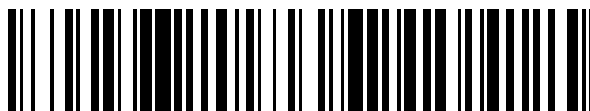


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 733**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2009 PCT/EP2009/058630**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2010 WO10003963**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2009 E 09780282 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2317991**

54 Título: **Uso de antagonistas opioideos para tratar la retención urinaria**

30 Prioridad:

07.07.2008 EP 08159802

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

04.10.2017

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**HOPP, MICHAEL y
LEYENDECKER, PETRA**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 635 733 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

Uso de antagonistas opioideos para tratar la retención urinaria

5 Campo técnico de la invención

La invención se refiere a al menos un antagonista opioideo y a al menos un agonista opioideo para su uso en el tratamiento de la retención urinaria tal como se reivindica en el presente documento.

10 Antecedentes de la invención

La retención urinaria es un estado por el que se ven afectados un número sustancial de pacientes y que resulta de causas subyacentes diferentes, a menudo no relacionadas.

- 15 Se define por los síntomas de chorro urinario disminuido con intermitencia, esfuerzo, urgencia y evacuación incompleta. Ha de diferenciarse la retención aguda y crónica.

La retención urinaria puede provocar incontinencia imperiosa o por rebosamiento. Puede provocar distensión abdominal y dolor. La retención urinaria a largo plazo predispone a infecciones de las vías urinarias (UTI) y puede aumentar la presión en la vejiga, provocando uropatía obstructiva. Las consecuencias de la retención urinaria crónica pueden incluir, por tanto, el desarrollo de cálculos vesicales, pérdida del tono muscular del detrusor, hidronefrosis, hipertrofia del músculo detrusor y divertículos en la pared vesical. La retención urinaria particularmente aguda puede ser muy dolorosa.

25 Varias razones, enfermedades, estados pueden actuar como base para el desarrollo de retención urinaria. Esto puede ser, por ejemplo, hipertrofia de la próstata benigna, cáncer de próstata u otro cáncer pélvico, anomalías congénitas como anomalías de las válvulas uretrales, disinergia del músculo detrusor, circuncisión, daño a la vejiga, obstrucción en la uretra, paruresis, retención fecal, prostatitis aguda o crónica, coágulos de sangre en la vejiga, útero grávido en retroversión, anestesia espinal o estados postoperatorios, lesión de la médula espinal, rotura uretral, dolor anal, cálculos de uréter. Fármacos como los anticolinérgicos, antidepresivos, opioideos también pueden provocar retención urinaria debido al efecto del sistema neuronal y músculos lisos.

La retención urinaria se produce normalmente aunque la función renal pueda ser normal, puesto que se producirá orina pero no se podrá excretar. Por tanto, habitualmente el objetivo terapéutico no es aumentar la producción de orina sino facilitar la excreción de la misma.

El tratamiento para la retención urinaria aguda y crónica puede diferir. En la retención urinaria aguda, la cateterización intravesicular a través de la uretra o cistotomía suprapúbica puede ser la primera intervención terapéutica. Para la retención urinaria crónica que se basa, por ejemplo, en hipertrofia de la próstata, tratamientos farmacéuticos tales como inhibidores de alfa reductasa o una ectomización operativa de la glándula de la próstata mediante prostatectomía abierta o resección transuretral (TURP) pueden ser la primera elección.

Aunque esos principios se establecen como vías de tratamiento generales, las opciones de terapia pueden diferir y tener que adaptarse dependiendo de las diferentes causas fisiopatológicas para la retención urinaria. Tal como se mencionó, fármacos que se usan en la retención urinaria son, por ejemplo, bloqueantes del receptor alfa 1 (doxazosina, prazosina, fenoxibenzamina, fentolamina, tamsulosina, alfuzosina y terazosina) o inhibidores de 5-alfa-reductasa (finasterida, dutasterida). No hay ningún tratamiento específico para la retención urinaria inducida por opioideos disponible a base de formas de dosificación orales.

Se indica que Rosow *et al.* (Clinical Pharmacology & Therapeutics, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, EE.UU., vol. 82, n.º 1, 1 de julio 2007 páginas 48-53) dan a conocer metilnaltrexona y naloxona administradas por vía intravenosa para revertir la disfunción de la vejiga inducida por opioideos. Se indica además que el documento EP 1695700 A1 y Sandner F (Journal für Pharmakologie und Therapie, PIA: Perfusion, DE, vol. 16, n.º 6, 1 de junio 2007, páginas 179-180) dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden naloxona y oxicodona para el tratamiento del dolor y el alivio del estreñimiento como efecto secundario inducido por opioideos.

No obstante, existe una necesidad continua de formas de dosificación farmacéuticas adicionales y regímenes de tratamiento.

60 Objeto y sumario de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevas formas de dosificación farmacéuticas que permitan el tratamiento de la retención urinaria en seres humanos.

Además, un objetivo es proporcionar preparaciones farmacéuticas conocidas para su uso nuevo de tratamiento de la retención urinaria.

Estos y otros objetivos como resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción, se consiguen por el contenido de las reivindicaciones independientes. Algunas de las realizaciones preferidas de las invenciones son el contenido de las reivindicaciones dependientes.

5 En una realización la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un antagonista opioideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agonista opioideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la retención urinaria tal como se reivindica en la reivindicación independiente 1.

10 El antagonista opioideo es naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Una sal de naloxona farmacéuticamente aceptable preferida es clorhidrato de naloxona.

15 Una realización particularmente preferida se refiere a una composición farmacéutica que comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como la sal de clorhidrato como único antagonista opioideo.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden usarse para tratar la retención urinaria no inducida por opioides.

20 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden liberar el antagonista opioideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el al menos un agonista opioideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo inmediatamente o de manera controlada.

25 Una composición farmacéutica de liberación controlada tal como se reivindica que comprende al menos un antagonista opioideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede comprender hasta aproximadamente el 30% del al menos un antagonista opioideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se formula para liberación inmediata y puede, no obstante, clasificarse como una forma de dosificación de liberación controlada.

30 Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada tal como se reivindican que comprenden al menos un antagonista opioideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden comprender una matriz y/o un recubrimiento para proporcionar propiedades de liberación controlada.

35 Las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden, además del al menos un antagonista opioideo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un analgésico opioideo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en particular si la retención urinaria que padece el paciente provoca dolor de moderado a intenso. Los analgésicos opioideos se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende oxicodona, morfina, hidromorfona, oximorfona, buprenorfina, noroximorfona, tramadol o similares.

40 Un agente farmacéuticamente activo adicional preferido es oxicodona. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida del mismo es clorhidrato de oxicodona.

45 Las formas de dosificación según la presente invención en una realización preferida comprenden clorhidrato de naloxona y clorhidrato de oxicodona en una razón en peso de 1:2. Preferiblemente las formas de dosificación comprenden los agentes activos mencionados anteriormente como únicos agentes farmacéuticamente activos.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se formulan para aplicación oral. Por tanto, pueden adoptar la forma de un líquido, un comprimido, una pastilla, una cápsula, un gránulo, un esferoide, etc. Las formas de dosificación farmacéuticas pueden ser formas de dosificación de múltiples partículas.

50 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento del dolor en pacientes que tienen que interrumpir la terapia contra el dolor a base de opioides por el desarrollo de retención urinaria, en la que dicha composición es una forma de dosificación de liberación controlada.

55 Preferiblemente tales composiciones farmacéuticas comprenden clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona.

En una realización, tales composiciones farmacéuticas comprenden clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona en una razón en peso de 2:1.

60 Las composiciones pueden comprender oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como la sal de clorhidrato y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como la sal de clorhidrato como únicos agentes farmacéuticamente activos.

65 **Descripción detallada de la invención**

Los inventores de la invención han encontrado que la administración oral de naloxona en forma de una composición de liberación controlada que comprende los agentes activos clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona conduce a una reducción significativa de la retención urinaria inducida por opioides. Basándose en estos hallazgos, la presente invención se refiere a naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y a al menos un agonista opioideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la retención urinaria incluyendo la retención urinaria no inducida por opioides en pacientes humanos.

Antes de que se describan en más detalle aspectos específicos y algunas de las realizaciones preferidas tal como se mencionó anteriormente, se proporcionan las siguientes definiciones que tendrán el significado indicado en toda la descripción de la invención, a menos que se indique explícitamente lo contrario por el contexto respectivo.

La presente invención se describirá con respecto a realizaciones particulares, pero la invención no está limitada a las mismas sino únicamente por las reivindicaciones.

Cuando se usa el término “que comprende” en la presente descripción y reivindicaciones, no excluye otros elementos. Para los propósitos de la presente invención, el término “que consiste en” va a ser una realización preferida del término “que comprende”. Si a continuación en el presente documento se define que un grupo comprende al menos un número determinado de realizaciones, también debe entenderse que da a conocer un grupo que consiste preferiblemente en tan sólo estas realizaciones.

Cuando se usa un artículo indefinido o definido cuando se hace referencia a un sustantivo en singular, es decir “un”, “una”, o “el/la”, esto incluye el plural del sustantivo a menos que se mencione específicamente lo contrario. Los términos “alrededor de” y “aproximadamente” en el contexto de la presente invención indican un intervalo de exactitud que el experto en la técnica comprenderá que todavía garantiza el efecto técnico de la característica en cuestión. El término indica normalmente la desviación de un valor numérico indicado de $\pm 10\%$, y preferiblemente de $\pm 5\%$.

Tal como ya se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un antagonista opioideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agonista opioideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la retención urinaria tal como se reivindica en la reivindicación independiente 1.

Según la presente invención los “antagonistas opioideos” comprenden tales compuestos que contrarrestan el efecto de agonistas opioideos, denominándose también estos últimos analgésicos opioideos. Tales compuestos también pueden encontrarse en la clasificación ATC de la OMS. Pueden seleccionarse antagonistas opioideos del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalorfen, nalbufeno, naloxonazeno, metilnaltrexona, cetiliclazoceno, norbenaltorfineno, naltrindol, 6- β -naloxol y 6- β -naltroxona. El antagonista opioideo de la presente invención es naloxona.

El antagonista opioideo o cualquiera de los otros agentes farmacéuticamente activos mencionados a continuación en el presente documento pueden estar presentes en las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención como base libre. Sin embargo, un antagonista opioideo o cualquiera de los otros agentes farmacéuticamente activos mencionados a continuación en el presente documento también pueden estar presentes en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen, por ejemplo, la sal de clorhidrato, la sal de sulfato, la sal de bisulfato, la sal de tartrato, la sal de nitrato, la sal de citrato, la sal de bitartrato, la sal de fosfato, la sal de malato, la sal de maleato, la sal de bromhidrato, la sal de yodhidrato, la sal de fumarato, la sal de succinato y similares. Un agente farmacéuticamente activo tal como se menciona a continuación en el presente documento también puede estar presente como sales de adición de base tales como sal metálica de metales alcalinos incluyendo litio, sodio y potasio.

Las formas de dosificación farmacéuticas pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. Estos excipientes farmacéuticos, así como los métodos de fabricación, pueden elegirse para proporcionar determinadas propiedades de liberación a las formas de dosificación farmacéuticas según la invención. Dependiendo de las características de liberación, las formas de dosificación farmacéuticas según la invención pueden clasificarse como formas de dosificación de liberación inmediata o formas de dosificación de liberación controlada.

El término “forma de dosificación de liberación inmediata” se usa normalmente para describir una forma de dosificación farmacéutica que libera aproximadamente el 70% en peso del agente farmacéuticamente activo, tal como un antagonista opioideo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el plazo de 30 minutos tras la administración. La liberación se mide normalmente usando la prueba de paletas de la farmacopea europea a 50 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N pH 1,2 usando detección por UV a 270 nm.

El término “forma de dosificación de liberación controlada” se usa normalmente para destacar que una forma de dosificación farmacéutica no es una forma de dosificación farmacéutica de liberación inmediata (IR), sino que libera el/los agente(s) activo(s) a partir de la forma de dosificación a lo largo de periodos de tiempo más prolongados que

los mencionados anteriormente de manera que se logra una actividad terapéutica prolongada. En este caso, las formas de dosificación de liberación controlada también se denominan “formas de dosificación de liberación sostenida”.

5 Por tanto, los términos “liberación controlada” y “liberación sostenida” se refieren a la liberación de un compuesto farmacéuticamente activo a partir de una forma de dosificación a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. En general, las formas de dosificación de liberación controlada en el contexto de la presente invención significan que el antagonista opioideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o agentes farmacéuticamente activos adicionales o sus sales farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan en el presente documento se liberan a partir de la forma de dosificación farmacéutica a lo largo de un periodo de tiempo de al menos 4 horas. Preferiblemente, la liberación de los agentes farmacéuticamente activos a partir de la forma de dosificación puede tener lugar a lo largo de periodos de tiempo de al menos 6 horas, al menos 8 horas, al menos 10 horas, al menos 12 horas o al menos 14 horas.

15 La prueba de paletas de la farmacopea europea tal como se mencionó anteriormente puede usarse para determinar la liberación del/de los agente(s) activo(s). La referencia a la prueba de paletas de la farmacopea europea en el contexto de datos de liberación *in vitro* sólo se refiere al método de medición, pero de ninguna manera a la evaluación de los datos medidos aunque tales enfoques de evaluación se mencionen en la farmacopea. Por tanto, los valores de liberación indicados no se refieren a valores promedio de tales mediciones a menos que se indique lo contrario.

Las formas de dosificación farmacéuticas de liberación controlada según la invención pueden liberar el agente farmacéuticamente activo a lo largo de periodos de tiempo prolongados de manera que las formas de dosificación pueden administrarse a una frecuencia reducida en comparación con formas de dosificación de liberación inmediata. Dependiendo de la frecuencia de administración, las preparaciones farmacéuticas de liberación controlada según la invención pueden clasificarse como formas de dosificación de tres veces al día, dos veces al día o una vez al día. Se prefieren las formas de dosificación de dos veces al día o una vez al día.

Debe entenderse que el término “forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada” se refiere a una forma de dosificación como tal. Por tanto, la clasificación de una forma de dosificación como que proporciona liberación controlada debe decidirse basándose en los datos de liberación *in vitro* de la forma de dosificación completa. Por tanto, si una forma de dosificación libera el/los agente(s) activo(s) a lo largo de un periodo de tiempo prolongado tal como se mencionó anteriormente y se describe con más detalle a continuación en el presente documento, se considerará que es una forma de dosificación de liberación controlada aunque comprenda además una parte de agente(s) farmacéuticamente activo(s) que se ha formulado para proporcionar características de liberación inmediata. Normalmente, la cantidad de agente farmacéuticamente activo dentro de una forma de dosificación que puede formularse para liberación inmediata puede ser de hasta el 30% clasificándose todavía la forma de dosificación global como forma de dosificación de liberación controlada. Tales fases de liberación inmediata pueden permitir lograr rápidamente un efecto terapéutico mientras que la parte de liberación controlada garantizará que los agentes activos se liberan a lo largo de un periodo de tiempo prolongado de modo que el efecto terapéutico se mantiene a lo largo de un tiempo más largo de lo que sería para una forma de dosificación puramente de liberación inmediata.

Las características de liberación controlada pueden lograrse mediante diferentes enfoques de formulación.

Por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica puede comprender una matriz de liberación controlada en la que se incorpora el agente farmacéuticamente activo con el fin de lograr las propiedades de liberación sostenida de la forma de dosificación.

En otra realización, puede usarse un enfoque de recubrimiento para garantizar las características de liberación controlada de una forma de dosificación farmacéutica.

Evidentemente, estos enfoques para lograr la liberación controlada de agente activo, es decir, el uso de una matriz o el uso de un recubrimiento, pueden combinarse. El experto en la técnica es consciente además de otros enfoques técnicos para lograr una liberación sostenida de la forma de dosificación que incluyen, por ejemplo, una forma de dosificación de liberación controlada impulsada por ósmosis.

En una realización preferida, la presente invención contempla formas de dosificación farmacéuticas tal como se reivindican en la reivindicación independiente 1 que comprenden una matriz para lograr la liberación controlada del antagonista o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agonista o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para ello, la matriz de liberación controlada puede comprender una cantidad sustancial del antagonista opioideo y el agonista opioideo que están presentes dentro de la forma de dosificación. Normalmente, si se usa un sistema de matriz de liberación controlada, los agentes farmacéuticamente activos tales como el antagonista opioideo y agonista opioideo se dispersarán a través de un material de formación de matriz.

Los materiales de formación de matriz pueden elegirse para lograr una matriz erosiva, una matriz de difusión o un

sistema de matriz que combina la característica de una matriz erosiva y una de difusión. Los materiales adecuados para la inclusión en una matriz de liberación controlada incluyen:

- 5 (a) Polímeros hidrófilos o hidrófobos, tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas y materiales derivados de proteínas. De estos polímeros, se prefieren los éteres de celulosa, especialmente alquilcelulosas. La preparación puede contener de manera conveniente entre el 1% y el 80% (en peso) de uno o más polímeros hidrófilos o hidrófobos.
- 10 (b) Hidrocarburos de cadena larga (C_8 - C_{50} , especialmente C_{12} - C_{40}), sustituidos o no sustituidos, digeribles, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerol de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras. Se prefieren hidrocarburos que tienen un punto de fusión de entre 25 y 90°C. De estos materiales de hidrocarburos de cadena larga, se prefieren alcoholes grasos (alifáticos). La preparación puede contener de manera conveniente hasta el 60% (en peso) de al menos un hidrocarburo de cadena larga digerible.
- 15 (c) Polialquilenglicoles. La preparación puede contener de manera adecuada hasta el 60% (en peso) de uno o más polialquilenglicoles.

En una realización preferida, las formas de dosificación farmacéuticas tal como se reivindican en el presente documento usarán una matriz de difusión para lograr la liberación sostenida del antagonista opiáceo o su sal farmacéuticamente aceptable y el agonista opiáceo o su sal farmacéuticamente aceptable a partir de la forma de dosificación farmacéutica.

Para ello, la matriz de difusión puede fabricarse a partir de un polímero hidrófobo y/o un alcohol graso C_{12} - C_{36} .

- 25 Con respecto al polímero hidrófobo, puede preferirse el uso de un éter de celulosa hidrófobo y particularmente etilcelulosa.

Con respecto al alcohol graso, se considerará preferiblemente el uso de alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetilestearílico, cerílico y/o cetílico. Se prefiere particularmente el uso de alcohol estearílico.

- 30 Una realización particularmente preferida se refiere a formas de dosificación farmacéuticas tal como se reivindican en la reivindicación independiente 1 en las que las propiedades de liberación controlada del antagonista opiáceo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agonista opiáceo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se proporcionan mediante una matriz de difusión que se fabrica a partir de un polímero hidrófobo tal como a partir de etilcelulosa y un alcohol graso. Las matrices de algunas de las realizaciones preferidas de la invención, que pueden fabricarse por ejemplo a partir de la combinación mencionada anteriormente de etilcelulosa y alcohol estearílico, serán una matriz de difusión sustancialmente no hinchable.

- 40 El término "matriz de difusión sustancialmente no hinchable" indica que la matriz será sustancialmente no erosiva, es decir que el tamaño de la matriz no aumentará significativamente tras el contacto con fluidos. Normalmente, el volumen de una matriz de difusión sustancialmente no hinchable aumentará como máximo hasta el 100%, preferiblemente como máximo hasta el 75%, más preferiblemente como máximo hasta el 50%, incluso más preferiblemente como máximo hasta el 25% y lo más preferiblemente como máximo hasta el 10% o como máximo hasta el 5% en volumen tras entrar en contacto con una disolución acuosa.

- 45 Las formas de dosificación farmacéuticas que comprenden un polímero hidrófobo, prefiriéndose éteres de celulosa hidrófobos tales como etilcelulosa como único o uno de los componentes para proporcionar una matriz de difusión de liberación controlada (no hinchable), usarán una cantidad de tal polímero de entre el 5 y el 20%, preferiblemente de entre el 6 y el 15% en peso y más preferiblemente de entre el 7 y el 10% en peso. Los porcentajes indican la cantidad del material de formación de matriz con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- 50 Las formas de dosificación farmacéuticas, que comprenden un alcohol graso como único o uno de los componentes para proporcionar una matriz de difusión de liberación controlada, usarán una cantidad de alcohol graso en la matriz de entre el 10 y el 40%, preferiblemente de entre el 15 y el 35% y más preferiblemente de entre el 17 y el 25% en peso. De nuevo, estos porcentajes indican la cantidad de alcohol graso basándose en el peso total de la forma de dosificación.

- 60 El experto en la técnica es consciente además de que una matriz de liberación controlada de este tipo también puede contener otros principios farmacéuticamente aceptables y excipientes que son convencionales en la técnica farmacéutica tales como diluyentes, lubricantes, cargas, aglutinantes, agentes de fluidez, colorantes, aromatizantes, tensioactivos, compuestos de ajuste del pH, agentes antipegajosidad. Normalmente, estos excipientes no tendrán ningún impacto sustancial sobre el comportamiento de liberación global de la forma de dosificación farmacéutica.

- 65 Los ejemplos típicos de cargas comprenden lactosa, glucosa, sacarosa, almidón y sus hidrolizados, celulosa microcristalina, sales de calcio tales como hidrogenofosfato de calcio, etc. Los adyuvantes de granulación comprenden, entre otros, povidona. Los agentes de fluidez y lubricantes comprenden, entre otros, sílice altamente

dispersada, talco, óxido de magnesio y estearato de magnesio. La forma de dosificación basada en matriz puede comprender, por ejemplo, un recubrimiento cosmético.

Tal como se mencionó anteriormente, también pueden lograrse características de liberación controlada de una forma de dosificación farmacéutica mediante un recubrimiento de película que rige la liberación de los agentes activos a partir de la forma de dosificación. Para ello, la forma de dosificación farmacéutica puede comprender un portador, que está asociado con el antagonista opioideo o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Por ejemplo, pueden usarse perlas Nonpareil, perlas de azúcar, etc., sobre y/o en las que se disponen los agentes farmacéuticamente activos.

Entonces pueden recubrirse tales portadores asociados con principios activos con un recubrimiento que proporciona características de liberación controlada. Los materiales de recubrimiento de liberación controlada adecuados incluyen polímeros hidrófobos tales como éteres de celulosa y/o resinas de polímeros acrílicos. Puede preferirse etilcelulosa.

Los recubrimientos de liberación controlada pueden comprender otros componentes tales como sustancias hidrófilas incluyendo polímeros hidrófilos tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicoles, etc. Estos componentes pueden usarse para ajustar las características de liberación controlada de los recubrimientos. En el caso, por ejemplo, de HPMC, las sustancias pueden actuar como formadores de poros. Evidentemente, el recubrimiento también puede comprender excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

Las formas de dosificación de liberación controlada que usan un recubrimiento para proporcionar liberación prolongada pueden comprender una fase de liberación inmediata del principio activo por encima del recubrimiento y todavía clasificarse normalmente como forma de dosificación de liberación controlada.

Además, el experto en la técnica constatará que no sólo las matrices y recubrimientos de liberación controlada tal como se mencionaron anteriormente, sino también las formas de dosificación farmacéuticas en su conjunto, también pueden comprender adicionalmente los excipientes farmacéuticamente aceptables mencionados anteriormente.

Tal como se mencionó anteriormente, las formas de dosificación farmacéuticas según la invención pueden usarse para tratar la retención urinaria. La retención urinaria puede resultar de diferentes motivos subyacentes, y en algunos casos no relacionados. En una realización, las formas de dosificación farmacéuticas según la invención se usan para el tratamiento de retención urinaria no inducida por opioides.

La retención urinaria puede resultar de disfunción de la vejiga y otras causas subyacentes, tal como se mencionó en la sección de antecedentes.

Tal como se mencionó anteriormente, el antagonista opioideo de la presente invención es naloxona. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida de un antagonista opioideo que va a usarse en preparaciones según la invención es clorhidrato de naloxona.

Normalmente, puede usarse naloxona o su sal farmacéuticamente aceptable en cantidades en las formas de dosificación equivalentes a de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 mg, preferiblemente de aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg o aproximadamente 30 mg de clorhidrato de naloxona. Estas cantidades se refieren a la cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como clorhidrato de naloxona en la forma de dosificación. Como las formas de dosificación pueden administrarse en múltiplos, la cantidad administrada de naloxona o sus sales puede ser superior.

Preferiblemente, las formas de dosificación según la invención serán una forma de dosificación de liberación controlada y se formula para administración oral.

Una realización particularmente preferida se referirá a preparaciones farmacéuticas de liberación controlada para tratar la retención urinaria que comprenden de 1 a 40 mg de clorhidrato de naloxona por dosis unitaria y que se formulan para administración oral.

La presente invención se refiere, en una de sus realizaciones más preferidas, a una forma de dosificación farmacéutica oral de liberación controlada tal como se reivindica en la reivindicación independiente 1 para su uso en el tratamiento de la retención urinaria en la que la forma de dosificación farmacéutica comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad equivalente a de 2,5 a 20 mg de clorhidrato de naloxona por dosis unitaria, y en la que la forma de dosificación de liberación controlada libera naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma mediante las siguientes tasas de disolución *in vitro* cuando se mide según la prueba de paletas de la farmacopea europea a 50 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N pH 1,2 usando detección por UV a 270 nm:

el 10 - 30% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a los 15 min,

el 30 - 50% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a 1 h,

5 el 45 - 65% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 2 h,

el 60 - 85% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 4 h,

el 70 - 95% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 7 h, y

10 $\geq 80\%$ en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 10 h.

En otra realización las formas de dosificación farmacéuticas tal como se reivindican en la reivindicación independiente 1 pueden presentar las siguientes tasas de disolución *in vitro* cuando se miden según el método de

15 cesta de la farmacopea de los Estados Unidos a pH 1,2 usando detección por UV a 270 nm:

del 15 al 30% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a los 15 min,

del 45 al 70% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 2 h,

20 $\geq 80\%$ en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 7 h,

$\geq 90\%$ en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 12 h.

25 El término "agonista opioideo" se usa tal como se conoce en la técnica. Para los fines de la presente invención, se considerará que es equivalente al término "analgésico opioideo". Normalmente, se considerará que un agente farmacéuticamente activo es un analgésico opioideo o agonista opioideo si pertenece a la clase NO2A de analgésicos opioideos según la clasificación anatómica, terapéutica, química (clasificación ATC) de la Organización mundial de la salud (OMS). Preferiblemente, un agonista opioideo puede seleccionarse del grupo que comprende

30 morfina, oxycodona, hidromorfona, propoxifeno, nicomorfina, dihidrocodeína, diamorfina, papavereto, codeína, etilmorfina, fenilpiperidina y derivados de la misma, metadona, dextropropoxifeno, buprenorfina, pentazocina, tilidina, tramadol, hidrocodona. Ejemplos adicionales para analgésicos que pueden usarse según la invención son meperidina, oximorfona, alfaprodina, anileridina, dextromoramida, metopona, levorfanol, fenazocina, etoheptazina, propiramo, profadol, fenampromida, tiambuten, folcodeína, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, 3-trans-dimetilamino-

35 4-fenil-4-trans-carbetoxy-A'-ciclohexeno, oxima de 3-dimetilamino-O-(4-metoxifenil-carbamoyl)-propiofenona, (-)- β -2'-hidroxi-2,9-dimetil-5-fenil-6,7-benzomorfolo, (-)-2'-hidroxi-2-(3-metil-2-butenil)-9-metil-5-fenil-6,7-benzomorfolo, pirinitramida, (-)- α -5,9-dietil-2'-hidroxi-2-metil-6,7-benzomorfolo, 1-(2-dimetilaminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3-metil-4-oxo-6-fenil-indol-2-carboxilato de etilo, 1-benzoilmetil-2,3-dimetil-3-(m-hidroxifenil)-piperidina, N-alil-7 α -(1-R-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-etanotetrahidronoripavina, (-)-2'-hidroxi-2-metil-6,7-benzomorfolo, noracilmetadol,

40 fenoperidina, α -d1-metadol, α -1-metadol, β -d1-acetilmetadol, α -1-acetilmetadol y β -1-acetilmetadol. Agonistas opioideos preferidos según la presente invención son oxycodona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína, dihidrocodeína, oximorfona y fentanilo. El agonista opioideo oxycodona puede preferirse particularmente.

Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida es clorhidrato de oxycodona.

45 El experto en la técnica será consciente de seleccionar una cantidad de agonista opioideo y seleccionar la razón de agonista opioideo y antagonista de tal manera que el agonista opioideo podrá tratar el dolor resultante de retención urinaria al tiempo que se evita que se produzca retención urinaria como resultado como efecto secundario del tratamiento con opioideos.

50 Normalmente, si se usa oxycodona como agonista opioideo, se incluirá en una cantidad que es equivalente a 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120 ó 160 mg de clorhidrato de oxycodona por dosis unitaria.

Si el antagonista opioideo es clorhidrato de naloxona y el agonista opioideo es clorhidrato de oxycodona, estos

55 agentes farmacéuticamente activos pueden combinarse en una razón en peso de 1:2 de clorhidrato de naloxona con respecto a clorhidrato de oxycodona. En tales casos, formas de dosificación farmacéuticas según la invención pueden comprender oxycodona en una cantidad de hasta y que es equivalente a 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120 ó 160 mg de clorhidrato de oxycodona por dosis unitaria y naloxona en una cantidad de hasta y que es equivalente a 2,5, 5, 10, 20, 40, 50 ó 80 mg de clorhidrato de naloxona por dosis unitaria. Estas formas de dosificación pueden ser

60 preferiblemente formas de dosificación de liberación controlada y se formulan para administración oral.

La presente invención se refiere, en una de sus realizaciones más preferidas, a una forma de dosificación farmacéutica oral de liberación controlada para su uso en el tratamiento de la retención urinaria y el dolor provocado por la misma en la que la forma de dosificación farmacéutica comprende clorhidrato de oxycodona y clorhidrato de

65 naloxona en una razón en peso de 2:1 estando el clorhidrato de oxycodona presente en una cantidad de 10 a 40 mg

por dosis unitaria y estando el clorhidrato de naloxona presente en una cantidad de 5 a 20 mg por dosis unitaria.

Preferiblemente, tales formas de dosificación de liberación controlada liberan clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona mediante las siguientes tasas de disolución *in vitro* cuando se miden según la prueba de paletas de la farmacopea europea a 50 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N pH 1,2 usando detección por UV a 270 nm:

el 10 - 30% en peso de clorhidrato de oxicodona a los 15 min,

el 30 - 50% en peso de clorhidrato de oxicodona a 1 h,

el 40 - 65% en peso de clorhidrato de oxicodona a las 2 h,

el 60 - 85% en peso de clorhidrato de oxicodona a las 4 h,

el 70 - 95% en peso de clorhidrato de oxicodona a las 7 h,

≥ 80% en peso de clorhidrato de oxicodona a las 10 h,

el 10 - 30% en peso de clorhidrato de naloxona a los 15 min,

el 30 - 50% en peso de clorhidrato de naloxona a 1 h,

el 45 - 65% en peso de clorhidrato de naloxona a las 2 h,

el 60 - 85% en peso de clorhidrato de naloxona a las 4 h,

el 70 - 95% en peso de clorhidrato de naloxona a las 7 h, y

≥ 80% en peso de clorhidrato de naloxona a las 10 h.

En otra realización las formas de dosificación farmacéuticas pueden presentar las siguientes tasas de disolución *in vitro* cuando se miden según el método de cesta de la farmacopea de los Estados Unidos a pH 1,2 usando detección por UV a 270 nm:

del 15 al 30% en peso de clorhidrato de oxicodona a los 15 min,

del 45 al 70% en peso de clorhidrato de oxicodona a las 2 h,

≥ 80% en peso de clorhidrato de oxicodona a las 7 h,

≥ 90% en peso de clorhidrato de oxicodona a las 12 h,

del 15 al 30% en peso de clorhidrato de naloxona a los 15 min,

del 45 al 70% en peso de clorhidrato de naloxona a las 2 h,

≥ 80% en peso de clorhidrato de naloxona a las 7 h,

≥ 90% en peso de clorhidrato de naloxona a las 12 h.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el tratamiento de dolor en pacientes que de lo contrario tienen que interrumpir la terapia contra el dolor a base de opioides por el desarrollo de retención urinaria en la que dicha composición es una forma de dosificación de liberación controlada oral.

Se ha observado que el tratamiento a base de opioides de dolor de moderado a intenso puede provocar retención urinaria como efecto secundario. En algunos pacientes, el impacto de este efecto secundario puede alcanzar un grado en el que tiene que interrumpirse la terapia con opioides.

Sin embargo, combinando el agonista opioideo oxicodona y el antagonista opioideo naloxona o sus sales farmacéuticamente aceptables, es posible tratar pacientes que padecen dolor que de lo contrario tienen que interrumpir un tratamiento contra el dolor que se basa en un agonista opioideo como único agente farmacéuticamente activo. Por tanto, tales formas de dosificación farmacéuticas pueden usarse particularmente para tratar pacientes tales como las personas ancianas que padecen actividad alterada del sistema urinario.

Preferiblemente, tales composiciones farmacéuticas comprenden clorhidrato de oxycodona y clorhidrato de naloxona.

5 En una realización, tales composiciones farmacéuticas comprenden clorhidrato de oxycodona y clorhidrato de naloxona en una razón en peso de 2:1.

Tales preparaciones se usan preferiblemente para el tratamiento de dolor de moderado a intenso.

10 Las composiciones pueden comprender oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como la sal de clorhidrato y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como la sal de clorhidrato como únicos agentes farmacéuticamente activos.

15 Las preparaciones son preparaciones de liberación controlada y pueden basarse en una matriz de liberación controlada, un recubrimiento de liberación controlada u otras funcionalidades de liberación controlada. Con respecto a la estructura, composición, excipientes, datos de liberación *in vitro*, cantidad de agentes activos, etc., de tales preparaciones de liberación controlada que comprenden oxycodona y naloxona, se hace referencia a los pasajes mencionados anteriormente.

20 Normalmente, si se usa oxycodona como analgésico opioideo como agente farmacéuticamente activo adicional, se incluirá en una cantidad que es equivalente a 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120 ó 160 mg de clorhidrato de oxycodona por dosis unitaria.

25 Si el antagonista opioideo es clorhidrato de naloxona y el agonista opioideo es clorhidrato de oxycodona, estos agentes farmacéuticamente activos pueden combinarse en una razón en peso de 1:2 de clorhidrato de naloxona con respecto a clorhidrato de oxycodona. En tales casos, las formas de dosificación farmacéuticas según la invención pueden comprender oxycodona en una cantidad de hasta y que es equivalente a 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120 ó 160 mg de clorhidrato de oxycodona por dosis unitaria y naloxona en una cantidad de hasta y que es equivalente a 2,5, 5, 10, 20, 40, 50, 60 ó 80 mg de clorhidrato de naloxona por dosis unitaria. Estas formas de dosificación pueden ser preferiblemente formas de dosificación de liberación controlada y se formulan para administración oral.

30 La presente invención se refiere, en una de sus realizaciones más preferidas, a una forma de dosificación farmacéutica oral de liberación controlada para tratar la retención urinaria y el dolor provocado por la misma en la que la forma de dosificación farmacéutica comprende clorhidrato de oxycodona y clorhidrato de naloxona en una razón en peso de 2:1 estando el clorhidrato de oxycodona presente en una cantidad de 10 a 40 mg por dosis unitaria y estando el clorhidrato de naloxona presente en una cantidad de 5 a 20 mg por dosis unitaria. Preferiblemente las formas de dosificación de liberación controlada liberan clorhidrato de oxycodona y clorhidrato de naloxona mediante las siguientes tasas de disolución *in vitro* cuando se miden según la prueba de paletas de la farmacopea europea a 50 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N pH 1,2 usando detección por UV a 270 nm:

40 el 10 - 30% en peso de clorhidrato de oxycodona a los 15 min,

el 30 - 50% en peso de clorhidrato de oxycodona a 1 h,

el 40 - 65% en peso de clorhidrato de oxycodona a las 2 h,

45 el 60 - 85% en peso de clorhidrato de oxycodona a las 4 h,

el 70 - 95% en peso de clorhidrato de oxycodona a las 7 h,

50 $\geq$ 80% en peso de clorhidrato de oxycodona a las 10 h,

el 10 - 30% en peso de clorhidrato de naloxona a los 15 min,

el 30 - 50% en peso de clorhidrato de naloxona a 1 h,

55 el 45 - 65% en peso de clorhidrato de naloxona a las 2 h,

el 60 - 85% en peso de clorhidrato de naloxona a las 4 h,

60 el 70 - 95% en peso de clorhidrato de naloxona a las 7 h, y

$\geq$ 80% en peso de clorhidrato de naloxona a las 10 h.

65 En otra realización las formas de dosificación farmacéuticas pueden presentar las siguientes tasas de disolución *in vitro* cuando se miden según el método de cesta de la farmacopea de los Estados Unidos a pH 1,2 usando detección por UV a 270 nm:

del 15 al 30% en peso de clorhidrato de oxicodona a los 15 min,

del 45 al 70% en peso de clorhidrato de oxicodona a las 2 h,

5

≥ 80% en peso de clorhidrato de oxicodona a las 7 h,

≥ 90% en peso de clorhidrato de oxicodona a las 12 h,

10 del 15 al 30% en peso de clorhidrato de naloxona a los 15 min,

del 45 al 70% en peso de clorhidrato de naloxona a las 2 h,

≥ 80% en peso de clorhidrato de naloxona a las 7 h,

15

≥ 90% en peso de clorhidrato de naloxona a las 12 h.

En una realización particularmente preferida, la forma de dosificación puede comprender 10 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y 5 mg de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 20 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y 10 mg de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o 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.

20

Tales formas de dosificación farmacéuticas de liberación controlada orales según la invención que comprenden oxicodona y naloxona o sus sales farmacéuticamente aceptables en una razón en peso de 2:1 proporcionan un $t_{m\acute{a}x}$ medio para oxicodona a de aproximadamente 1 a aproximadamente 17 horas, a de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 horas, a de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 horas o a de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 horas tras la administración de una única dosis a sujetos humanos sanos.

25

Tales formas de dosificación también pueden proporcionar un valor de AUCt medio para oxicodona de aproximadamente 100 ng·h/ml a aproximadamente 600 ng·h/ml, de aproximadamente 400 ng·h/ml a aproximadamente 550 ng·h/ml, o de aproximadamente 450 a aproximadamente 510 ng·h/ml tras la administración de una única dosis a sujetos humanos sanos.

30

En aún otra realización, tales formas de dosificación proporcionan una $C_{m\acute{a}x}$ media para oxicodona de aproximadamente 5 ng/ml a aproximadamente 50 ng/ml, de aproximadamente 30 ng/ml a aproximadamente 40 ng/ml o de aproximadamente 35 ng/ml tras la administración de una única dosis a sujetos humanos sanos.

35

El valor de $C_{m\acute{a}x}$ indica la concentración en plasma sanguíneo máxima de los agentes activos, es decir oxicodona y/o naloxona (o de sus sales).

40

El valor de $t_{m\acute{a}x}$ indica el punto de tiempo al que se alcanza el valor de $C_{m\acute{a}x}$. En otras palabras, $t_{m\acute{a}x}$ es el punto de tiempo de la máxima concentración en plasma observada.

El valor de AUC (área bajo la curva) corresponde al área de la curva de concentración. El valor de AUC es proporcional a la cantidad de agentes activos, es decir oxicodona y naloxona, absorbidos en la circulación sanguínea en total y por tanto es una medida de la biodisponibilidad.

45

El valor de AUCt es el valor del área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el momento de la administración hasta la última concentración medible. Los valores de AUCt se calculan habitualmente usando el método trapezoidal lineal. Cuando sea posible, λ_{tZ} , que es la constante de velocidad en fase terminal, se estima usando los puntos que se determina que están en la fase logarítmica lineal terminal. $t_{1/2Z}$, que es la semivida en fase terminal aparente, se determina comúnmente a partir de la razón de $\ln 2$ con respecto a λ_{tZ} . Las áreas bajo la curva de concentración en plasma-tiempo entre el último punto medido y el infinito pueden calcularse a partir de la razón de la concentración en plasma observada final ($C_{\text{última}}$) con respecto a λ_{tZ} . Entonces se suma esto a AUCt para proporcionar AUCinf, que es el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el momento de la administración hasta el infinito.

50

55

El término “biodisponibilidad” se define, para los fines de la presente invención, como el grado al que se absorben agentes activos tales como oxicodona y naloxona o sus sales farmacéuticamente aceptables a partir de las formas de dosificación unitarias.

60

El término $T_{1/2}$ se define, para los fines de la presente invención, como la cantidad de tiempo necesaria para que la mitad de la dosis absorbible de agonista opiodeo, preferiblemente oxicodona, y antagonista opiodeo, preferiblemente naloxona, se transfiera al plasma. Este valor puede calcularse como un valor “auténtico” (que tendrá en cuenta el efecto de procesos de eliminación), en vez de una semivida de absorción “aparente”.

65

Pueden obtenerse parámetros que describen la curva en plasma sanguíneo en ensayos clínicos, en primer lugar mediante administración de una sola vez del agente activo tal como oxycodona y naloxona a varios sujetos de prueba. Después se calcula el promedio de los valores en plasma sanguíneo de los sujetos de prueba individuales, por ejemplo se obtiene un valor medio de AUC, $C_{\text{máx}}$ y $t_{\text{máx}}$. En el contexto de la presente invención, parámetros farmacocinéticos tales como AUC, $C_{\text{máx}}$ y $t_{\text{máx}}$ se refieren a valores medios. Además, en el contexto de la presente invención, parámetros *in vivo* tales como valores para AUC, $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$ o eficacia de analgésico se refieren a parámetros o valores obtenidos tras la administración en estado estacionario o de una única dosis a pacientes humanos y/o sujetos humanos sanos.

Si se miden parámetros farmacocinéticos tales como $t_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$ y AUC medios para sujetos humanos sanos, normalmente se obtienen midiendo el desarrollo de valores en plasma sanguíneo a lo largo del tiempo en una población de prueba de aproximadamente 16 a 24 sujetos humanos sanos. Los organismos reguladores tales como la Agencia europea para la evaluación de medicamentos (EMA) o la Food and Drug Administration (FDA) aceptarán habitualmente datos obtenidos, por ejemplo, a partir de 20 ó 24 sujetos de prueba. Sin embargo, también pueden ser aceptables ensayos iniciales que implican menos participantes.

El término sujeto humano "sano" en este contexto se refiere a un hombre o mujer típico de origen habitualmente caucásico con valores promedio con respecto a altura, peso y parámetros fisiológicos tales como tensión arterial, etc. Los sujetos humanos sanos para los fines de la presente invención se seleccionan según criterios de inclusión y exclusión que se basan en, y según, recomendaciones de la Conferencia internacional de armonización de ensayos clínicos (ICH). Para los fines de la presente invención, los sujetos sanos pueden identificarse según los criterios de inclusión y exclusión resumidos en el ejemplo 7.

Por tanto, los criterios de inclusión comprenden, por ejemplo, entre ≥ 18 y ≤ 45 años de edad; un IMC dentro del intervalo de 19 - 29 kg/m² y dentro del intervalo de peso de 60 - 100 kg para hombres y 55 - 90 kg para mujeres; que las mujeres no deben estar en periodo de lactancia, no deben estar embarazadas y deben proporcionar un resultado negativo a prueba de embarazo mediante β -hCG en orina en el plazo de 24 horas antes de recibir el medicamento del estudio; buena salud general, demostrada por una ausencia de hallazgos significativamente anómalos en la historia clínica, exploración física, análisis de laboratorio clínico, signos vitales y ECG, etc.

Los criterios de exclusión comprenden, por ejemplo, exposición a cualquier fármaco de investigación o placebo en el plazo de 3 meses desde la primera dosis de medicamento del estudio, cualquier enfermedad significativa en el plazo de los 30 días antes de la primera dosis de medicamento del estudio, cualquier anomalía clínicamente significativa identificada en la selección previa al estudio de la historia clínica, exploración física o análisis de laboratorio, uso de cualquier medicamento con receta (excepto HRT para mujeres posmenopáusicas y medicamento anticonceptivo) en los 21 días, o medicamento sin receta incluyendo controladores de ácidos, vitaminas, productos de herbolario y/o suplementos minerales en los 7 días antes de la primera dosis de medicamento del estudio, estado médico concurrente que se sabe que interfiere con la absorción gastrointestinal de fármacos (por ejemplo, vaciado gástrico retrasado, síndromes de mala absorción), distribución (por ejemplo, obesidad), metabolismo o excreción (por ejemplo, hepatitis, glomerulonefritis), historia de estado médico o estado médico concurrente, que en la opinión del investigador pondrá en peligro la capacidad del sujeto para completar de manera segura el estudio, historia de trastornos convulsivos para los que los sujetos requirieron tratamiento farmacológico, estado actual de fumar más de 5 cigarrillos al día, sujetos con evidencias de estado activo o historia pasada de abuso de sustancias o alcohol según criterios de DSM-IV, sujetos que notificaron consumo habitual de 2 o más bebidas alcohólicas al día o tienen niveles de alcohol en sangre de $\geq 0,5\%$ en la selección, donación de más de 500 ml de sangre o hemoderivados u otra pérdida de sangre principal en los 3 meses antes de la primera dosis de medicamento del estudio, cualquier resultado positivo en la selección previa al estudio para etanol, opiáceos, barbituratos, anfetaminas, cocaína metabolitos, metadona, propoxifeno, fenciclidina, benzodiazepinas y cannabinoides en la muestra de orina recogida en la selección, sensibilidad conocida a oxycodona, naloxona o compuestos relacionados, etc.

Si se obtienen parámetros farmacocinéticos tales como $t_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$ y AUC medios en pacientes, el grupo de paciente comprenderá normalmente entre 10 y 200 pacientes. Un número razonable de pacientes será por ejemplo de 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125 ó 150 pacientes. Los pacientes se seleccionarán según síntomas del estado que va a tratarse. Para los fines de la presente invención, pueden seleccionarse pacientes según los criterios de inclusión y exclusión del ejemplo 7. Por tanto, los pacientes tendrán por ejemplo ≥ 18 años, padecerán dolor crónico intenso de origen de tumor y no de tumor, mostrarán una eficacia y/o tolerancia insuficientes con un analgésico de etapa II o III de la OMS, etc. No se considerará a un paciente para la determinación de parámetros farmacocinéticos si hay indicios de abuso de drogas o alcohol actual, de enfermedades cardiovasculares y respiratorias graves actuales, de insuficiencia hepática y renal intensa, etc.

Debe entenderse que los valores de parámetros farmacocinéticos tal como se indicaron anteriormente y a continuación se han deducido basándose en los datos que se obtuvieron en el ejemplo 7, todos los cuales se refieren a estudios de una única dosis en sujetos humanos sanos. Sin embargo, se supone que se obtendrán resultados comparables tras la administración en estado estacionario en un sujeto humano sano o la administración de una única dosis y en estado estacionario en pacientes humanos.

Pueden realizarse cálculos de parámetros farmacocinéticos con WinNonlin Enterprise Edition, versión 4.1.

El término “estado estacionario” significa que se ha alcanzado un nivel en plasma para un fármaco dado y que se mantiene con dosis posteriores del fármaco a un nivel que está al nivel terapéutico eficaz mínimo o por encima y está por debajo del nivel en plasma tóxico mínimo para oxicodona. Para analgésicos opioideos tales como oxicodona, el nivel terapéutico eficaz mínimo se determinará parcialmente por la cantidad de alivio del dolor alcanzada en un paciente dado. Los expertos en la técnica médica entenderán bien que la medición del dolor es altamente subjetiva y pueden producirse grandes variaciones individuales entre pacientes. Queda claro que tras la administración de cada dosis la concentración pasa por un máximo y después vuelve a disminuir hasta un mínimo.

El estado estacionario puede describirse de la siguiente manera: En el momento $t = 0$, el momento en el que se administra la primera dosis, la concentración C también es de 0. Después la concentración pasa por un primer máximo y después disminuye hasta un primer mínimo. Antes de que la concentración disminuya hasta 0, se administra otra dosis, de modo que el segundo aumento de la concentración no comienza en 0. A partir de esta primera concentración mínima, la curva pasa por un segundo máximo tras haberse administrado la segunda dosis, que está por encima del primer máximo, y disminuye hasta un segundo mínimo, que está por encima del primer mínimo. Por tanto, la curva en plasma sanguíneo se intensifica debido a las dosis repetidas y la acumulación gradual asociada de agente activo, hasta que se estabiliza en un punto en el que la absorción y la eliminación están en equilibrio. Este estado en el que la absorción y la eliminación están en equilibrio y la concentración oscila constantemente entre un mínimo definido y un máximo definido se denomina estado estacionario.

Los términos “terapia de mantenimiento” y “terapia crónica” se definen, para fines de la presente invención, como la terapia farmacológica administrada a un paciente después de ajustar la dosis de un analgésico opioideo para un paciente hasta un estado estacionario tal como se definió anteriormente.

Ejemplos

Ejemplo 1: Producción de comprimidos con diferentes cantidades de oxicodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante granulación por pulverización

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes indicados para la producción de comprimidos de oxicodona/naloxona según la invención.

Tabla 1

Preparación (designación)	OXN_1	OXN_2	OXN-3
Oxicodona HCl	20,0 mg	20,0 mg	20,0 mg
Naloxona HCl	-	5,0 mg	10,0 mg
Lactosa Flow Lac 100	59,25 mg	54,25 mg	49,25 mg
Povidona 30	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
Surelease®	10,0 mg de material sólido	10,0 mg de material sólido	10,0 mg de material sólido
Alcohol estearílico	25,0 mg	25,0 mg	25,0 mg
Talco	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Estearato de Mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg

La mezcla de polímero Surelease® E-7-7050 usada tenía la siguiente composición.

Tabla 2

Surelease®
Etílcélulosa 20 cps
Sebacato de dibutilo
Hidróxido de amonio
Ácido oleico
Dióxido de silicio
Agua

Para la producción de comprimidos se mezclaron oxicodona HCl, naloxona HCl, povidona 30 y lactosa Flow Lac 100 en una mezcladora de volteo (Bohle) y posteriormente se granularon por pulverización con Surelease® E-7-7050 en un dispositivo de granulación con baño fluidizado (GPCG3). Se tamizó el material sobre un tamiz Comill de 1,4 mm. Se llevó a cabo una etapa de granulación adicional con alcohol graso fundido en una mezcladora de alta cizalladura (Collette). Todos los núcleos de comprimidos producidos mediante este enfoque tenían un peso de 123 mg, basándose en sustancia seca.

Ejemplo 2: Producción de comprimidos con oxicodona y naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante extrusión

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes indicados para la producción de los comprimidos de oxicodona/naloxona según la invención.

Tabla 3

Preparación (designación)	OXN_4
Oxicodona HCl	20 mg
Naloxona HCl	10 mg
Kollidon 30	6 mg
Lactosa Flow Lac 100	49,25 mg
Etilcelulosa 45 cpi	10 mg
Alcohol estearílico	24 mg
Talco	2,5 mg
Estearato de Mg	1,25 mg

Se mezclaron las cantidades indicadas de oxicodona HCl, naloxona HCl, etilcelulosa 45 cpi, povidona 30, alcohol estearílico y lactosa Flow Lac 100 en una mezcladora de volteo (Bohle). Posteriormente se extruyó esta mezcla con una prensa extrusora de doble husillo de rotación en sentido contrario de tipo Micro 18 GGL (Leistritz AG, Nürnberg, Alemania). La temperatura de la zona de calentamiento 1 era de 25°C, de la zona de calentamiento 2, 50°C, de las zonas de calentamiento 3 a 5, 60°C, de las zonas de calentamiento 6 a 8, 55°C, de la zona de calentamiento 9, 60°C y de la zona de calentamiento 10, 65°C. La velocidad de rotación de husillo era de 150 revoluciones por minuto (rpm), la temperatura del fundido resultante era de 87°C, la velocidad de alimentación era de 1,5 kg/h y el diámetro de la abertura de boquilla era de 3 mm. Se tamizó el material extruido con un tamiz Frewitt de 0,68 x 1,00 mm. Después se mezcló el producto extruido triturado con talco y estearato de magnesio que se había añadido sobre un tamiz manual de 1 mm y posteriormente se prensó para dar comprimidos.

En comparación con los comprimidos de oxicodona/naloxona que también tienen la matriz de difusión no hinchable a base de Surelease® producida mediante granulación por pulverización (véase el ejemplo 1), las preparaciones extruidas comprenden menos componentes.

Ejemplo 3: Perfil de liberación de los comprimidos de oxicodona/naloxona del ejemplo 1

Se midió la liberación de los compuestos activos durante un periodo de tiempo de 12 horas, aplicando el método de cesta según la USP a pH 1,2 usando HPLC. Se sometieron a prueba los comprimidos OXN_1, OXN_2 y OXN_3.

Las tasas de liberación de diferentes cantidades de oxicodona, independientes de la cantidad de naloxona, permanecen iguales (invariables). De manera correspondiente, se observan perfiles de liberación invariables naloxona a diferentes cantidades de oxicodona.

Tabla 4

Tiempo (min)	OXN_1	OXN_2	OXN_2	OXN_3	OXN_3
	Oxic.	Oxic.	Nal.	Oxic.	Nal.
0	0	0	0	0	0
15	26,1	24,9	23,5	22,8	24,1
120	62,1	63	61	57,5	60,2
420	91,7	94,5	91,9	89,4	93,5
720	98,1	99,6	96,6	95,7	100,6

Los valores de liberación se refieren a oxycodona o naloxona (línea 2) y se facilitan como porcentajes. Oxic. y Nal. representan oxycodona y naloxona e indican el compuesto medido.

5 Ejemplo 4: Perfil de liberación de comprimidos de oxycodona/naloxona del ejemplo 2 a diferentes valores de pH

Se midió la liberación de compuestos activos a partir de los comprimidos a lo largo de un periodo de tiempo de 12 horas a pH 1,2 o durante 1 hora a 1,2 y posteriormente durante 11 horas a pH 6,5. Se determinaron las tasas de liberación mediante el método de cesta según la USP usando HPLC.

10

Se midieron las siguientes tasas de liberación durante 12 horas a pH 1,2:

Tabla 5

Tiempo (min)	OXN_4	OXN_4
	Oxic.	Nal.
0	0	0
15	24,1	24,0
120	62,9	63,5
420	92,9	93,9
720	96,9	98,1

15 Se midieron las siguientes tasas de liberación durante 1 hora a pH 1,2 y 11 horas a pH 6,5:

Tabla 6

Tiempo (min)	OXN_4	OXN_4
	Oxic.	Nal.
0	0	0
60	48,1	49,2
120	65,0	64,7
240	83,3	81,8
420	94,1	92,3

20 Las tasas de liberación se refieren a oxycodona y naloxona (línea 2) y se facilitan como porcentajes. Oxic. y Nal. representan oxycodona y naloxona e indican el compuesto medido.

Ejemplo 5: Producción de comprimidos con diferentes cantidades de oxycodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante extrusión

25 Se usaron las siguientes cantidades de los componentes indicados para la producción de comprimidos de oxycodona/naloxona según la invención.

Tabla 7

Preparación (designación)	OXN_5	OXN_6	OXN_7	OXN_8
Oxycodona HCl	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Naloxona HCl	1 mg	1 mg	1 mg	10 mg
Lactosa Flow Lac 100	58,25 mg	58,25 mg	58,25 mg	49,25 mg
Kollidon® 30	6 mg	6 mg	6 mg	6 mg
Etilcelulosa	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Alcohol estearílico	24 mg	24 mg	24 mg	24 mg
Talco	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg
Estearato de Mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg

ES 2 635 733 T3

Se realizó la extrusión tal como se describió anteriormente (ejemplo 2) con los siguientes parámetros:

OXN_5: temperatura: 55-63°C
 rpm (husillo): 150 rpm
 velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

OXN_6: temperatura: 55-63°C
 rpm (husillo): 155 rpm
 velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

OXN_7: temperatura: 55-63°C
 rpm (husillo): 155 rpm
 velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

OXN_8: temperatura: 55-63°C
 rpm (husillo): 160 rpm
 velocidad de alimentación: 1,75 kg/h

5 Se realizó la producción de comprimidos con un dispositivo de producción de comprimidos común con los siguientes parámetros:

OXN_5: rpm: 40 rpm
 Potencia de presión: 9 kN

OXN_6: rpm: 42 rpm
 Potencia de presión: 8,9 kN

OXN_7: rpm: 36 rpm
 Potencia de presión: 9 kN

OXN_8: rpm: 36 rpm
 Potencia de presión: 7,5 kN

10 Se midió la liberación de los compuestos activos a lo largo de un periodo de tiempo de 12 horas, aplicando el método de cesta según la USP a pH 1,2 usando HPLC. Se sometieron a prueba los comprimidos OXN_5, OXN_6, OXN_7 y OXN_8.

Tabla 8

Tiempo (min)	OXN_5		OXN_6		OXN_7		OXN_8	
	Oxic.	Nal.	Oxic.	Nal.	Oxic.	Nal.	Oxic.	Nal.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	21,2	25,8	21,7	21,1	19,7	19,3	23,3	24,3
120	56,6	53,8	58,8	57,3	57,7	56,2	64,5	66,9
420	87,2	84,5	94,2	92,6	93,7	91,5	92,7	96,3
720	99,7	96,8	100,1	98	100,6	97,5	93,6	97,4

Los valores de liberación se refieren a oxycodona o naloxona (línea 2) y se facilitan como porcentajes. Oxic. y Nal.

representan oxycodona y naloxona e indican el compuesto activo que se ha medido.

Ejemplo 6: Producción de comprimidos con oxycodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante extrusión

5 En el siguiente ejemplo se expone que, usando formulaciones según la presente invención, pueden obtenerse preparaciones que comprenden oxycodona y naloxona con comportamientos de liberación particulares.

10 Se usaron las siguientes cantidades de los componentes indicados para la producción de comprimidos de oxycodona/naloxona según la invención.

Tabla 9

Preparación (designación)	OXN_9	OXN_10	OXN_11	OXN_12	OXN_13	OXN_14
Oxycodona HCl	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Naloxona HCl	1 mg	1 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Lactosa Flow Lac 100	56,25 mg	56,25 mg	54,25 mg	65,25 mg	60,25 mg	55,25mg
Kollidon® 30	7 mg	6 mg	6 mg	7,25 mg	7,25 mg	7,25 mg
Etilcelulosa	11 mg	12 mg	10 mg	12 mg	12 mg	12 mg
Alcohol estearílico	24 mg	24 mg	24 mg	28,75 mg	28,75 mg	28,75 mg
Talco	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg
Estearato de Mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg

Se realizó la extrusión tal como se describió anteriormente con los siguientes parámetros:

15

OXN_9: temperatura: 55-63°C
rpm (husillo): 150 rpm
velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

OXN_10: temperatura: 55-63°C
rpm (husillo): 150 rpm
velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

OXN_11: temperatura: 55-63°C
rpm (husillo): 160 rpm
velocidad de alimentación: 1,75 kg/h

OXN_12: temperatura: 55-63°C
rpm (husillo): 160 rpm
velocidad de alimentación: 1,75 kg/h

OXN_13: temperatura: 55-63°C
rpm (husillo): 150 rpm
velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

OXN_14: temperatura: 55-63°C
rpm (husillo): 150 rpm
velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

Se realizó la producción de comprimidos con un dispositivo de producción de comprimidos común con los siguientes parámetros:

OXN_9:	rpm:	39 rpm
	Potencia de presión:	11 kN
OXN_10:	rpm:	39 rpm
	Potencia de presión:	10,5 kN
OXN_11:	rpm:	36 rpm
	Potencia de presión:	9,5 kN
OXN_12:	rpm:	36 rpm
	Potencia de presión:	7,8 kN
OXN_13:	rpm:	39 rpm
	Potencia de presión:	9 kN
OXN_14:	rpm:	39 rpm
	Potencia de presión:	7,5 kN

- 5 Se midió la liberación de los compuestos activos a lo largo de un periodo de tiempo de 12 horas, aplicando el método de cesta según la USP a pH 1,2 usando HPLC. Se sometieron a prueba los comprimidos OXN_9, OXN_10, OXN_11, OXN_12, OXN_13 y OXN_14.

Tabla 10

Tiempo (min)	OXN_9		OXN_10		OXN_11		OXN_12		OXN_13		OXN_14	
	Oxic.	Nal	Oxic.	Nal	Oxic.	Nal	Oxic.	Nal	Oxic.	Nal	Oxic.	Nal
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	16,6	16,2	17,4	17,2	26,1	26,8	21,8	21,9	18,5	18,2	18,4	18,2
120	47,6	46,9	49,6	49,7	71,1	73,0	61,2	61,8	52,8	52,8	53,3	53,3
420	82,7	84,5	84,6	85,7	94,3	96,6	93,2	94,7	86,3	86,3	87,2	88,2
720	95	97	95,2	95,8	94,9	97,9	96,4	97,9	94,8	94,8	95,7	96,5

- 10 Los valores de liberación se refieren a oxycodona o naloxona (línea 2) y se facilitan como porcentajes. Oxic. y Nal. representan oxycodona y naloxona e indican el compuesto activo que se ha medido.

15 Ejemplo 7: Características farmacocinéticas y de biodisponibilidad de diferentes concentraciones de una combinación fija de oxycodona y naloxona y una combinación de Oxygesic® más naloxona CR

1. OBJETIVO

- 20 Los objetivos de este estudio fueron (i) evaluar los parámetros farmacocinéticos y de biodisponibilidad de oxycodona y naloxona y sus metabolitos principales cuando se administran como formulación en comprimidos de combinación fija de liberación controlada; (ii) evaluar la capacidad de intercambio entre las 3 concentraciones 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 administrado junto con comprimidos de naloxona CR.

25 2. POBLACIÓN DE PRUEBA

Se aleatorizó un total de 28 sujetos adultos sanos, hombres y mujeres, para recibir los fármacos del estudio con el

objetivo de que 24 sujetos completaran el estudio y proporcionaran datos farmacocinéticos válidos.

Criterios de inclusión

5 Los sujetos que se incluyeron en el estudio fueron los que cumplieron la totalidad de los siguientes criterios:

- Hombres o mujeres de cualquier grupo étnico.

- Entre ≥ 18 y ≤ 45 años de edad.

10 • IMC dentro del intervalo de 19 - 29 kg/m², y dentro del intervalo de peso de 60 - 100 kg para hombres y 55 - 90 kg para mujeres.

15 • Las mujeres no deben estar en periodo de lactancia, no deben estar embarazadas y deben proporcionar un resultado negativo a prueba de embarazo mediante β -hCG en orina en el plazo de 24 horas antes de recibir el medicamento del estudio. Las mujeres en edad de procrear deben usar una forma fiable de anticonceptivo (por ejemplo, dispositivo intrauterino, anticonceptivo oral, método de barrera). Las mujeres que sean posmenopáusicas deben haber sido posmenopáusicas durante ≥ 1 año y, en ausencia de HRT, tener FSH en suero elevada.

20 • Buena salud general, demostrada mediante una ausencia de hallazgos significativamente anómalos en la historia clínica, exploración física, análisis de laboratorio clínico, signos vitales y ECG. Los signos vitales (tras 3 minutos de reposo en una posición en decúbito supino) deben estar dentro de los siguientes intervalos: temperatura corporal oral de entre 35,0 - 37,5°C; tensión arterial sistólica, 90 - 140 mmHg; tensión arterial diastólica, 50 - 90 mmHg; y frecuencia de pulso, 40 - 100 lpm. La tensión arterial y el pulso se midieron de nuevo tras 3 minutos en una posición de pie. Tras 3 minutos de pie partiendo de una posición en decúbito supino, no debe haber una disminución de más de 20 mmHg en la tensión arterial sistólica, disminución de 10 mmHg en la tensión arterial diastólica, y un aumento de no más de 20 lpm en la frecuencia de pulso; obtenerse un consentimiento informado por escrito; estar dispuesto a comer la comida proporcionada durante el estudio.

Criterios de exclusión

Sujetos que se excluyeron del estudio fueron aquellos que cumplieron alguno de los siguientes criterios:

35 • exposición a cualquier fármaco de investigación o placebo en el plazo de 3 meses desde su primera dosis de medicamento del estudio;

- cualquier enfermedad significativa en el plazo de los 30 días antes de su primera dosis de medicamento del estudio;

40 • cualquier anomalía clínicamente significativa identificada en la selección previa al estudio de la historia clínica, exploración física o análisis de laboratorio;

45 • uso de cualquier medicamento con receta (excepto por HRT para mujeres posmenopáusicas y medicamento anticonceptivo) en los 21 días, o medicamento sin receta incluyendo controladores de ácidos, vitaminas, productos de herbolario y/o suplementos minerales en los 7 días, antes de su primera dosis de medicamento del estudio;

50 • estado médico concurrente que se sabe que interfiere con la absorción gastrointestinal de fármacos (por ejemplo, vaciado gástrico retrasado, síndromes de mala absorción), distribución (por ejemplo, obesidad), metabolismo o excreción (por ejemplo, hepatitis, glomerulonefritis);

- historia de estado médico o estado médico concurrente, que en la opinión del investigador pondrá en peligro la capacidad del sujeto para completar de manera segura el estudio;

- historia de trastornos convulsivos para los que los requirieron tratamiento farmacológico;

- estado actual de fumar más de 5 cigarrillos al día;

60 • sujetos con evidencias de estado activo o historia pasada de abuso de sustancias o alcohol, según los criterios 3 de DSM-IV, o sujetos que, en la opinión del investigador, han demostrado comportamientos de adicción o abuso de sustancias;

- sujetos que notificaron consumo habitual de 2 o más bebidas alcohólicas al día o tienen niveles de alcohol en sangre de $\geq 0,5\%$ en la selección;

65 • donación de más de 500 ml de sangre o hemoderivados u otra pérdida de sangre principal en los 3 meses antes

de su primera dosis de medicamento del estudio;

- en riesgo de transmisión de infección a través de muestras de sangre tal como proporcionar un resultado positivo a prueba de VIH en la selección o haber participado en una actividad con alto riesgo de contraer VIH; proporcionar un resultado positivo a prueba de antígeno de superficie de hepatitis B en la selección; proporcionar un resultado positivo a prueba de anticuerpos de hepatitis C en la selección;

- cualquier resultado positivo en la selección previa al estudio para etanol, opiáceos, barbituratos, anfetaminas, metabolitos de cocaína, metadona, propoxifeno, fenciclidina, benzodiazepinas y cannabinoides en la muestra de orina recogida en la selección;

- sensibilidad conocida a oxicodona, naloxona o compuestos relacionados;

- contraindicaciones y precauciones tal como se detallan en la ficha técnica de Oxygesic®;

- negativa a permitir que se informe a su médico de atención primaria (si es aplicable);

- el investigador creía que el sujeto no era adecuado por un motivo no mencionado específicamente en los criterios de exclusión.

Los datos demográficos se muestran en la tabla 11.

Tabla 11: Datos demográficos de sujetos y otras características de nivel inicial: población de seguridad

	Hombres (N = 22)	Mujeres (N = 6)	Global (N = 28)
Características			
Raza, n (%)			
Caucásica	22 (100%)	6 (100%)	28 (100%)
Edad (y)			
Media $\pm$ DE	32,6 $\pm$ 5,28	31,0 $\pm$ 6,32	32,3 $\pm$ 5,44
Intervalo (mín., máx.)	25, 41	24, 42	24, 42
Altura (cm)			
Media $\pm$ DE	179,1 $\pm$ 4,84	168,0 $\pm$ 8,72	176,7 $\pm$ 7,33
Intervalo (mín., máx.)	165, 187	159, 181	159, 187
Peso (kg)			
Media $\pm$ DE	77,8 $\pm$ 9,04	67,0 $\pm$ 3,03	75,5 $\pm$ 9,25
Intervalo (mín., máx.)	62, 97	63, 71	62, 97
Índice de masa corporal (kg/m ²)			
Media $\pm$ DE	24,2 $\pm$ 2,56	23,9 $\pm$ 2,50	24,2 $\pm$ 2,50
Intervalo (mín., máx.)	20, 29	20, 27	20, 29

3. DISEÑO DEL ESTUDIO, DOSIS DE TRATAMIENTO DE PRUEBA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Preparación de productos sometidos a prueba

Se produjo una formulación de comprimidos de liberación controlada de oxicodona/naloxona mediante extrusión en estado fundido con una razón de oxicodona:naloxona de 2:1. Hay tres concentraciones de dosis disponibles, concretamente OXN 10/5, OXN 20/10 y OXN 40/20, en las que 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 proceden del mismo granulado, mientras que OXN 10/5 tiene una fórmula ligeramente diferente con respecto a la razón de principios activos con respecto a excipientes.

Los comprimidos de oxicodona/naloxona (comprimidos OXN) según este ejemplo contienen una combinación fija de oxicodona y naloxona en la razón de 2:1. Las formulaciones de comprimidos se resumen a continuación (véase la tabla 12).

Los comprimidos de 20/10 mg y de 40/20 mg se fabrican a partir de la misma granulación siendo estas dos

- 5 concentraciones de comprimidos proporcionales en cuanto a la composición. Los comprimidos de liberación prolongada de oxicodona/naloxona (OXN), comprimidos según este ejemplo, son comprimidos de liberación controlada que usan una matriz de alcohol estearílico y etilcelulosa como retardante. Los comprimidos contienen la combinación de clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona en las concentraciones de 10/5 mg, 20/10 mg y 40/20 mg (ambas como clorhidrato). La declaración completa de los componentes y la composición cuantitativa de comprimidos de liberación prolongada de oxicodona/naloxona se facilita a continuación en la tabla 12.

Tabla 12: Comprimidos de liberación prolongada de oxicodona/naloxona

Componente	Cantidad (mg/comprimido)			Función	Referencia a norma
	OXN 10/5	OXN 20/10	OXN 40/20		
Clorhidrato de oxicodona ¹⁾	10,50	21,00	42,00	Principio activo	USP*/ H.S.E.
<i>correspondiente a</i>					
<i>Clorhidrato de oxicodona anhidro</i>	<i>10,00</i>	<i>20,00</i>	<i>40,00</i>		
<i>Base de oxicodona</i>	<i>9,00</i>	<i>18,00</i>	<i>36,00</i>		
Clorhidrato de naloxona dihidratado	5,45	10,90	21,80	Principio 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 monohidratada	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 de película ²⁾					
Opadry II HP blanco - 85F18422	3,72			Recubrimiento	especificación de proveedor
Opadry II HP rosa - 85F24151		4,17		Recubrimiento	especificación de proveedor
Opadry II HP amarillo - 85F32109			8,33	Recubrimiento	especificación de 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 basándose en el contenido previsto en humedad

10 ²⁾ composición cualitativa: véase la tabla 12

Tabla 13: Composición cualitativa del recubrimiento de película

Opadry II HP	blanco 85F18422	rosa 85F24151	amarillo 85F32109	Referencia a norma
Poli(alcohol vinílico) parc. hidrolizado	+	+	+	Ph. Eur. *
Dióxido de titanio (E 171)	+	+	+	Ph. Eur. *
Macrogol 3350	+	+	+	Ph. Eur. *
Talco	+	+	+	Ph. Eur. *
Óxido de hierro rojo (E 172)		+		NF* / Directiva de la CE
Óxido de hierro amarillo (E 172)			+	NF* / Directiva de la CE
				* Edición actual

Diseño del estudio

El estudio fue un estudio abierto, de una única dosis, de 4 tratamientos, de 4 periodos, aleatorizado, cruzado y con sujetos sanos. Los tratamientos se administraron por vía oral en ayunas 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

El tratamiento de referencia fue un comprimido de Oxygesic® de 20 mg. Se usó naloxona en forma de comprimido de granulación por pulverización de naloxona CR de 10 mg. Por tanto, el tratamiento de referencia fue

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

La duración de tratamiento incluyó un periodo de selección de 21 días y cuatro periodos de estudio cada uno con una única dosis de fármaco del estudio seguida por un periodo de lavado de siete días. Hubo de 7 a 10 días tras el medicamento del estudio después de la dosificación del periodo de estudio 4 y hubo de 7 a 10 días tras la interrupción del estudio. La duración total fue de 49 a 52 días.

El calendario de tratamiento fue una única dosis de fármaco del estudio en cada uno de los cuatro periodos del estudio. Cada dosis de fármaco del estudio estaba separada por un periodo de lavado de siete días.

La población incluida se definió como la población de sujetos que proporcionaron el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. La población de análisis completo para determinar la farmacocinética se definió como los sujetos que tenían al menos un parámetro farmacocinético válido calculado con al menos un tratamiento.

4. EVALUACIONES FARMACOCINÉTICAS

Mediciones de la concentración de fármaco

Se obtuvieron muestras de sangre para determinar las concentraciones de oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6β-naloxol y naloxona-3-glucurónido para cada sujeto durante cada uno de los 4 periodos del 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 del estudio) tras la dosificación. También se extrajo sangre cuando fue posible en la primera notificación de un acontecimiento adverso inesperado grave o intenso y al resolverse.

En cada momento de determinación de plasma, se extrajeron 6 ml de sangre venosa de una vena del antebrazo en un tubo que contenía anticoagulante K2 EDTA. Todas las muestras se procesaron según procedimientos comunes de manipulación de muestras.

Parámetros farmacocinéticos

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

- Área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo calculada hasta la última concentración medible (AUC_t);
- Área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo, desde el momento de la administración hasta el infinito (AUC_{INF});
- Concentración en plasma máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$);
- Punto de tiempo de la concentración en plasma máxima observada ($t_{m\acute{a}x}$);
- Constante de velocidad en fase terminal (λ_{Z});
- Semivida en fase terminal aparente ($t_{1/2Z}$).

Para oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona y naloxona-3-glucurónido, los valores de AUC se facilitaron en ng·h/ml, y los valores de $C_{m\acute{a}x}$ en ng/ml. Para naloxona y 6β-naloxol, debido a las bajas concentraciones, los valores de AUC se facilitaron en pg·h/ml y los valores de $C_{m\acute{a}x}$ en pg/ml.

Se consideró que AUCt, AUCINF y $C_{\text{máx}}$ eran los parámetros primarios.

Se calcularon AUCt usando el método trapezoidal lineal. Cuando fue posible, se estimó λ_Z usando los puntos que se determinó que estaban en la fase logarítmica lineal terminal. Se determinó $t_{1/2}$ a partir de la razón de $\ln 2$ con respecto a λ_Z . Se calcularon las áreas bajo la curva de concentración en plasma-tiempo entre el último punto medido y el infinito a partir de la razón de la concentración en plasma observada final ($C_{\text{última}}$) con respecto a λ_Z . Después se sumó esto a AUCt para proporcionar AUCINF.

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

Métodos estadísticos

$C_{\text{máx}}$ y AUCINF de oxicodona fueron importantes con el fin de evaluar la equivalencia de los 4 tratamientos. Se calculó AUCt usando el método trapezoidal lineal. Cuando fue posible, se estimó λ_Z usando los puntos que se determinó que estaban en la fase logarítmica lineal terminal. Se determinó $t_{1/2}$ a partir de la razón de $\ln 2$ con respecto a λ_Z . Se calcularon las áreas bajo la curva de concentración en plasma-tiempo entre el último punto medido y el infinito a partir de la razón de la concentración en plasma observada final ($C_{\text{última}}$) con respecto a λ_Z . Se sumó esto a AUCt para proporcionar el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo entre el tiempo de administración y el infinito (AUCINF).

La dosis ajustada con respecto a disponibilidades sistémicas (F_{rel} y F_{relINF}) y la razón de $C_{\text{máx}}$ se obtuvieron a partir de la razón de valores de AUCt, AUCINF y $C_{\text{máx}}$, respectivamente, para diferencias definidas en las siguientes comparaciones de interés:

combinación fija A frente a combinación abierta D

combinación fija B frente a combinación abierta D

combinación fija C frente a combinación abierta D

combinación fija A frente a combinación fija B

combinación fija A frente a combinación fija C

combinación fija B frente a combinación fija C

Para estos análisis se usó la población de análisis completa para determinar la farmacocinética.

Se estimaron las razones de AUCt y AUCINF de metabolito: fármaco original para cada tratamiento, cuando fue posible.

5. FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y RESULTADOS

En las figuras 1 a 7 se presentan las curvas de concentración en plasma-tiempo observadas medias para oxicodona, naloxona-3-glucurónido, naloxona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona y 6- β -naloxol.

En las tablas 14 a 19 se presentan los parámetros farmacocinéticos para oxicodona, naloxona-3-glucurónido y naloxona, respectivamente.

Tabla 14: Resumen de parámetros farmacocinéticos para oxicodona por tratamiento: Población de análisis completa para determinar 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
(DE)	(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
(DE)	(72,182)	(81,687)	(93,458)	(82,963)
Media geométrica	469,87	490,65	483,04	502,80
C_{máx} (ng/ml)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	34,91	35,73	34,46	40,45
(DE)	(4,361)	(4,931)	(5,025)	(4,706)
Media geométrica	34,66	35,41	34,12	40,19
t_{máx} (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	3,5	4,0	3,0	2,5
(mín., máx.)	(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
(DE)	(0,775)	(0,995)	(0,975)	(0,802)

Tabla 15: Resumen de oxycodona de razones para AUC_t, AUC_{INF}, C_{máx} y diferencias para t_{máx} y semivida - Población de análisis completa para determinar la farmacocinética

Medida farmacocinética	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	4 x OXN 10/5	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10
	/	/	/	/	/	/
	2x Oxygesic 20 + 2x Naloxona 10	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	1 x OXN 40/20
AUC_t (ng.h/ml)						
Razón (%)	94,9	98,2	98,0	96,7	96,8	100,2
IC del 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
AUC_{INF} (ng.h/ml)						
Razón (%)	94,5	98,2	97,8	96,2	96,5	100,4
IC del 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_{máx} (ng/ml)						
Razón (%)	86,2	88,4	85,8	97,5	100,5	103,1
IC del 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
t_{máx} (h)						
Diferencia	0,49	1,11	0,14	-0,63	0,35	0,97
IC del 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
t_{1/2Z} (h)						
Diferencia	-0,27	-0,11	-0,11	-0,16	-0,16	0,00
IC del 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

5 Tabla 16: Resumen de parámetros farmacocinéticos para naloxona-3-glucurónido por tratamiento: Población de análisis completa para determinar 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
AUC_t (pg.h/ml)				

N	24	23	23	23
Media aritmética	539,93	522,45	520,10	523,37
(DE)	(142,241)	(128,569)	(133,175)	(119,752)
Media geométrica	520,14	506,63	502,26	509,38
AUCINF (pg.h/ml)				
N	22	21	22	22
Media aritmética	562,53	520,97	527,94	537,25
(DE)	(130,732)	(133,172)	(135,424)	110,829
Media geométrica	546,73	504,34	509,62	525,91
C_{máx} (pg/ml)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	62,01	63,62	61,95	63,55
(DE)	(15,961)	(19,511)	(18,369)	(16,748)
Media geométrica	59,93	60,70	59,34	61,55
t_{máx} (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	1,0	0,5	1,0	1,0
(mín., máx.)	(0,5, 3,0)	(0,5, 6,0)	(0,5, 3,0)	(0,5, 6,0)
t_{1/2Z}				
N	22	21	22	22
Media aritmética	8,48	7,93	7,81	7,66
(DE)	(3,066)	(2,402)	(2,742)	(1,717)

Tabla 17: Resumen de naloxona-3-glucurónido de razones para AUCt, AUCINF, C_{máx} y diferencias para t_{máx} y semivida - Población de análisis completa para determinar la farmacocinética

Medida farmacocinética	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2x Naloxona 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2x Naloxona 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2x 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)						
Razón (%)	101,0	98,8	98,6	102,2	102,4	100,2
IC del 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)						
Razón (%)	102,1	98,2	99,0	104,0	103,1	99,2
IC del 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
C_{máx} (pg/ml)						
Razón (%)	95,4	96,5	95,1	98,8	100,3	101,5
IC del 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
t_{máx} (h)						
Diferencia	-0,34	-0,16	-0,42	-0,18	0,08	0,26
IC del 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
t_{1/2Z} (h)						
Diferencia	0,87	0,37	0,32	0,50	0,56	0,06

IC del 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 18: Resumen de parámetros farmacocinéticos para naloxona por tratamiento: Población de análisis completa para determinar 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	0,84	0,89	0,87	0,97
(DE)	(0,656)	(0,749)	(0,718)	(0,976)
Media geométrica	0,67	0,70	0,68	0,72
AUCINF (pg.h/ml)				
N	2	6	0	1
Media aritmética	-	1,64	-	-
(DE)	-	(1,043)	-	-
Media geométrica	-	1,45	-	-
C_{máx} (pg/ml)				
N	24	23	23	23
Media aritmética	0,07	0,08	0,08	0,08
(DE)	(0,065)	(0,106)	(0,071)	(0,101)
Media geométrica	0,06	0,06	0,06	0,06
t_{máx} (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	4,0	5,0	2,0	1,0
(mín., máx.)	(0,5, 12,0)	(0,5, 24,0)	(0,5, 12,0)	(0,5, 24,0)
t_{1/2Z}				
N	4	9	4	4
Media aritmética	9,89	12,85	13,83	11,02
(DE)	(3,137)	(11,924)	(1,879)	(1,075)

5 Tabla 19: Resumen de naloxona de razones para AUCt, AUCINF, C_{máx} y diferencias para T_{máx} y semivida - Población de análisis completa para determinar la farmacocinética.

Medida farmacocinética	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 / 1x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (pg.h/ml)						
Razón (%)	94,2	99,4	94,1	94,7	100,1	105,7
IC del 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)						
Razón (%)	-	-	-	-	-	-
IC del 90%	--	--	--	--	--	--
C_{máx} (pg/ml)						
Razón (%)	102,4	108,8	104,1	94,1	98,4	104,5

IC del 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
t_{máx} (h)						
Diferencia	-0,71	0,12	-2,03	-0,83	1,32	2,15
IC del 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
t_{1/2Z} (h)						
Diferencia	-3,55	0,79	2,30	-4,35	-5,85	-1,51
IC del 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

6. ANÁLISIS DE DATOS

a) Resultados de oxycodona

- AUCt

Los valores de AUCt obtenidos para oxycodona fueron muy sistemáticos entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos tenía un valor de AUCt medio 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).

En cuanto al AUCt, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad de oxycodona equivalente al tratamiento de referencia, y entre sí. Todos los cálculos de biodisponibilidad relativa tenían intervalos de confianza del 90% que estaban dentro de los límites del 80 - 125% de aceptabilidad para bioequivalencia.

- t_{1/2Z}

Los valores de t_{1/2Z} obtenidos para oxycodona fueron sistemáticos entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos tenía un valor de t_{1/2Z} medio 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 hubo diferencias estadísticas entre los valores de t_{1/2Z} para los tratamientos para ninguna de las comparaciones que se realizaron.

- AUCINF

Los valores de AUCINF obtenidos para oxycodona fueron muy sistemáticos entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos tenía un valor de AUCINF medio 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).

En cuanto a AUCINF, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad de oxycodona equivalente al tratamiento de referencia, y entre sí. Todos los cálculos de biodisponibilidad relativa tenían intervalos de confianza del 90% que estaban dentro de los límites del 80 - 125% de aceptabilidad para bioequivalencia.

- C_{máx}

Los valores de C_{máx} obtenidos para oxycodona fueron sistemáticos entre los tratamientos de combinación fija, y oscilaron entre 34,46 ng/ml (1 x OXN 40/20) y 35,73 ng/ml (2 x OXN 20/10). El valor de C_{máx} medio para 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg fue ligeramente superior a 40,45 ng/ml.

Las razones de C_{máx} que comparaban los comprimidos de combinación fija entre sí oscilaron entre el 97,5% y el 103,1%, y tenían cada una intervalos de confianza del 90% dentro del 80 - 125%. El valor de C_{máx} medio más alto para 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg significaba que las razones de C_{máx} que comparaban el comprimido de combinación fija con el producto de referencia eran inferiores, oscilando entre el 85,8% y el 88,4%. Sin embargo, estas razones de C_{máx} todavía estaban asociadas con intervalos de confianza del 90% que estaban dentro del 80 - 125%.

- t_{máx}

La mediana de los valores de t_{máx} para los comprimidos de combinación fija osciló entre 3 h (1 x OXN 40/20) y 4 h (2 x OXN 20/10). La diferencia entre estos dos tratamientos, aunque aparentemente pequeña, era estadísticamente significativa. La mediana de t_{máx} para 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg era de 2,5 h, y había una diferencia estadísticamente significativa entre este tratamiento de referencia y 2 x OXN 20/10.

b) Resultados de naloxona-3-glucurónido

- AUCt

Los valores de AUCt obtenidos para naloxona-3-glucurónido fueron muy sistemáticos entre los tratamientos. Cada tratamiento tenía un valor de AUCt medio de entre 520 ng.h/ml (1 x OXN 40/20) y 540 ng.h/ml (4 x OXN 10/5).

- 5 En cuanto a AUCt, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad de naloxona-3-glucurónido equivalente al tratamiento de referencia, y entre sí. Todos los cálculos de biodisponibilidad relativa tenían intervalos de confianza del 90% que estaban dentro de los límites del 80 - 125% de aceptabilidad para bioequivalencia.

10 - t_{1/2Z}

Los valores de t_{1/2Z} obtenidos para naloxona-3-glucurónido fueron sistemáticos entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos tenía un valor de t_{1/2Z} medio 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 que se realizaron.

15 - AUCINF

- 20 Los valores de AUCINF obtenidos para naloxona-3-glucurónido fueron muy sistemáticos entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos tenía un valor de AUCINF medio de entre 521 ng.h/ml (2 x OXN 20/10) y 563 ng.h/ml (4 x OXN 10/5).

- 25 En cuanto a AUCINF, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad de naloxona-3-glucurónido equivalente al tratamiento de referencia, y entre sí. Todos los cálculos de biodisponibilidad tenían intervalos de confianza del 90% que estaban dentro de los límites del 80 - 125% de aceptabilidad para bioequivalencia.

- C_{máx}

- 30 Los valores de C_{máx} obtenidos para naloxona-3-glucurónido fueron sistemáticos entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos tenía un valor de C_{máx} medio que oscilaba entre 61,95 ng/ml (1 x OXN 40/20) y 63,62 ng/ml (2 x OXN 20/10).

- 35 Cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una C_{máx} de naloxona-3-glucurónido equivalente al tratamiento de referencia, y entre sí. Todos los cálculos de razón de C_{máx} tenían intervalos de confianza del 90% que estaban dentro de los límites del 80 - 125% de aceptabilidad para bioequivalencia.

- t_{máx}

- 40 La mediana de los valores de t_{máx} para todos los tratamientos osciló entre 0,5 h (2 x OXN 20/10) y 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 la mediana de los valores de t_{máx} para ninguno de los tratamientos.

45 - Razones de AUCt de naloxona-3-glucurónido:naloxona

Las razones de AUCt de naloxona-3-glucurónido:naloxona medias oscilaron entre 852,25 (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg) y 933,46 (4 x OXN 10/5).

50 - Razones de AUCINF de naloxona-3-glucurónido:naloxona

La falta de estimaciones de AUCINF para naloxona implicó que las razones de AUCINF de naloxona-3-glucurónido:naloxona medias sólo podían calcularse para comprimidos de 2 x OXN 20/10. Estos proporcionaron una razón de AUCINF de naloxona-3-glucurónido:naloxona media de 414,56, basándose en los datos de 5 sujetos.

55 c) Resultados de naloxona

Las concentraciones de naloxona fueron bajas, tal como se anticipó; por tanto, estos resultados no respaldaron una evaluación farmacocinética completa.

60 - AUCt

Los valores de AUCt obtenidos para naloxona fueron sistemáticos entre los tratamientos. Cada uno de los tratamientos tenía un valor de AUCt medio 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).

En cuanto a AUCt, cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una disponibilidad de naloxona

equivalente al tratamiento de referencia, y entre sí. Todos los cálculos de biodisponibilidad tenían intervalos de confianza del 90% que estaban dentro de los límites del 80 - 125% de aceptabilidad para bioequivalencia.

- $t_{1/2Z}$

5 No fue posible calcular valores de $t_{1/2Z}$ para naloxona para todos los sujetos con confianza, dado que las concentraciones en plasma en la parte terminal del perfil no siempre se aproximaban a una línea recta cuando se trazaron a una escala semilogarítmica. Los valores medios se basaron en números de sujetos que oscilaban entre 4 y 9.

10 Los valores de $t_{1/2Z}$ medios obtenidos para naloxona oscilaron entre 9,89 h (4 x OXN 10/5) y 13,83 h (1 x OXN 40/20). Hubo un amplio intervalo de valores de $t_{1/2Z}$ que contribuyeron a las medias, sin embargo, no hubo diferencias estadísticas entre los valores de $t_{1/2Z}$ para los tratamientos para ninguna de las comparaciones que se realizaron.

15 - AUCINF

20 Se calcularon valores de AUCINF para aquellos sujetos con un valor de $t_{1/2Z}$ estimable. Algunos de los valores de AUCINF no pudieron notificarse debido a que la parte extrapolada de AUC representaba más del 20% del valor de AUCINF. Un valor de AUCINF medio, de 1,64 ng.h/ml, pudo notificarse únicamente para comprimidos de 2 x OXN 20/10. Ninguno de los otros tratamientos tenía datos suficientes para notificar un valor de AUCINF medio. Había datos insuficientes para realizar comparaciones entre los tratamientos.

- $C_{\text{máx}}$

25 Cada uno de los tratamientos tenía un valor de $C_{\text{máx}}$ medio 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).

30 Cada uno de los comprimidos de combinación fija proporcionó una $C_{\text{máx}}$ de naloxona equivalente entre sí. Todas las razones de $C_{\text{máx}}$ que comparaban los comprimidos de combinación fija tenían intervalos de confianza del 90% que estaban dentro de los límites del 80 - 125% de aceptabilidad para bioequivalencia.

35 Cuando se compararon los comprimidos de combinación fija con el producto de referencia, los comprimidos de 2 x OXN 20/10 frente a 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg tenían un intervalo de confianza del 90% que estaba por encima del límite del 80 - 125% de aceptabilidad para bioequivalencia. Los comprimidos de combinación fija restantes proporcionaron una $C_{\text{máx}}$ de naloxona equivalente al producto de referencia.

- $t_{\text{máx}}$

40 La mediana de los valores de $t_{\text{máx}}$ para los tratamientos oscilaron entre 1 h (2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg) y 5 h (2 x OXN 20/10). Hubo un amplio intervalo de valores de $t_{\text{máx}}$ para cada uno de los tratamientos. No hubo diferencias significativas entre la mediana de los valores de $t_{\text{máx}}$ para ninguno de los tratamientos.

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

45 La baja biodisponibilidad oral impide la evaluación farmacocinética completa de naloxona. Esto se confirmó ya que las bajas concentraciones en plasma implicaron que no era posible estimar los valores de AUCINF para naloxona para la mayoría de los sujetos. Naloxona-3-glucurónido estaba presente en el plasma en concentraciones muy superiores, y se obtuvieron estimaciones de AUCINF para naloxona-3-glucurónido para la mayoría de los sujetos. 50 Las conclusiones para el componente naloxona de los comprimidos de combinación fija se basaron en parámetros de naloxona-3-glucurónido.

a) Oxycodona

55 Las curvas de concentración de oxycodona en plasma media-tiempo para 2 x Oxygesic 20 mg y 2 x naloxona CR 10 mg y los comprimidos de combinación fija fueron casi superponibles.

60 Se realizó una evaluación de bioequivalencia para oxycodona. Cada una de las comparaciones de bioequivalencia tenía intervalos de confianza del 90% que estaban dentro de los límites de aceptabilidad para bioequivalencia para la razón de Frelt, FrelINF y $C_{\text{máx}}$. Los resultados de oxycodona indican que cada una de las concentraciones de comprimidos de combinación fija eran bioequivalentes, tanto entre sí como también a Oxygesic administrado junto con comprimido de naloxona CR. No hubo diferencias estadísticas entre ninguno de los valores de $t_{\text{máx}}$ o $t_{1/2Z}$ para ninguno de los tratamientos, lo que confirma adicionalmente la similitud de los productos.

65 Las concentraciones de oxycodona en plasma alcanzadas tras la administración del producto de referencia fueron similares a las concentraciones de oxycodona ajustadas para la dosis observada tras la administración de OxiContin

en un estudio anterior. Los valores de $C_{\text{máx}}$ medios para los comprimidos de combinación fija fueron ligeramente inferiores, pero cuando se compararon con el producto de referencia, las razones de $C_{\text{máx}}$ tenían intervalos de confianza que estaban dentro de los límites de aceptabilidad para bioequivalencia.

5 b) Naloxona

Las concentraciones de naloxona en plasma medias fueron bajas, inferiores a 0,1 ng/ml, y parecieron ser bifásicas, produciéndose un segundo pico a entre 8 y 16 horas.

10 Aunque todos los sujetos tuvieron concentraciones de naloxona en plasma cuantificables, las concentraciones de naloxona en plasma de sujetos individuales fueron bajas y altamente variables. Las concentraciones de naloxona en plasma máximas observadas fueron de 0,07 a 0,08 ng/ml.

15 Se examinaron los perfiles farmacocinéticos de naloxona de estudios anteriores. De media, los valores de $C_{\text{máx}}$ medios de estos estudios, ajustados para la dosis a una única dosis de 1 mg, oscilaron entre 4 y 15 pg/ml, lo que confirma que las bajas concentraciones de naloxona en plasma observadas en este caso eran compatibles con los niveles medidos en estudios anteriores.

20 Se realizó una evaluación de bioequivalencia para naloxona. La variabilidad de las concentraciones de naloxona en plasma no permitió una estimación de AUCINF, o por tanto de valores de FrelINF. La estimación de la biodisponibilidad se basó en valores de Frelt. Cada una de las comparaciones de biodisponibilidad tenía intervalos de confianza del 90% que estaban dentro de los límites de aceptabilidad para bioequivalencia. Los valores de $C_{\text{máx}}$ medios para naloxona eran comparables, y cinco de las seis comparaciones de biodisponibilidad tenían intervalos de confianza del 90% que cumplían con los criterios para bioequivalencia.

25 Los valores de $t_{\text{máx}}$ y $t_{1/2Z}$ para los tratamientos fueron variables, sin embargo no hubo diferencias significativas entre ninguno de los tratamientos para estos dos parámetros.

30 Tal como se esperaba, los niveles de naloxona-3-glucurónido observados en el plasma tras la administración de los comprimidos de combinación fija y Oxygesic más naloxona, fueron mucho mayores que los niveles de naloxona que se alcanzaron, dando como resultado razones de AUCt de naloxona-3-glucurónido:naloxona de aproximadamente 900. También se midió 6β-naloxol en cantidades superiores a naloxona, dando como resultado razones de AUCt de 6β-naloxol:naloxona de aproximadamente 22. Estas razones de AUCt de metabolito:compuesto original fueron sistemáticas para los comprimidos de combinación fija y el tratamiento de referencia.

35 c) Naloxona-3-glucurónido

Los niveles de naloxona-3-glucurónido en plasma medios fueron superiores a naloxona, y fue posible realizar una evaluación de la biodisponibilidad basándose en valores de FrelINF.

40 Se realizó una evaluación de bioequivalencia para naloxona-3-glucurónido. Cada una de las comparaciones de bioequivalencia tenía intervalos de confianza del 90% que estaban dentro de los límites de aceptabilidad para bioequivalencia para la razón de Frelt, FrelINF y $C_{\text{máx}}$. Los resultados de naloxona-3-glucurónido indican que cada una de las concentraciones de combinación fija comprimido era bioequivalente entre sí, y a Oxygesic más naloxona.

45 No hubo diferencias estadísticas entre ninguno de los valores de $t_{\text{máx}}$ o $t_{1/2Z}$ para ninguno de los tratamientos, lo que confirma adicionalmente la similitud de los productos.

50 Después, se sometieron a prueba tales formulaciones en estudios clínicos y estudios de farmacovigilancia frente a una formulación de clorhidrato de oxicodona de liberación controlada, Oxygesic®, para determinar la eficacia de analgésico. Estos ensayos clínicos y estudios de farmacovigilancia en los que participaron más de 1000 pacientes han mostrado que, para el tratamiento con la combinación de oxicodona/naloxona, se reducen los efectos secundarios inducidos por opioides típicos tales como trastornos urinarios, incluyendo retención urinaria, hasta una frecuencia poco común. Esto ilustra que naloxona puede tratar la retención urinaria.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende al menos un antagonista opioideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agonista opioideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la retención urinaria, en la que dicho antagonista opioideo es naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y en la que dicha composición farmacéutica se formula para la aplicación oral.
2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho antagonista opioideo es clorhidrato de naloxona.
3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho agonista opioideo se selecciona del grupo que comprende oxicodona, morfina, hidromorfona, oximorfona y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.
4. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 3, en la que dicho agonista opioideo es clorhidrato de oxicodona.
5. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha composición comprende clorhidrato de naloxona y clorhidrato de oxicodona como únicos agentes farmacéuticamente activos en una razón en peso de 1:2.
6. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha composición es una forma de dosificación de liberación inmediata.
7. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha composición es una forma de dosificación de liberación controlada.
8. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que dicha forma de dosificación de liberación controlada comprende una matriz de liberación controlada o un recubrimiento de liberación controlada.
9. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7 u 8, en la que dicha forma de dosificación comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y en la que dicha forma de dosificación libera naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma cuando se mide según la prueba de paletas de la farmacopea europea a una tasa del:
 - 10 - 30% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a los 15 min,
 - 30 - 50% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a 1 h,
 - 45 - 65% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 2 h,
 - 60 - 85% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 4 h,
 - 70 - 95% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 7 h, y
 - ≥ 80% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 10 h.
10. Composición farmacéutica oral que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento del dolor en pacientes que de lo contrario tienen que interrumpir la terapia contra el dolor a base de opioides por el desarrollo de retención urinaria, en la que dicha composición es una forma de dosificación de liberación controlada.
11. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10, en la que dicha composición comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona.
12. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10 u 11, en la que dicha composición comprende oxicodona y naloxona o sus sales de clorhidrato en una razón en peso de 2:1.
13. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que dicha composición comprende oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de 5 a 160 mg por dosis unitaria y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de 2,5 a 80 mg por dosis unitaria.
14. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en la que dicha forma de dosificación de liberación controlada comprende una matriz de liberación controlada o un recubrimiento de

liberación controlada.

15. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 14, en la que dicha forma de dosificación comprende oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y en la que dicha forma de dosificación libera oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma cuando se mide según la prueba de paletas de la farmacopea europea a una tasa del:
- 5
- 10 - 30% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a los 15 min,
- 10
- 30 - 50% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a 1 h,
- 45 - 65% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a las 2 h,
- 15
- 60 - 85% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a las 4 h,
- 70 - 95% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a las 7 h, y
- ≥ 80% en peso de oxicodona o dicha sal de la misma a las 10 h, y
- 20
- 10 - 30% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a los 15 min,
- 30 - 50% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a 1 h,
- 25
- 45 - 65% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 2 h,
- 60 - 85% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 4 h,
- 70 - 95% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 7 h, y
- 30
- ≥ 80% en peso de naloxona o dicha sal de la misma a las 10 h.