

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 344**

21 Número de solicitud: 201230814

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

29.05.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.12.2013

71 Solicitantes:

ONEDOSE PHARMA, S.L. (100.0%)
Ca L'Alegre de Dalt 28
08024 Barcelona ES

72 Inventor/es:

PARDINA CLAR, Rosa

74 Agente/Representante:

CARBONELL CALLICÓ, Josep

54 Título: **Composición farmacéutica de diacetilmorfina y naloxona para administración oral**

57 Resumen:

Composición farmacéutica de diacetilmorfina y naloxona para administración oral; que comprende diacetilmorfina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, naloxona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, con una relación ponderal entre diacetilmorfina:naloxona está comprendida entre 24:1 y 26:1. La invención también comprende un comprimido con esta composición y el uso de dicha composición o comprimido para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la adicción a sustancias opioides.

ES 2 436 344 A1

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de diacetilmorfina y naloxona para administración oral.

Objeto de la invención.

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de diacetilmorfina y naloxona para administración oral. Dicha composición se caracteriza porque la relación ponderal entre diacetilmorfina y naloxona está comprendida entre 24:1 y 26:1, lo que permite conseguir una buena eficacia en el tratamiento sustitutivo en drogadicción, con una mayor seguridad frente a su uso indebido por inyección. También se refiere a un comprimido que comprende la composición, y al uso de la composición y del comprimido para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la adicción a sustancias opioides.

10 Campo de aplicación de la invención.

La invención es aplicable en la preparación de medicamentos para el tratamiento de la adicción a sustancias opioides.

Estado de la técnica.

15 La dependencia a sustancias opioides, y en particular a la heroína, es un reconocido problema de salud que lleva asociados, además, graves complicaciones de tipo social.

20 Una estrategia habitualmente empleada para afrontar la problemática de la dependencia a heroína o a otros opioides es el tratamiento sustitutivo, que consiste en administrar a los individuos dependientes un agonista opioide sustitutivo, por vía oral, en una dosis relativamente estable y bajo control médico y que habitualmente se complementa con terapias de tipo social y psicológico. Dicho tratamiento tiene el objetivo de evitar el consumo abusivo de heroína y evitar así los riesgos médicos derivados dicho uso, como su adulteración, sobredosis, y riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, y se pretende en definitiva, la normalización e inserción social de los pacientes drogodependientes.

25 El agonista opioide más utilizado tradicionalmente como tratamiento sustitutivo en drogadicción es la metadona. No obstante, dado que no todos los pacientes responden favorablemente a dicho tratamiento, ha sido necesario desarrollar nuevos opioides aptos para dicha indicación, para así poder disponer de terapias alternativas a la metadona, tal como se describe, por ejemplo, en el artículo Castellano Gómez M., Hacia la diversificación de los tratamientos con agonistas opiáceos, Trastornos adictivos, 2003, 5 (4), 291-4.

30 Así pues, se ha descrito el uso de otros agonistas opioides para el tratamiento sustitutivo en drogodependencia como, por ejemplo, la buprenorfina, la morfina, el *levo* alfa acetilmetadol, la hidrocodeína y la diacetilmorfina (heroína).

35 Un posible problema derivado del tratamiento sustitutivo con agonistas opioides por vía oral, es el uso indebido que puede hacerse de ellos, especialmente mediante su administración intravenosa incorrecta, ya sea por parte del propio paciente, o bien a través de su distribución ilícita. Es por ello que se han desarrollado formulaciones orales más seguras, basadas en la combinación de dichos agonistas opiáceos con sustancias antagonistas opioides de baja biodisponibilidad oral, de manera que la administración oral de la combinación solamente desencadena el efecto farmacológico deseado del agonista, mientras que, en caso de una hipotética administración intravenosa incorrecta, el agente antagonista opioide actuaría bloqueando la acción del agonista, lo que resultaría en un efecto disuasorio para el uso indebido del fármaco.

40 En el estado de la técnica se han descrito algunas combinaciones de agonistas y antagonistas opioides para conseguir un tratamiento oral de mantenimiento en drogadicción más seguro. La naloxona es el antagonista opioide más utilizado en este ámbito. Así por ejemplo, en el artículo Shearer *et al.*, *The acceptability, safety, and tolerability of methadone/naloxone in a 50:1 ratio*, Exp. Clin. Psychopharmacol., 2009; 17 (3), 146-53, se describe el uso de la combinación metadona/naloxona como tratamiento sustitutivo en drogadicción.

45 Así mismo, la especialidad farmacéutica Suboxone® consiste en la combinación de buprenorfina y naloxona en forma de comprimidos para administración sublingual, y está indicada para la terapia sustitutiva en dependencia a opioides, de manera que la naloxona tiene la función de evitar su uso intravenoso incorrecto.

50 La solicitud de patente internacional WO-A-2007/082935 se refiere a la combinación de morfina y un antagonista opioide de baja disponibilidad oral, preferiblemente naloxona. La naloxona tiene una función principalmente disuasoria frente a un uso abusivo no oral de la composición, a la vez que tiene un efecto preventivo del desarrollo de tolerancia a la morfina, así como de alguno de sus efectos adversos, como estreñimiento y disfunción sexual. La

combinación está en una forma farmacéutica caracterizada porque ambos componentes no pueden separarse fácilmente de forma manual, para evitar la separación indebida de la morfina.

5 La solicitud de patente Europea EP-A-1810714 se refiere a la combinación de heroína y naloxona para su administración no-intravenosa, en el tratamiento sustitutivo de la drogadicción. La naloxona ejerce la mencionada función disuasoria y, adicionalmente, reduce el estreñimiento causado por la heroína y también reduce el riesgo de desarrollo de tolerancia a la heroína. La cantidad de naloxona se dice que puede estar entre 0,1 mg y 8 mg de naloxona por cada 100 mg de heroína, si bien en este documento no se describe ninguna composición específica de dicha combinación.

10 Pese a las diversas formulaciones propuestas en el estado de la técnica, subsiste la necesidad de poder disponer de una composición alternativa para el tratamiento sustitutivo en pacientes con dependencia a sustancias opioides, que sea efectiva y a la vez que sea segura, de manera que se consiga minimizar el riesgo de un uso indebido de la composición.

Descripción de la invención

15 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica para administración oral que comprende diacetilmorfina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, naloxona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la relación ponderal entre diacetilmorfina :naloxona está comprendida entre 24:1 y 26:1.

20 Los autores de la presente invención han desarrollado una composición farmacéutica para administración oral que comprende la combinación de diacetilmorfina y naloxona en una proporción ponderal tal que presenta un efecto mejorado en relación a las composiciones descritas en el estado de la técnica, ya que permite una acción terapéutica sustitutiva eficaz de la diacetilmorfina mediante su administración oral y a la vez asegura una inhibición completa del efecto opioide de la diacetilmorfina por parte de la naloxona en el hipotético caso de una administración intravenosa indebida.

25 Diacetilmorfina

La diacetilmorfina es la Denominación Común Internacional (DCI) correspondiente al diacetato de (5 α ,6 α)-7,8-dideshidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol. Se trata de un opioide derivado de la morfina, concretamente es el 15 diester 3,6-diacetato de morfina, también conocido por las denominaciones heroína, diamorfina, acetomorfina, o diacetato de morfina.

30 La diacetilmorfina puede obtenerse a partir de la morfina, por ejemplo, según se describe en el artículo Small L., *Chemistry of the Opium Alkaloids*, Public Health Reports, Washington, 1932, Supplement No. 103.

La diacetilmorfina es un potente analgésico opiáceo que puede emplearse médicamente para el tratamiento del dolor severo. También se utiliza como terapia sustitutiva en drogadicción.

35 En el contexto de la presente invención, el término diacetilmorfina se refiere en forma amplia a la diacetilmorfina como tal, así como a cualquiera de sus formas solvatadas o formas polimórficas.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de la diacetilmorfina se refieren a las sales de adición con ácidos, las cuales pueden prepararse según métodos convencionales bien conocidos por el experto en la materia, empleando ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables y sustancialmente no tóxicos. Tales ácidos incluyen el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido salicílico, ácido ftálico, etc. Preferiblemente, se emplea ácido clorhídrico.

En una realización preferida de la invención, la diacetilmorfina está en forma de su sal hidrocioruro.

Naloxona

45 El término naloxona es la Denominación Común Internacional (DCI) por la que se conoce habitualmente el producto 17-alilo-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-ona. Se trata de un antagonista opioide específico.

La naloxona puede prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en la solicitud de patente británica GB-A-939287.

En el contexto de la presente invención, el término naloxona incluye también sus formas solvatadas y polimórficas.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la naloxona se refieren a las sales de adición con ácidos, las cuales pueden prepararse según métodos convencionales bien conocidos por el experto en la materia, empleando ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables y sustancialmente no tóxicos. Tales ácidos incluyen el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácidomálico, ácido salicílico, ácido ftálico, etc. Preferiblemente, se emplea ácido clorhídrico.

En una realización preferida de la invención, la naloxona está en forma de su sal hidrocioruro.

Composiciones

La composición farmacéutica de la invención se caracteriza porque la diacetilmorfina y la naloxona están en una relación ponderal comprendida entre 24:1 y 26:1, es decir, que por cada unidad de peso de naloxona, hay entre 24 y 26 unidades de peso de diacetilmorfina.

La composición farmacéutica de la invención puede prepararse empleando métodos que son bien conocidos por el experto en la materia, como los que figuran en manuales de tecnología farmacéutica, como el libro *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2000 [ISBN: 0-683-306472]. Preferiblemente la composición de la invención se prepara por mezcla directa de los principios activos y los excipientes.

Para la preparación de la composición farmacéutica de la invención es importante que los dos principios activos estén íntimamente mezclados, juntamente con el/los excipiente(s) correspondiente(s), de manera que se obtenga una mezcla homogénea que no permita la separación de los dos principios activos, requisito imprescindible para garantizar su uso seguro, y evitar una administración intravenosa no indicada de la diacetilmorfina por separado.

Entre los excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en la composición farmacéutica se encuentran, por ejemplo, agentes antiapelmazantes como sílice coloidal, fosfato cálcico tribásico, silicato cálcico, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio o talco; agentes diluyentes como lactosa anhidra, lactosa monohidrato, fosfato cálcico, hidrógeno fosfato de calcio anhidro, hidrógenofosfato de calcio dihidrato, sulfato cálcico, carbonato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina o en polvo, acetato de celulosa, dextratos, dextrinas, dextrosa, fructosa, gliceril palmitoestearato, caolín, lactitol, carbonato magnésico, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, polimetacrilatos, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, almidón, sucrosa o sacarosa; agentes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, gliceril palmitoestearato, poloxámeros, óxido de magnesio, benzoato de sodio, sílice coloidal, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco o behenato de glicerina; agentes suspensores como goma xantana, goma guar, ácido alginico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil alginato, celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, dextrinas, gelatinas, caolín, silicato aluminico magnésico, maltitol, povidona, ésteres sorbitanos o tragacanto; agentes aglutinantes como trisilicato de magnesio, celulosa, almidón, dextrina, dextrosa, polidextrosa, maltosa, matodextrina, etilcelulosa, metilcelulosa, polimetacrilatos, talco, povidona, ácido esteárico o sacarosa; agentes disgregantes como hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, fosfato de calcio tribásico, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona o metilcelulosa; agentes dispersantes como poloxámeros o ésteres de sorbitán; agentes edulcorantes como aspartamo, manitol, sorbitol, sacarina de sodio, ciclamato de sodio, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, inulina, isomaltosa, lactitol, maltosa, maltol, manitol, sucralosa, trehalosa, xilitol o taumatina; agentes aromatizantes y saborizantes, y/o mezclas de los mismos.

Las características físico-químicas de los excipientes, así como el nombre de los productos comerciales bajo los que se comercializan se pueden encontrar en el libro R.C. Rowe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, 2003 [ISBN: 0-85369-472-9].

La composición farmacéutica de la invención puede estar en cualquier forma apta para su administración oral. Preferiblemente está en forma de polvo o granulado para suspensión oral, comprimidos o cápsulas. Más preferiblemente la composición farmacéutica está en forma de comprimidos. Preferiblemente los comprimidos se preparan por compresión directa de la mezcla que comprende los principios activos y los excipientes.

La composición farmacéutica de la invención se dosifica según una forma de dosificación unitaria, que contiene una dosis terapéuticamente efectiva de los principios activos. Cada forma de dosificación unitaria corresponde, por ejemplo, a un comprimido, una cápsula o un sobre monodosis de polvo o granulado para suspensión.

Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención se dosifica según una forma de dosificación unitaria que contiene: entre 25 mg y 500 mg de diacetilmorfina, expresado como peso equivalente de hidrocioruro de diacetilmorfina, y entre 0,97 y 20,8 mg de naloxona, expresado como peso equivalente de hidrocioruro de naloxona,

más preferiblemente entre 100 mg y 300 mg de diacetilmorfina y entre 3,9 y 12,5 mg de naloxona, y aún más preferiblemente 200 mg de diacetilmorfina y 8 mg de naloxona.

En una realización aún más preferida, la diacetilmorfina está en forma de su sal hidrocloreto y la naloxona está en forma de su sal hidrocloreto.

5 Esto es, en una realización aún más preferida la composición farmacéutica de la invención se dosifica según una forma de dosificación unitaria que contiene: entre 25 mg y 500 mg de hidrocloreto de diacetilmorfina, y entre 0,97 y 20,8 mg de hidrocloreto de naloxona, más preferiblemente entre 100 mg y 300 mg de hidrocloreto de diacetilmorfina y entre 3,9 y 12,5 mg de hidrocloreto de naloxona, y aún más preferiblemente 200 mg de hidrocloreto de diacetilmorfina y 8 mg de hidrocloreto de naloxona.

10 En una realización de la invención, la forma de dosificación unitaria permite fácilmente su subdivisión en dosis fraccionadas inferiores, para facilitar un mejor ajuste de la dosis terapéutica adecuada durante el tratamiento. Así, cuando la forma de dosificación unitaria es un comprimido, éste puede estar ranurado de manera que pueda dividirse cómodamente en la mitad, una cuarta parte, o tres cuartas partes de la dosis, por ejemplo. Preferiblemente los comprimidos están ranurados.

15 En una realización preferida, los comprimidos de la invención comprenden como excipientes: hidrógenofosfato de calcio, povidona, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, estearato magnésico y talco.

En otra realización preferida, los comprimidos de la invención comprenden como excipientes: lactosa monohidrato, povidona, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, estearato magnésico y talco.

20 En una realización preferida el contenido de hidrógenofosfato de calcio y de lactosa está comprendido entre el 5% y el 25% en peso con respecto al peso total de la composición, la povidona entre el 3% y el 7% en peso con respecto al peso total de la composición, la celulosa microcristalina entre el 10% y el 40% en peso con respecto al peso total de la composición, la croscarmelosa sódica entre el 3% y el 7% en peso con respecto al peso total de la composición, y el dióxido de silicio, el estearato magnésico y el talco entre el 1% y el 5% en peso con respecto al peso total de la composición. La suma de los porcentajes de los diferentes excipientes y de los ingredientes activos es 100%.

25 El peso del comprimido puede estar comprendido entre 300 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 400 mg y 600 mg, y aún más preferiblemente son 500 mg.

30 Los autores de la invención han desarrollado una composición farmacéutica que comprende diacetilmorfina y naloxona en una proporción tal que le confiere un perfil de seguridad mejorado, ya que la relación entre ambas sustancias es la idónea para permitir una inhibición completa por vía intravenosa, por parte de la naloxona, del efecto opioide de la diacetilmorfina, según se desprende de la publicación Moro Sánchez *et al.* Opioides I. Farmacología. Intoxicación aguda, en: Drogodependencias. Farmacología. Patología. Psicología. Legislación. Capítulo 6. Eds: Lorenzo P, Ladero J.M., Leza J.C., Lizasoain I., 2009., Editorial Médica Panamericana, pág. 117-129.

35 Es por ello que también forma parte de la invención el uso de la composición o del comprimido de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la adicción a sustancias opiáceas.

O dicho de otro modo, también forma parte de la invención la composición y comprimido de la invención para su uso en el tratamiento de la adicción a sustancias opiáceas.

Ejemplos

Ejemplo 1: Comprimidos de diacetilmorfina y naloxona

40 Se prepararon los comprimidos utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

ES 2 436 344 A1

Componentes	Cantidad (mg)	Función
Hidrocloruro de diacetilmorfina	200,00	Sustancia activa
Hidrocloruro de naloxona	8,00	Sustancia activa
Hidrógenofosfato de calcio	77,00	Diluyente
Povidona (PVP K25)	25,00	Aglutinante
Celulosa microcristalina	150,00	Diluyente
Croscarmelosa sódica	25,00	Disgregante
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	5,00	Lubricante
Estearato magnésico	5,00	Lubricante
Talco	5,00	Lubricante
Total	500,00	

5 En una mezcladora se incorporaron hidrocloruro de diacetilmorfina, hidrocloruro de naloxona, hidrógenofosfato de calcio, povidona y celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea. Se incorporaron a continuación sílice coloidal, estearato de magnesio y talco, y se mezcló de nuevo el conjunto. Con la mezcla obtenida, se prepararon unos comprimidos, que tenían un peso de 500 mg cada uno.

10 Cada comprimido contenía 200 mg de hidrocloruro de diacetilmorfina y 8 mg de hidrocloruro de naloxona. Teniendo en cuenta los pesos moleculares del hidrocloruro de diacetilmorfina (405,87), hidrocloruro de naloxona (363,84) diacetilmorfina (369,41) y naloxona (327,37), cada comprimido comprende 182 mg de diacetilmorfina y 7,2 mg de naloxona, con lo que la relación ponderal diacetilmorfina:naloxona es de 25,28:1.

Ejemplo 2: Comprimidos de diacetilmorfina y naloxona

Se prepararon los comprimidos siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

Componentes	Cantidad (mg)	Función
Hidrocloruro de diacetilmorfina	200,00	Sustancia activa
Hidrocloruro de naloxona	8,00	Sustancia activa
Lactosa monohidrato	77,00	Diluyente
Povidona (PVP K25)	25,00	Aglutinante
Celulosa microcristalina	150,00	Diluyente

ES 2 436 344 A1

Croscarmelosa sódica	25,00	Disgregante
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	5,00	Lubricante
Estearato magnésico	5,00	Lubricante
Talco	5,00	Lubricante
Total	500,00	

Cada comprimido contenía 200 mg de hidroclicloruro de diacetilmorfina y 8 mg de hidroclicloruro de naloxona, lo que corresponde a una relación ponderal de hidroclicloruro de diacetilmorfina:hidroclicloruro de naloxona de 25:1, y a una relación ponderal de diacetilmorfina:naloxona de 25,28:1.

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición farmacéutica de diacetilmorfina y naloxona para administración oral; que comprende diacetilmorfina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, naloxona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, **caracterizada** porque la relación ponderal entre diacetilmorfina:naloxona está comprendida entre 24:1 y 26:1.
- 5 2.- Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la diacetilmorfina está en forma de su sal hidrócloruro.
- 3.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada** porque la naloxona está en forma de su sal hidrócloruro.
- 10 4.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque se dosifica según una forma de dosificación unitaria que contiene entre 25 mg y 500 mg de hidrócloruro de diacetilmorfina.
- 5.- Composición según la reivindicación 4, **caracterizada** porque la forma de dosificación unitaria contiene entre 100 mg y 300 mg de hidrócloruro de diacetilmorfina.
- 15 6.- Composición según la reivindicación 5, **caracterizada** porque la forma de dosificación unitaria contiene 200 mg de hidrócloruro de diacetilmorfina.
- 7.- Composición según la reivindicación 6, **caracterizada** porque la forma de dosificación unitaria contiene 200 mg de hidrócloruro de diacetilmorfina, y 8 mg de hidrócloruro de naloxona.
- 8.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque está en forma de polvo o granulado para suspensión oral, comprimidos o cápsulas.
- 20 9.- Composición según la reivindicación 8, **caracterizada** porque está en forma de comprimidos.
- 10.- Comprimido que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 11.- Comprimido según la reivindicación 10, **caracterizado** porque comprende como excipientes: hidrógenofosfato de calcio, povidona, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, estearato magnésico y talco.
- 25 12.- Comprimido según la reivindicación 10, **caracterizado** porque comprende como excipientes: lactosa monohidrato, povidona, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, estearato magnésico y talco.
- 13.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, **caracterizado** porque está ranurado.
- 14.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, **caracterizado** porque se prepara por compresión directa.
- 30 15.- Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o del comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la adicción a sustancias opioides.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201230814

②② Fecha de presentación de la solicitud: 29.05.2012

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/485** (2006.01)
A61P25/36 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 1810714 A1 (HERMANN, HOLGER LARS) 25.07.2007, página 4, columna 5, párrafo 26; reivindicaciones.	1-15
X	EP 1897544 A1 (HERMANN, HOLGER LARS) 12.03.2008, columna 8, párrafos 33,34,35; reivindicaciones.	1-15
A	WO 03013479 A1 (EURO-CELTIQUE, S.A.) 20.02.2003, páginas 10, líneas 15-33.	1-15
A	US 20110027455 A1 (BOEHM, G.) 03.05.2011, página 5, párrafo 42; página 6, párrafos 52,53.	1-15
A	US 20120101118 A1 (FLEISCHER et al.) 26.04.2012, reivindicaciones.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
19.06.2013

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 19.06.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-15	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-15	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	EP 1810714 A1 (HERMANN, HOLGER LARS)	25.07.2007
D02	EP 1897544 A1 (HERMANN, HOLGER LARS)	12.03.2008
D03	WO 03013479 A1 (EURO-CELTIQUE, S.A.)	20.02.2003
D04	US 20110027455 A1 (BOEHM, G.)	03.05.2011
D05	US 20120101118 A1 (FLEISCHER et al.)	26.04.2012

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica de diacilmorfina (heroína) y naloxona para administración oral, que se caracteriza porque la relación ponderal entre diacilmorfina:naloxona está comprendida entre 24:1 y 26:1. Ambos compuestos están en forma de su sal hidrocloreto. Específicamente se reivindica la composición formada por 200 mg de hidrocloreto de diacilmorfina y 8 mg de hidrocloreto de naloxona. Se refiere también al uso para el tratamiento de la adicción a sustancias opioides.

El documento D1 se refiere a una combinación de heroína y naloxona para su administración no intravenosa en el tratamiento sustitutivo de la drogadicción. Ambos compuestos se encuentran en forma de sal hidrocloreto (reiv. 8 y 9). La administración puede ser oral, nasal, pulmonar, rectal o tópica (reiv. 5). La cantidad de naloxona puede estar entre 0.1 mg y 8 mg por cada 100 mg de heroína y se reivindica específicamente un dosis de 8 mg de naloxona por 100 mg de heroína (reivindicación 10). Es decir con una relación ponderal de 1:12.5.

El documento D2 se refiere a combinaciones orales en forma de polvo, perlas, glóbulos o pellets, de agonistas y antagonistas opioides y específicamente la mezcla de morfina:naloxona en una relación 100:5 (ver página 5, columna 8, párrafo 33) En los ejemplos 2 y 3 se cita la dependencia a la heroína. En este documento se reivindican también otras mezclas en las que se cita la heroína entre un listado de agonistas opioides y la naloxona entre otro listado de antagonistas opioides (ver reivindicación 5).

Los documentos D3 y D4 se refieren ambos a composiciones y métodos para prevenir el abuso de las sustancias opioides. En ambos documentos se menciona que la administración intravenosa de 1 mg de naloxona bloquea el efecto de 25 mg de heroína (ver página 10, líneas 25-33 del documento D2 y página 6, párrafo 53 del documento D3).

El documento D5 se refiere a la elección de las mezclas de agonistas y antagonistas entre dos listados entre los que se encuentran la heroína y la naloxona (ver reivindicaciones 12-16).

Por lo tanto, si bien es posible reconocer novedad para la composición recogida en la reivindicación 1, no es posible reconocer actividad inventiva dado que el estado de la técnica muestra combinaciones para administración oral de agonistas opioides tales como heroína, morfina, codeína, metadona, etc. junto con antagonistas opioides tales como naloxona, naltrexona, nalorfina, etc. Estas combinaciones presentan relaciones ponderales de 12,5:1 (documento D1) y de 20:1 (documento D2) en ambos casos el segundo componente es la naloxona. En ausencia en la descripción de un efecto probado y mejorado para la selección reivindicada (24:1 a 26:1), en lo relativo a la eficacia en el tratamiento de la adicción a sustancias opioides, se considera que la dicha selección es arbitraria y carente de actividad inventiva.

En consecuencia, a la vista de los documentos D1 y D2, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-15 carece de actividad inventiva según el artículo 8.1 de la L.P.