4	0,6	0,4	0,9
SD		1,40	1,27	1,03	0,83	2,96	1,29	2,22	1,09	1,21	1,18
Mediana		0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0
Min-Max		0-5	0-5	0-3	0-2	0-10	0-5	0-8	0-5	0-4	0-4
Visita 5 (Fin de Mantenimiento)*											
N (n+)		14 (2)	17 (7)	15 (2)	14 (0)	14 (2)	28 (0)	12 (1)	29 (4)	10 (1)	19 (4)
Media		0,6	1,1	0,3	0,0	0,3	0,0	0,1	0,3	0,2	0,3
SD		1,50	1,56	0,70	0,0	0,83	0,0	0,29	0,75	0,63	0,56
Mediana		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Min-Max		0-5	0-5	0-2	0-0	0-3	0-0	0-1	0-3	0-2	0-2
Visita 6 (Fin de Seguimiento)*											
N (n+)		13 (1)	17 (5)	15 (0)	14 (1)	13 (4)	26 (0)	12 (0)	28 (2)	10 (0)	18 (2)
Media		0,1	0,5	0,0	0,1	0,5	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1
SD		0,28	1,07	0,0	0,27	0,78	0,0	0,0	0,59	0,0	0,32
Mediana		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Min-Max		0-1	0-4	0-0	0-1	0-2	0-0	0-0	0-3	0-0	0-1
Fase de Mantenimiento Completa**											
N (n+)		15 (5)	17 (13)	16 (7)	15 (7)	15 (9)	29 (11)	16 (10)	31 (14)	11 (4)	21 (11)
Media		1,0	2,1	0,9	0,8	2,2	1,1	1,9	1,0	0,8	1,3
SD		1,69	1,82	1,26	0,94	2,91	2,01	2,42	1,43	1,33	1,83
Mediana		0,0	2,0	0,0	0,0	2,0	0,0	1,0	0,0	0,0	1,0
Min-Max		0-5	0-6	0-4	0-2	0-10	0-8	0-8	0-5	0-4	0-6

*Puntuaciones suma para acontecimientos adversos provocados, durante los últimos 7 días; **Puntuaciones suma para acontecimientos adversos provocados, durante la fase de mantenimiento completa

n+ Número de pacientes con al menos un efecto secundario provocado típico de opioides

Fig. 52 Puntuaciones suma para acontecimientos adversos provocados típicos de opioides en cada visita del estudio por dosis absoluta de naloxona – Población con ITT sin falta de valores

Puntuaciones suma	Dosis Absoluta de Naloxona		
	Naloxona Placebo N=50 (100%)	Naloxona 10 mg N=49 (100%)	Naloxona 20 mg N=49 (100%)
Visita 3 (Aleatorización)*			
N (n+)	50 (10)	49 (15)	48 (16)
Media	0,6	0,9	0,3
SD	1,39	1,67	0,75
Mediana	0,0	0,0	0,0
Min-Max	0-5	0-7	0-5
Visita 4 (Mantenimiento)*			
N (n+)	48 (18)	47 (16)	43 (17)
Media	0,7	0,7	0,8
SD	1,23	1,26	1,63
Mediana	0,0	0,0	0,0
Min-Max	0-5	0-5	0-8
Visita 5 (Fin de Mantenimiento)*			
N (n+)	46 (11)	42 (7)	43 (3)
Media	0,7	0,3	0,1
SD	1,34	0,63	0,50
Mediana	0,0	0,0	0,0
Min-Max	0-5	0-2	0-3
Visita 6 (Fin de Seguimiento)*			
N (n+)	45 (6)	41 (2)	41 (2)
Media	0,2	0,0	0,1
SD	0,70	0,22	0,49
Mediana	0,0	0,0	0,0
Min-Max	0-4	0-1	0-3
Fase de Mantenimiento Completa**			
N (n+)	48 (25)	47 (23)	44 (20)
Media	1,3	1,2	1,4
SD	1,67	1,61	1,88
Mediana	1,0	0,0	0,0
Min-Max	0-6	0-6	0-8

*Puntuaciones suma para acontecimientos adversos provocados, durante los últimos 7 días; **Puntuaciones suma para acontecimientos adversos provocados, durante la fase de mantenimiento completa

n+ Número de pacientes con al menos un efecto secundario provocado típico de opioides