

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 391**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2011 E 11716189 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 2549984**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas de doble capa que contienen agonistas y antagonistas opioides**

30 Prioridad:

24.03.2010 IT FI20100047

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.06.2015

73 Titular/es:

**MOLTENI L. E C. DEI FRATELLI ALITTI SOCIETA'
DI ESERCIZIO S.P.A. (100.0%)
Strada Statale 67 Tosco-Romagnola Localita
Granatieri
50018 Scandicci, IT**

72 Inventor/es:

**ANGELI, ROBERTO;
RAFFAELI, WILLIAM y
RIGAMONTI, MARIA ADELE**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 539 391 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

Formulaciones farmacéuticas de doble capa que contienen agonistas y antagonistas opioides

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a comprimidos orales sólidos de liberación inmediata que contienen un agonista opioide y un antagonista opioide, y en particular a formulaciones en las que dichos principios activos están contenidos cada uno en dos capas separadas.

10

Estado de la técnica

[0002] Es de conocimiento general que los fármacos a base de opioides se usan de forma generalizada para controlar síndromes dolorosos, en particular cuando el dolor no se puede controlar con tratamientos menos potentes (como en el caso de dolor postoperatorio o dolor crónico oncológico y no oncológico).

15

[0003] Por otra parte, la bibliografía documenta de forma amplia los numerosos e incluso graves efectos secundarios relacionados con el uso de estos fármacos, por ejemplo, somnolencia, náuseas, vómitos, estreñimiento, confusión, prurito, dolor de cabeza, retención urinaria, reacciones disfóricas, depresión respiratoria y mioclono. Estos efectos secundarios influyen en el tratamiento con opioides, a veces induciendo incluso a su suspensión debido a una mala tolerabilidad, o afectando negativamente a la calidad de vida del paciente, en particular cuando son necesarios tratamientos a largo plazo. Como consecuencia, dada la importancia del uso de opioides para controlar el dolor, obviamente se han realizado estudios exhaustivos en un esfuerzo por superar los inconvenientes anteriormente mencionados.

20

25

[0004] Por ejemplo, se ha considerado el uso de un antiemético tal como metoclopramida para combatir las náuseas y vómitos.

[0005] Como alternativa, se ha considerado la administración de antagonistas opioides simultáneamente con agonistas opioides, por ejemplo, en el documento USP 5580876 o WO 96/02251. La solicitud de patente italiana MI2001A000907 informa acerca del uso de dosis muy bajas de naltrexona en pacientes tratados con opioides para atenuar efectos secundarios no deseados.

30

[0006] Los documentos DE 4325465 A1, WO 2004/037260 A1 y WO 03/013538 A1 desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden un comprimido de doble capa en los que una capa incluye un agonista opioide y una segunda capa comprende un antagonista opioide.

35

[0007] El documento WO 97/33566 A2 se refiere a una composición farmacéutica que comprende un comprimido bicapa en el que una capa incluye un agonista opioide tal como hidrocodona y una segunda capa comprende un antagonista opioide y, en el que los principios activos se mantienen separados entre sí.

40

[0008] La solicitud de patente EP 1.935.421 describe una formulación de liberación controlada que contiene un agonista opioide y un antagonista opioide, mezclados juntos, y combinados con compuestos que modifican la liberación de los dos fármacos; la cantidad de antagonista en dichas formulaciones oscila entre 100 y 1000 veces menos que la del agonista.

45

[0009] Por último, el documento WO 2005/107726 describe una composición que contiene agonistas y antagonistas opioides mezclados juntos para el tratamiento de dolor de espalda de origen artrítico.

[0010] En vista del estado de la técnica descrito anteriormente, es evidente que el problema de controlar farmacológicamente los efectos secundarios de los opioides, mientras obviamente se mantiene su eficacia analgésica, aún se ha de superar por completo y por tanto son necesarias diferentes formulaciones, capaces de abordar los inconvenientes que aún existen en las formulaciones conocidas en la actualidad, en las que un agonista opioide y un antagonista opioide se administran al paciente de forma simultánea.

50

55

Sumario de la invención

[0011] Se describen formulaciones orales sólidas de liberación inmediata que se encuentran en forma de comprimidos que contienen un agonista opioide y un antagonista opioide, en las que los dos principios activos se mantienen en capas separadas.

60

Descripción detallada de la invención

[0012] La presente invención permite la administración a pacientes de formulaciones que contienen un agonista y un antagonista opioides capaces de minimizar los efectos secundarios relacionados con la administración de opioides. El objeto de la presente invención por tanto son formulaciones farmacéuticas para la administración por vía

65

oral en forma de comprimidos que comprenden como principios activos tanto un agonista opioide como un antagonista opioide, en las que dichos principios activos están contenidos en dos capas separadas.

5 **[0013]** El hecho de que los dos principios activos se encuentren en dos capas separadas dentro de la misma formulación farmacéutica sorprendentemente ha demostrado ser capaz de resolver el problema de los efectos secundarios debido al uso de opioides.

10 **[0014]** La administración simultánea de los dos principios activos (con el antagonista en una dosificación mínima) sorprendentemente da lugar a una absorción más rápida del antagonista, que va a bloquear los receptores excitatorios responsables del comienzo de los efectos secundarios del agonista opioide antes de que se pueda unir a los receptores inhibitorios y así ejerce su efecto de supresión del dolor.

15 **[0015]** De acuerdo con la invención, el término agonistas opioides se usa para indicar un grupo de sustancias que exhiben las propiedades del opio, o propiedades similares a la morfina. Los opioides son sustancias opiáceas que se encuentran en el opio y en sus derivados semisintéticos. Posibles ejemplos de agonistas opioides de acuerdo con la invención incluyen: oxycodona, hidromorfona, morfina, codeína, buprenorfina, fentanilo, metadona.

20 **[0016]** El término antagonistas opioides se usa para indicar sustancias que ocupan los receptores opioides sin activarlos y que son capaces de debilitar la respuesta de los receptores agonistas opioides.

[0017] Posibles ejemplos de antagonistas opioides de acuerdo con la invención incluyen: naltrexona, naloxona.

25 **[0018]** De acuerdo con una realización preferida de la invención, la cantidad de antagonista opioide incluida en una formulación se encuentra en el intervalo de 500 a 4000 veces menos que la cantidad del agonista opioide.

[0019] En particular, de acuerdo con una realización preferida de la invención, una formulación contiene 0,005 mg de antagonista opioide y una cantidad de agonista en el intervalo de 2,5-20,0 mg.

30 **[0020]** Ambas capas que contienen los dos principios activos comprenden una mezcla que contiene los excipientes habituales usados en el sector farmacológico, tales como diluyentes (por ejemplo, lactosa), agentes antiapelmazantes (por ejemplo, almidón de maíz, croscarmelosa sódica), modificadores de liberación (por ejemplo, Cutina® HR, Macrogol 6000), agentes de deslizamiento (por ejemplo, sílice coloidal), lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio), y también se puede añadir cualquier agente colorante permitido en aplicaciones farmacéuticas.

35 **[0021]** Las características ventajosas de las formulaciones de acuerdo con la invención se han mejorado adicionalmente al seleccionar excipientes específicos entre las numerosas opciones disponibles usadas de forma rutinaria en formulaciones orales sólidas.

40 **[0022]** Para la preparación de la capa que contiene el agonista opioide se prefieren los siguientes: lactosa SD, almidón de maíz pregelatinizado, pigmento, Macrogol 6000, Cutina® HR, y opcionalmente también sílice coloidal y estearato de magnesio.

45 **[0023]** Más preferentemente, los componentes anteriormente mencionados están contenidos en los siguientes porcentajes en peso, calculados sobre el peso total de los componentes de la capa en cuestión: lactosa SD 40-60 %, almidón de maíz pregelatinizado 10-20 %, pigmento 0,5-2 %, Macrogol 6000 10-20 %, Cutina® HR 5-20 %, sílice coloidal 0-2 %, estearato de magnesio 0-2 %. Se prefieren los siguientes compuestos para la preparación de la capa que contiene el antagonista opioide: lactosa Granulac 200, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, y opcionalmente también sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio. Más preferentemente, los componentes anteriormente mencionados están contenidos en los siguientes porcentajes en peso, calculados sobre el peso total de los componentes de la capa en cuestión: lactosa Granulac 200 30-80 %, almidón de maíz 5-10 %, croscarmelosa sódica 5-10 %, polivinilpirrolidona K30 2-5 %, sílice coloidal anhidra 0-2 %, estearato de magnesio 0-2 %.

55 **[0024]** Los dos tipos de gránulos constituidos por los componentes anteriormente mencionados se comprimen con la ayuda de una prensa para comprimidos adecuada para la preparación de comprimidos de doble capa.

60 **[0025]** A continuación, los comprimidos de doble capa se someten a recubrimiento de película usando un agente de recubrimiento (por ejemplo, HPMC Methocel E5) y un plastificante (por ejemplo, citrato de trietilo). Los comprimidos de doble capa de la invención se pueden preparar, por ejemplo, como se describe a continuación.

Capa que contiene el agonista opioide

65 **[0026]** Los componentes de la mezcla – agonista, diluyente, agente antiapelmazante, pigmento (si lo hubiese), modificadores de liberación y deslizante (si lo hubiese) – se tamizan y a continuación se mezclan en una homogenizadora, opcionalmente con la adición de lubricante a la mezcla mientras se prosigue con la mezcla.

Capa que contiene el antagonista opioide

5 **[0027]** La solución aglutinante se prepara disolviendo el antagonista y el aglutinante en agua o alcohol. A continuación, el producto se granula, procediendo de la forma siguiente: el diluyente y los agentes antiapelmazantes se mezclan en una homogenizadora, añadiendo la solución aglutinante.

10 **[0028]** La mezcla se calibra a las dimensiones requeridas y se seca en un horno, y a continuación los gránulos secos se calibran a las dimensiones requeridas, junto con el agente antiapelmazante y el deslizante. A continuación, se completa el proceso de mezcla final, opcionalmente con la adición de lubricante.

15 **[0029]** Los comprimidos de doble capa se preparan usando una prensa para comprimidos de doble capa adecuada para comprimir las dos composiciones descritas anteriormente, una que contiene el agonista opioide y otra que contiene el antagonista.

15 **[0030]** Los comprimidos de doble capa preparados de esta manera también se pueden recubrir con agentes de recubrimiento adecuados.

[0031] A continuación hay varios ejemplos no limitantes para ilustrar la presente invención.

20 Ejemplo 1

[0032]

Capa que contiene el antagonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
HCl de oxycodona	2,5
Lactosa SD	105,0
almidón de maíz pregelatinizado	32,0
Mezcla PB 24837 de pigmento rosa	1,50
Macrogol 6000	28,0
Cutina® HR	21,75
sílice coloidal	1,0
estearato de magnesio	0,75
capa total	192,5
Capa que contiene el antagonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
HCl de naltrexona	0,005
Lactosa Granulac 200	64,0
almidón de maíz	7,0
croscarmelosa sódica	5,49
polivinilpirrolidona K30	2,5
sílice coloidal anhidra	0,5
estearato de magnesio	0,5
capa total	80,0
recubrimiento	
HPMC Methocel E5	4,5
citrato de trietilo	0,5
recubrimiento total	5,0
Preparación	

25 (a) Capa que contiene el agonista opioide

30 **[0033]** Los componentes (HCl de oxycodona, lactosa SD, almidón de maíz pregelatinizado, pigmentos, Macrogol 6000, Cutina® HR, sílice coloidal) se tamizan con un tamiz de malla 20, se mezclan durante 120 rotaciones, y a continuación se añade estearato de magnesio y se prosigue con la mezcla durante 25 revoluciones.

(b) Capa que contiene el antagonista opioide

35 **[0034]** La solución aglutinante se prepara disolviendo clorhidrato de naltrexona y polivinilpirrolidona K30 en agua o alcohol. La lactosa Granulac 200, almidón de maíz y croscarmelosa sódica se mezclan durante 50 revoluciones, y a continuación se prosigue con la granulación con la solución aglutinante preparada anteriormente.

[0035] La mezcla se calibra con un tamiz de malla 5 y a continuación se seca en un horno (lecho fluidizado) a una temperatura de 40 °C, hasta que se consigue una pérdida de peso < 1,5 %.

40 **[0036]** Los gránulos secos se calibran, junto con la sílice coloidal y croscarmelosa sódica, a través de un tamiz de

malla 18.

[0037] A continuación, la mezcla final se realiza durante 120 revoluciones, antes de la adición de estearato de magnesio y mezclar de nuevo durante 25 revoluciones.

5

[0038] Preparación de los comprimidos de doble capa

[0039] Los dos tipos de gránulos se comprimen con la ayuda de una prensa de comprimidos adecuada para la fabricación de comprimidos de doble capa, la parte que contiene el agonista pesa 192,5 mg y la parte que contiene el antagonista pesa 80 mg.

10

[0040] Preparación de la solución de recubrimiento de película

[0041] En un disolvente adecuado, se transfiere agua desmineralizada, se añade HPMC Methocel E5 y se mezcla durante 45 minutos. A continuación, se añade el citrato de trietilo y se prosigue con la mezcla.

15

Recubrimiento de película

[0042] Los comprimidos se recubren en la bandeja de recubrimiento por pulverización con la solución preparada previamente.

20

[0043] Trabajando de la misma forma que se ha descrito en el ejemplo 1, se obtuvieron formulaciones como se describe a continuación.

25 Ejemplo 2

[0044]

Componentes	Cantidad (mg)
Capa que contiene el agonista opioide	
HCl de oxicodona	5,0
Lactosa SD	05,0
almidón de maíz pregelatinizado,	32,0
Mezcla PB 24837 de pigmento rosa	1,50
Macrogol 6000	28,0
Cutina® HR	21,75
sílice coloidal	1,0
estearato de magnesio	0,75
capa total	195,0
Capa que contiene el antagonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
HCl de naltrexona	0,005
Lactosa Granulac 200	64,0
almidón de maíz	7,0
croscarmelosa sódica	5,49
polivinilpirrolidona K30	2,5
sílice coloidal anhidra	0,5
estearato de magnesio	0,5
capa total	80,0
recubrimiento	
HPMC Methocel E5	4,5
citrato de trietilo	0,5
recubrimiento total	5,0

30

Ejemplo 3

[0045]

Capa que contiene el agonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
HCl de oxicodona	10,0
Lactosa SD	105,0
almidón de maíz pregelatinizado	32,0
Mezcla PB 24837 de pigmento rosa	1,50
Macrogol 6000	28,0
Cutina® HR	21,75

Capa que contiene el agonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
sílice coloidal	1,0
estearato de magnesio	0,75
capa total	200,0
Capa que contiene el antagonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
HCl de naltrexona	0,005
Lactosa Granulac 200	64,0
almidón de maíz	7,0
croscarmelosa sódica	5,49
polivinilpirrolidona K30	2,5
sílice coloidal anhidra	0,5
estearato de magnesio	0,5
capa total	80,0
recubrimiento	
HPMC Methocel E5	4,5
citrato de trietilo	0,5
recubrimiento total	5,0

Ejemplo 4

[0046]

Capa que contiene el agonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
HCl de oxicodona	20,0
Lactosa SD	105,0
almidón de maíz pregelatinizado	32,0
Mezcla PB 24837 de pigmento rosa	1,50
Macrogol 6000	28,0
Cutina® HR	21,75
sílice coloidal	1,0
estearato de magnesio	0,75
capa total	210,0
Capa que contiene el antagonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
HCl de naltrexona	0,005
Lactosa Granulac 200	64,0
almidón de maíz	7,0
croscarmelosa sódica	5,49
polivinilpirrolidona K30	2,5
sílice coloidal anhidra	0,5
estearato de magnesio	0,5
capa total	
Recubrimiento	
HPMC Methocel E5	4,5
citrato de trietilo	0,5
recubrimiento total	5,0

- 5 Evaluación experimental
- [0047]** Los pacientes tratados con opioides se sometieron a selección intratecal, en la que la evidencia de los efectos secundarios es muy significativa.
- 10 **[0048]** Se administró una dosis de opioides con o sin la naltrexona y se controlaron los eventos adversos o efectos secundarios y efectos anti-nociceptivos en varios puntos de tiempo.
- 15 **[0049]** En particular, se sometió a control a pacientes con dolor espinal crónico (no oncológico) y pacientes oncológicos en fase no terminal con evidencia de efectos secundarios después de dosis mínimas de opioides. Los resultados de la evaluación experimental se resumen en las siguientes tablas.

ES 2 539 391 T3

Diagnóstico	Efectos secundarios de la morfina	Efectos secundarios de placebo	Efectos secundarios de la naltrexona
Neoplasias malignas secundarias de hueso y médula	prurito (3) estreñimiento	sin efecto	prurito mejora un 90 %
Dolor de espalda	morfina 30 min: vértigo (1) 1 h: vértigo (1), náuseas (1) 2 h: vértigo (2), vómitos (2) 4 h: náuseas (3), vértigo (2), vómitos (2) 8 h: prurito (2) 24 h: náuseas (2), vértigo (2)	sin efecto	naltrexona 17.30 h: taquicardia y dolor en el pecho 18.30 h: taquicardia
Estenosis del canal espinal lumbar	dolor de cabeza, vómitos, náuseas (4), sudoración, prurito (1)	sin efecto	Naltrexona náuseas (1)
Trastornos inespecíficos del coxis	morfina 0 4 h: vómitos recurrentes 6 h: vómitos (3), náuseas (3) 8 h: astenia Eficacia <30 %	sin efecto	morfina, bupivacaína, la naltrexona ninguno Eficacia 30-50 %
Lumbago	morfina 1 h: somnolencia (1) 4 h: náuseas (2), vómitos (2) 6 h: prurito (3), retención urinaria (3), náuseas (3), vómitos (2) 8 h: náuseas (3), vómitos (2), prurito (3), retención urinaria (3)	sin efecto	naltrexona 1 h: somnolencia (1) 2 h: prurito (2) 4 h: somnolencia (2), prurito (2) 6 h: prurito (2), somnolencia (1) Eficacia 1 h: 30-50 % 4 h-8 h: > 50 %
Dolor crónico después de traumatismos de la pelvis, sacro o coxis	morfina, bupivacaína 1 h: confusión (2) 2 h: confusión (3), parestesias 4 h: confusión (2), prurito (2) 20h: retención urinaria Eficacia: 1-4 h: 100 % en reposo 6 h: 100 % bajo tensión	sin efecto	morfina, bupivacaína, la naltrexona 4 h: prurito (2), confusión (1) 6 h: prurito (2), retención urinaria (2) 8-24 h: prurito (1) Eficacia: en reposo 1 h: 20 % 2 h: 80 % 4 h: 100 % 8-24 h: 80 % bajo tensión 2 h: 40 % 8 h: 80 %
Lumboisquialgia en pacientes diabéticos (EVA 6-7)	náuseas, estreñimiento, pérdida de apetito, retención urinaria, prurito, somnolencia, edema moderado	sin efecto	clorhidrato de morfina, HCl de bupivacaína, naltrexona 30 min después de tomar naltrexona: el prurito disminuyó en un 100 %, con la aparición de confusión (1), pérdida del apetito

Diagnóstico	Efectos secundarios de la morfina	Efectos secundarios de placebo	Efectos secundarios de la naltrexona
Algoneurodistrofia	Morfina 1 h: prurito (3) 2 h: prurito (3) 6-8 h: prurito (3), retención urinaria (1) Eficacia: 2 h: 30-40 % 8 h: 80 % 14 h: 70 %	sin efecto	morfina naltrexona 6 h: prurito leve Eficacia: 2 h-8 h 70 %
Espondilitis lumbosacra sin mielopatía	morfina 2 h-4 h; náuseas, vómitos 6 h-8 h: vómitos Eficacia: 2 h-24 h: 80 %	sin efecto	morfina - naltrexona Las náuseas desaparecieron Eficacia: 12 h: 50-60 %
Neoplasias secundarias de hueso y de médula	estreñimiento (3), somnolencia (3), retención urinaria (2)	sin efecto	naltrexona estreñimiento (3), somnolencia (3), retención urinaria de corta duración
Cáncer de páncreas	náuseas (3), estreñimiento	sin efecto	estreñimiento morfina + naltrexona
Síndrome de dolor persistente	vómitos (4), náuseas, vértigo	sin efecto	naltrexona náuseas, vértigo, vómitos, estreñimiento, somnolencia, sudoración
Neoplasias secundarias de hueso y de médula	morfina náuseas (4), pérdida de apetito (4), vértigo (4), vómitos, estreñimiento (1) Eficacia: 100 %	sin efecto	morfina + naltrexona pérdida de apetito (3), náuseas (reducido en un 50 %), estreñimiento (reducido en un 60 %), vértigo severo Eficacia: 100 %
Lumboisquialgia derecha	prurito (4), náuseas (2), vómitos (2), retención urinaria (2)	sin efecto	naltrexona prurito (4), náuseas (2), vómitos (2), retención urinaria (2) prurito (1), retención urinaria (1)
Lumboisquialgia	sudoración (2), vértigo (2), prurito (2), vómitos (3), náuseas (2),	2 h: vértigo (1) 4 h: vértigo (1)	morfina HCl de bupivacaína naltrexona 2 h: sudoración (2), vértigo (2), prurito (2) 4 h: vómitos (3), náuseas (2) 6 h: vómitos (3), náuseas (2) 8 h: vómitos (4), náuseas (2) Eficacia: 2 h-4 h: 80 % 8 h 100 %

Diagnóstico	Efectos secundarios de la morfina	Efectos secundarios de placebo	Efectos secundarios de la naltrexona
Dolor de cuello	morfina + bupivacaína 1-4 h: prurito (2), 6-8 h: prurito (3). Eficacia: 1 h-2 h: 30 % del cuello y 70 % de la espalda 4 h: 50 % del cuello y del 100 % de la espalda 24 h: 100 %	sin efecto	morfina + naltrexona Sin efectos secundarios Eficacia: 1-2 h 30 % 4 h 50 %
Esclerosis múltiple	náuseas, pérdida de apetito, estreñimiento, vértigo	sin efecto	morfina ropivacaína naltrexona náuseas, pérdida de apetito, estreñimiento, astenia, somnolencia, vértigo
Diabetes mellitus tipo II	prurito (4), náuseas (3)	sin efecto	naltrexona beneficio del 100 %
Dolor de la espina dorsal	morfina + HCl de bupivacaína prurito, hormigueo, retención urinaria Eficacia: 4 h: 50 % para la columna vertebral, 30 % para las piernas y los pies	sin efecto	morfina + naltrexona mejora del prurito y la retención urinaria Eficacia: 2 h: 70 % para la columna vertebral, 50 % para las piernas y los pies, 100 % en reposo 4 h: 50 % para la columna vertebral, 30 % para las piernas
Dolor espinal	morfina + bupivacaína 4 h: prurito (2), náuseas (2) 6 h: prurito (2), náuseas (2), vómitos (1), retención urinaria (2) 8 h: prurito (2), náuseas (2), retención urinaria (2). 24 h: prurito (2) Eficacia: 1 h-8 h: en reposo 100 %, bajo tensión 70 %	sin efecto	Naltrexona 4 h: prurito (1), entumecimiento (1). 6 h: prurito (1), entumecimiento (1), náuseas (1) 8 h: náuseas (1) Eficacia: 1 h-8 h: en reposo 100 %, bajo tensión 70 %
Síndrome de dolor vertebral persistente de etiología incierta	morfina + bupivacaína 1 h: retención urinaria (2) 2 h: retención urinaria (2) 4 h: retención urinaria (3)	sin efecto	naltrexona ninguno
* 0 = ninguno; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = intenso; 4 = severo			

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Formulaciones de liberación inmediata en forma de comprimidos de doble capa que contienen un agonista opioide y un antagonista opioide, en las que dichos principios activos se mantienen separados entre sí, cada uno de ellos en una de dichas dos capas y en los que la cantidad de antagonista opioide es 500-4000 veces inferior a la del agonista opioide.
- 10 **2.** Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1 en las que dichos agonistas opioides se seleccionan entre: oxicodona, hidromorfona, morfina, codeína, buprenorfina, metadona.
- 3.** Formulaciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en las que dichos antagonistas opioides se seleccionan entre: naltrexona y naloxona
- 15 **4.** Formulaciones de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en las que la capa que contiene el agonista comprende: lactosa SD, almidón de maíz pregelatinizado, pigmento, Macrogol 6000, Cutina® HR, sílice coloidal y estearato de magnesio.
- 20 **5.** Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 4, en las que dichos componentes de la capa que contiene el agonista opioide están presentes en los siguientes porcentajes en peso, calculados sobre el peso total de los componentes de la capa anteriormente mencionada: lactosa SD 40-60 %, almidón de maíz pregelatinizado 10-20 %, pigmento 0,5-2 %, Macrogol 6000 10-20 %, Cutina® HR 5-20 %, sílice coloidal 0-2 %, estearato de magnesio 0-2 %.
- 25 **6.** Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1-5, en las que la capa que contiene el antagonista opioide comprende: lactosa Granulac 200, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, sílice coloidal y estearato de magnesio.
- 30 **7.** Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 6, en las que dichos componentes de la capa que contiene el antagonista opioide están presentes en los siguientes porcentajes en peso, calculados sobre el peso total de los componentes de la capa anteriormente mencionada: lactosa Granulac 200 30-80 %, almidón de maíz 5-10 %, croscarmelosa sódica 5-10 %, polivinilpirrolidona K30 2-5 %, sílice coloidal anhidra 0-2 %, estearato de magnesio 0-2 %.
- 35 **8.** Formulaciones de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, en las que los comprimidos están recubiertos con película.
- 9.** Formulaciones de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 que consisten en:

(a)	
Capa que contiene el antagonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
HCl de oxicodona	2,5
Lactosa SD	105,0
almidón de maíz pregelatinizado	32,0
Mezcla PB 24837 de pigmento rosa	1,50
Macrogol 6000	28,0
Cutina® HR	21,75
sílice coloidal	1,0
estearato de magnesio	0,75
capa total	192,5
Capa que contiene el antagonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
HCl de naltrexona	0,005
Lactosa Granulac 200	64,0
almidón de maíz	7,0
croscarmelosa sódica	5,49
polivinilpirrolidona K30	2,5
sílice coloidal anhidra	0,5
estearato de magnesio	0,5
capa total	80,0
recubrimiento	
HPMC Methocel E5	4,5
citrato de trietilo	0,5
recubrimiento total	5,0

ES 2 539 391 T3

(b)	
Componentes	Cantidad (mg)
Capa que contiene el agonista opioide	
HCl de oxycodona	5,0
Lactosa SD	105,0
almidón de maíz pregelatinizado,	32,0
Mezcla PB 24837 de pigmento rosa	1,50
Macrogol 6000	28,0
Cutina® HR	21,75
sílice coloidal	1,0
estearato de magnesio	0,75
capa total	195,0
Capa que contiene el antagonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
HCl de naltrexona	0,005
Lactosa Granulac 200	64,0
almidón de maíz	7,0
croscarmelosa sódica	5,49
polivinilpirrolidona K30	2,5
sílice coloidal anhidra	0,5
estearato de magnesio	0,5
capa total	80,0
recubrimiento	
HPMC Methocel E5	4,5
citrato de trietilo	0,5
recubrimiento total	5,0
(c)	
Capa que contiene el agonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
HCl de oxycodona	10,0
Lactosa SD	105,0
almidón de maíz pregelatinizado	32,0
Mezcla PB 24837 de pigmento rosa	1,50
Macrogol 6000	28,0
Cutina® HR	21,75
sílice coloidal	1,0
estearato de magnesio	0,75
capa total	200,0
Capa que contiene el antagonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
HCl de naltrexona	0,005
Lactosa Granulac 200	64,0
almidón de maíz	7,0
croscarmelosa sódica	5,49
polivinilpirrolidona K30	2,5
sílice coloidal anhidra	0,5
estearato de magnesio	0,5
capa total	80,0
recubrimiento	
HPMC Methocel E5	4,5
citrato de trietilo	0,5
recubrimiento total	5,0
(d)	
Capa que contiene el agonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
HCl de oxycodona	20,0
Lactosa SD	105,0
almidón de maíz pregelatinizado	32,0
Mezcla PB 24837 de pigmento rosa	1,50
Macrogol 6000	28,0
Cutina® HR	21,75
sílice coloidal	1,0
estearato de magnesio	0,75

ES 2 539 391 T3

capa total	210,0
Capa que contiene el antagonista opioide	
Componentes	Cantidad (mg)
HCl de naltrexona	0,005
Lactosa Granulac 200	64,0
almidón de maíz	7,0
croscarmelosa sódica	5,49
polivinilpirrolidona K30	2,5
silíce coloidal anhidra	0,5
estearato de magnesio	0,5
capa total	80,0
Recubrimiento	
HPMC Methocel E5	4,5
citrate de trietilo	0,5
recubrimiento total	5,0