

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 623**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 25/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2014 PCT/US2014/044878**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14210596**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2014 E 14817395 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 3013344**

54 Título: **Antagonistas opioides para uso en el tratamiento de una arritmia inducida por analgésicos opioides**

30 Prioridad:

**28.06.2013 US 201361840717 P**  
**23.12.2013 US 201361920065 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.03.2019**

73 Titular/es:

**PURDUE PHARMA L.P. (100.0%)**  
**One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard**  
**Stamford, CT 06901, US**

72 Inventor/es:

**HARRIS, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

**ES 2 703 623 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

Antagonistas opioides para uso en el tratamiento de una arritmia inducida por analgésicos opioides

La invención está dirigida a un antagonista opioide para uso en un método de tratamiento o prevención de una arritmia inducida por la administración de un analgésico opioide.

### 5 Antecedentes de la invención

Una secuencia anormal de los impulsos eléctricos en el corazón se denomina arritmia. Las secuencias anormales pueden causar que el corazón lata demasiado rápidamente, demasiado lentamente o erráticamente. Esta anomalía puede dar como resultado un bombeo ineficaz de la sangre, lo que puede dar como resultado fatiga, mareo, aturdimiento, síncope, falta de respiración y dolor de pecho. En casos extremos, la arritmia puede conducir a una detención cardíaca repentina y un fallo de órganos tales como el cerebro y los pulmones.

Diversos tipos de arritmias incluyen fibrilación auricular (contracción irregular de las cámaras superiores del corazón), bradicardia (velocidad lenta del corazón), trastornos de la conducción, contracción prematura, taquicardia (velocidad rápida del corazón) y fibrilación ventricular (contracción irregular de las cámaras inferiores del corazón).

Las arritmias pueden ser debidas a una afección congénita o adquirida debido a un daño en el músculo cardíaco (p.ej., por un ataque al corazón). Esta afección también puede ser adquirida por la exposición a agentes químicos tales como concentraciones anormales de minerales en sangre y tejidos (p.ej., potasio, magnesio o calcio); sustancias adictivas (p.ej., alcohol y tabaco), así como terapia con fármacos administrada para un efecto terapéutico.

El tratamiento de las arritmias clínicamente significativas incluye terapia con fármacos, ablación (p.ej., ablación de transcatéter y catéter), desfibrilación, y la implantación de dispositivos tales como desfibriladores cardioversores y marcapasos.

Continúa habiendo una necesidad de composiciones y métodos para el tratamiento de arritmias tanto congénitas como adquiridas.

Hanon y colaboradores informaron en "Ventricular arrhythmias in patients treated with methadone for opioid dependence" (J Interv Card Electrophysiol 28, 19-22, 2010) y consideraron la buprenorfina como una alternativa eficaz a la metadona en un grupo selecto de pacientes, que incluyen aquellos con arritmias ventriculares documentadas en metadona. Stallvik y colaboradores investigaron el "Corrected QT interval during treatment with methadone and buprenorphine - Relation to doses and serum concentrations" (Drug and Alcohol Dependence 123, 88-93, 2013) y concluyeron que el tratamiento con metadona en dosis modestas no estaría asociado con aumentos de QTc clínicamente significativos, y que la buprenorfina en las dosis usadas habitualmente sería una alternativa adecuada a la metadona con respecto al riesgo de prolongación de QTc. Thanavaro y Thanavaro informaron en un caso de "Methadone-induced torsades de pointes: A twist of fate" (Heart & Lung 40(5), 448-453, 2011) y observaron que el intervalo de QT corregido se hizo más corto pero permaneció profundamente prolongado hasta que se sustituyó la metadona por buprenorfina.

### Objetos y compendio

Es un objeto de ciertas realizaciones de la invención proporcionar un medicamento para uso en un método de tratamiento o prevención de una arritmia en un paciente necesitado del mismo.

Es un objeto de ciertas realizaciones de la invención proporcionar un medicamento para uso en un método de tratamiento o prevención de una arritmia inducida por fármacos en un paciente necesitado del mismo.

Los objetos anteriores de la presente invención y otros pueden conseguirse mediante la presente invención como se define en las reivindicaciones.

En la descripción de la presente invención, se van a usar los siguientes términos como se indica más adelante. Como se emplean en la presente memoria, las formas singulares "un/una" y "el/la" incluyen referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un antagonista opioide" incluye un único opioide, así como una mezcla de dos o más antagonistas opioides.

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de fármaco o la velocidad de administración de fármaco necesitada para producir un resultado terapéutico deseado.

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad de fármaco o la velocidad de administración de fármaco necesitada para producir un resultado preventivo deseado.

El término "paciente" significa un sujeto, particularmente un ser humano, que ha presentado una manifestación clínica de un síntoma o síntomas particulares que sugieren la necesidad de tratamiento, que se trata preventivamente o profilácticamente para una afección, o que ha sido diagnosticado con una afección a ser tratada. El término "sujeto" es inclusivo de la definición del término "paciente", y no excluye individuos que son enteramente

normales en todos los sentidos o con respecto a una afección particular.

Como se emplea aquí, la expresión “paciente necesitado del mismo” se refiere a un paciente que experimenta o es susceptible a una arritmia.

5 “Sales farmacéuticamente aceptables” incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato; sales de aminoácidos tales como arginato, asparaginato, glutamato; sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio; y sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina.

10 La expresión “analgésico opioide” significa cualquier material que produce un efecto analgésico mediante la modulación de un receptor de opioides, ya esté o no aprobado por una agencia gubernamental para ese fin. El analgésico opioide para uso en el método de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en morfina, oxycodona, tramadol, buprenorfina, oximorfona, fentanilo, codeína, hidrocodona, hidromorfona, metadona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La expresión incluye todas las formas farmacéuticamente activas del analgésico opioide, incluyendo las formas de base libre del agente, y todas las sales, complejos, formas cristalinas, co-cristales, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables, donde la forma sea farmacéuticamente activa.

15 El término “concurrentemente” significa que una dosis de un agente se administra antes del fin del intervalo de dosificación de otro agente. Por ejemplo, una dosis de un antagonista opioide con un intervalo de dosificación de 12 horas sería administrada concurrentemente con una dosis de un agente activo inductor de arritmia administrado dentro de 12 horas de la administración del antagonista opioide.

La expresión “no tratados con opioides” se refiere a pacientes que no están recibiendo analgésicos opioides en una base diaria.

25 La expresión “tolerantes a los opioides” significa pacientes que están recibiendo crónicamente analgésicos en una base diaria.

La expresión “primera administración” significa una dosis única al inicio de la terapia a un sujeto individual, paciente o sujeto sano o una población de sujetos, población de pacientes o población de sujetos sanos.

30 La expresión “estado estacionario” significa que la cantidad del fármaco que alcanza el sistema es aproximadamente la misma que la cantidad del fármaco que sale del sistema. Así, en “estado estacionario”, el cuerpo del paciente elimina el fármaco aproximadamente a la misma velocidad a la que el fármaco se hace disponible para el sistema del paciente mediante absorción en la corriente sanguínea.

35 La expresión “intervalo QT largo”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un intervalo QT (es decir, el intervalo de tiempo entre la onda Q y la onda T del electrocardiograma) que es más largo que aproximadamente una mitad del intervalo R a R (es decir, el tiempo que transcurre entre dos ondas R consecutivas en el electrocardiograma).

El término “QTcl”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un intervalo QT que tiene en cuenta el acortamiento fisiológico del intervalo QT que se produce según aumenta la velocidad del corazón.

40 La expresión “síndrome de QT largo adquirido”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a cualquier variación desde el ritmo sinusal normal del corazón, donde la variación está asociada con un intervalo QT prolongado, y la variación no es congénita. Por ejemplo, el síndrome puede ser inducido por la administración de medicación. La medicación puede ser de cualquier tipo, incluyendo medicaciones antiarrítmicas, otras medicaciones cardíacas, e incluso medicaciones no cardíacas.

45 El término “arritmia”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a cualquier variación del ritmo sinusal normal del corazón, donde la variación es causada muy a menudo por una alteración en las propiedades de conducción de las aurículas y/o los ventrículos. Tales variaciones incluyen taqui-arritmia, fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia auricular, taquicardia supraventricular, taquicardia de reentrada nodal AV, o taquicardia ventricular.

### Breve descripción de los dibujos

50 La Figura 1 es una representación gráfica de la media + 90% CI del QTcl concordado en tiempo en el Día 6, 13 y 17 para Dosis de Moxifloxacino (400 mg) del Ejemplo 1.

La Figura 2 es una representación gráfica de la media + 90% CI del QTcl concordado en tiempo en el Día 6 para BTDS (sistema de administración transdérmica de buprenorfina) 10 mcg/h del Ejemplo 1.

La Figura 3 es una representación gráfica de la media + 90% CI del QTcl concordado en tiempo en el Día 13 para BTDS 40 mcg/h del Ejemplo 1.

La Figura 4 es una representación gráfica de la media + 90% CI del QTcl concordado en tiempo en el Día 17 para BTDS 80 mcg/h del Ejemplo 1.

5 La Figura 5 es una representación gráfica de la media + 90% CI del QTcl concordado en tiempo en el Día 6, 13 y 17 para BTDS 10, 40 y 80 mcg/h del Ejemplo 1.

La Figura 6 es una representación gráfica del cambio corregido por placebo del QTcl desde la línea de base PK/PD (farmacocinética/farmacodinámica) para el Ejemplo 1.

10 La Figura 7 es una representación gráfica de la media + 90% CI del QTcl concordado en tiempo en el Día 6, 13 y 17 para NTX (50 mg q12h) del Ejemplo 1.

La Figura 8 es una representación gráfica de la media + 90% CI del QTcl concordado en tiempo en el Día 6, 13 y 17 para BTDS+NTX (50 mg q12h) del Ejemplo 1.

### Descripción detallada

15 La presente invención se refiere a un antagonista opioide para uso en un método para prevenir o tratar una arritmia en un paciente disminuyendo el QTcl en dicho paciente hasta menos que 10 ms, en donde la arritmia es inducida por la administración de un analgésico opioide, comprendiendo el método administrar a un paciente necesitado de ello una cantidad eficaz de un antagonista opioide concurrentemente con el analgésico opioide para prevenir o tratar la arritmia, en donde el analgésico opioide se selecciona del grupo que consiste en oxidodona, morfina, codeína, oximorfona, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, tramadol, buprenorfina, metadona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y en donde el antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfan y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización particular, la arritmia es un intervalo QT prolongado y el antagonista es naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 En ciertas realizaciones, el antagonista puede ser administrado a un paciente diagnosticado con una afección tal como taquiarritmia ventricular, torsades de pointes o síndrome QT largo.

La arritmia tratada de acuerdo con la presente invención es inducida por la administración de un agonista opioide como se define en la presente memoria (administrado en una cantidad eficaz para proporcionar un efecto analgésico, es decir, analgésico opioide). En una realización particular, el agonista opioide es buprenorfina.

30 La buprenorfina se usa habitualmente por sus propiedades analgésicas, y se formula, p.ej., en un parche transdérmico (sistema transdérmico de buprenorfina Butrans®) para proporcionar 5 mcg/hora, 10 mcg/hora o 20 mcg/hora de buprenorfina. Butrans® está indicado para el tratamiento de dolor crónico moderado a severo en pacientes que requieren un analgésico opioide continuo, en todo momento, durante un periodo de tiempo extenso.

35 En ciertos pacientes, la administración transdérmica de buprenorfina a una dosis elevada puede conducir a un intervalo QT prolongado. Estos pacientes pueden ser tratados para esta arritmia mediante la administración de un antagonista opioide.

En ciertas realizaciones, después del tratamiento con un antagonista opioide de acuerdo con la invención, el QTcl exhibido por un paciente individual es menos que 10 ms, menos que 8 ms o menos que 6 ms.

Después del tratamiento con un antagonista opioide de acuerdo con la invención, el QTcl exhibido por una población de pacientes es menos que 10 ms, menos que 8 ms o menos que 6 ms.

40 En ciertas realizaciones, después del tratamiento con un antagonista opioide de acuerdo con la invención (es decir, a un paciente que exhibiría de lo contrario una prolongación del QT), el cambio medio del QTcl desde la línea de base exhibido por una población de pacientes es menos que 5 ms, menos que 4 ms o menos que 2 ms.

45 La arritmia tratada por la presente invención es inducida por la administración de un analgésico opioide seleccionado del grupo que consiste en oxidodona, morfina, codeína, oximorfona, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, tramadol, buprenorfina, metadona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertas realizaciones de la invención, la arritmia puede ser un efecto secundario de buprenorfina administrada por vía transdérmica en una cantidad mayor que 20 µg/hora; de 25 µg/hora a 200 µg/hora; de 25 µg/hora a 80 µg/hora o de 40 µg/hora a 80 µg/hora.

50 En ciertas realizaciones de la invención, la arritmia puede ser un efecto secundario de buprenorfina administrada por vía transdérmica con un intervalo de dosificación de 24 horas; 3 días; o 7 días.

El antagonista opioide se administra concurrentemente con un agonista opioide inductor de arritmia, y el antagonista

opioide sirve para prevenir, minimizar, inhibir, aliviar o revertir la arritmia inducida por el agente activo que podría producirse de lo contrario. El agonista opioide se administra en una cantidad eficaz para proporcionar un efecto analgésico.

5 Preferiblemente, el antagonista opioide está en una cantidad que no disminuye la eficacia analgésica del agonista opioide, o está en una cantidad que no disminuye significativamente la eficacia analgésica del agonista opioide (es decir, puede haber una ligera disminución en analgesia pero el paciente mantiene aún un efecto analgésico aceptable).

10 Un paciente que recibe la terapia antagonista opioide de la presente invención puede no haber sido tratado con opioides. Los pacientes no tratados con opioides pueden haber iniciado una terapia agonista opioide antes del inicio de la terapia antagonista opioide, o pueden haber iniciado una terapia agonista opioide concurrentemente con el inicio de la terapia antagonista opioide. En otras realizaciones, la terapia antagonista opioide puede ser iniciada antes del inicio de la terapia con el agonista opioide para proporcionar un efecto profiláctico.

Alternativamente, un paciente que recibe la terapia antagonista opioide de la presente invención puede haber sido dosificado previamente crónicamente con un agonista opioide para que él o ella sea ahora tolerante a los opioides.

15 La terapia antagonista opioide de la presente invención puede ser administrada después de que el paciente empiece a exhibir síntomas de una arritmia. Alternativamente, la terapia antagonista opioide de la presente invención puede ser administrada antes de o al mismo tiempo que un paciente empieza un tratamiento con el agonista opioide para reducir o evitar arritmias que podrían producirse de lo contrario debido a la administración del agonista opioide en solitario.

20 El agonista opioide se administra concurrentemente con la terapia antagonista opioide de la presente invención.

El antagonista opioide administrado en la presente invención se selecciona del grupo que consiste en naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfan, sales, solvatos, derivados, polimorfos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

25 El antagonista opioide usado según la presente invención puede ser administrado por la misma vía que el agente activo inductor de arritmia. Por ejemplo, el antagonista opioide y el agente activo inductor de arritmia pueden ser administrados ambos por la misma vía seleccionada del grupo que consiste en vías oral, transdérmica, sublingual, bucal, intranasal, rectal, subcutánea, intramuscular, intravenosa y parenteral.

30 En realizaciones alternativas, el antagonista opioide usado según la presente invención puede ser administrado por una vía diferente que el agente activo inductor de arritmia. Por ejemplo, el antagonista opioide y el agente activo inductor de arritmia pueden ser administrados independientemente por vías diferentes seleccionadas del grupo que consiste en vías oral, transdérmica, sublingual, bucal, intranasal, rectal, subcutánea, intramuscular, intravenosa y parenteral.

35 Ejemplos no limitantes de vías de administración para la presente invención incluyen antagonista opioide transdérmico con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía oral; antagonista opioide transdérmico con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía parenteral; antagonista opioide transdérmico con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía intranasal; antagonista opioide transdérmico con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía sublingual; y antagonista opioide transdérmico con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía transdérmica.

40 Otras vías de administración de la presente invención incluyen antagonista opioide sublingual con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía oral; antagonista opioide sublingual con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía parenteral; antagonista opioide sublingual con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía intranasal; antagonista opioide sublingual con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía sublingual; y antagonista opioide sublingual con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía transdérmica.

45 Otras vías de administración de la presente invención incluyen antagonista opioide oral con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía oral; antagonista opioide oral con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía parenteral; antagonista opioide oral con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía intranasal; antagonista opioide oral con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía sublingual; y antagonista opioide oral con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía transdérmica.

50 Otras vías de administración de la presente invención incluyen antagonista opioide parenteral con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía oral; antagonista opioide parenteral con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía parenteral; antagonista opioide parenteral con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía intranasal; antagonista opioide parenteral con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía sublingual; y antagonista opioide parenteral con el agente activo inductor de arritmia administrado por vía transdérmica.

55

- En una realización, el antagonista opioide se administra en un sistema transdérmico para proporcionar, p.ej., un intervalo de dosificación de 24 horas, un intervalo de dosificación de 3 días, o un intervalo de dosificación de 7 días.
- 5 En una realización, el antagonista opioide se administra por vía sublingual. El antagonista opioide puede formularse en una formulación sublingual para proporcionar, p.ej., un intervalo de dosificación de 4 horas, un intervalo de dosificación de 6 horas, un intervalo de dosificación de 8 horas, un intervalo de dosificación de 12 horas, o un intervalo de dosificación de 24 horas.
- En una realización, el antagonista opioide se administra en una forma de dosificación oral para proporcionar, p.ej., un intervalo de dosificación de 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas o 24 horas.
- 10 En ciertas realizaciones, el agonista opioide es oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, el agonista opioide es oxycodona HCl.
- En ciertas realizaciones, el agonista opioide es hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, el agonista opioide es bitartrato de hidrocodona.
- En ciertas realizaciones, el agonista opioide es hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, el agonista opioide es hidromorfona HCl.
- 15 En ciertas realizaciones, el agonista opioide es oximorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, el agonista opioide es oximorfona HCl.
- En ciertas realizaciones, el agonista opioide es morfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, el agonista opioide es sulfato de morfina.
- 20 En ciertas realizaciones, el agonista opioide es metadona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, el agonista opioide es metadona HCl.
- El agonista opioide puede formularse en la forma de base libre, o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- El agonista opioide puede administrarse como un parche transdérmico, una forma de dosificación oral líquida, o como una forma de dosificación oral sólida en forma de liberación inmediata o bien controlada.
- 25 El agonista opioide puede administrarse en forma de liberación controlada con un intervalo de dosificación, p.ej., de 8 horas, 12 horas o 24 horas. El agonista opioide puede administrarse alternativamente en forma de liberación inmediata con un intervalo de dosificación, p.ej., de 2 horas, 4 horas, 6 horas o 8 horas. El agonista opioide, en forma de liberación controlada o bien en forma de liberación inmediata, puede utilizarse en la presente invención en solitario o bien en combinación con un analgésico no opioide tal como acetaminofeno o un NSAID (p.ej., aspirina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, o un inhibidor de COX-2). Ciertos productos de combinación pueden contener además del agonista opioide, de 200 mg a 800 mg de acetaminofeno (p.ej., 325 mg, 500 mg o 650 mg); de 200 mg a 800 mg de aspirina (p.ej., 325 mg o 500 mg); o 200 mg a 1.000 mg de ibuprofeno (p.ej., 200 mg, 400 mg, 600 mg o 800 mg).
- 30 El agonista opioide en forma de liberación controlada puede ser hidroclicloruro de oxycodona en una cantidad, p.ej., de 10 mg a 160 mg por dosis unitaria. En realizaciones específicas, cada dosis unitaria puede proporcionar una cantidad de hidroclicloruro de oxycodona de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg o 160 mg. El hidroclicloruro de oxycodona de liberación controlada utilizado en la presente invención puede ser Oxycontin® (comprimidos de liberación extendida de hidroclicloruro de oxycodona), disponible en el mercado en Purdue Pharma. El hidroclicloruro de oxycodona en forma de liberación inmediata puede estar en una cantidad de 2,5 mg a 50 mg, 2,5 mg, 4,5 mg; 4,8355 mg; 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o 30 mg. El hidroclicloruro de oxycodona de liberación inmediata utilizado en la presente invención puede ser Tylox® (acetaminofeno, hidroclicloruro de oxycodona); Roxilox® (acetaminofeno, hidroclicloruro de oxycodona); Percocet® (acetaminofeno, hidroclicloruro de oxycodona); Oxycet® (acetaminofeno, hidroclicloruro de oxycodona); Roxicet® (acetaminofeno, hidroclicloruro de oxycodona); Percodan® (aspirina, hidroclicloruro de oxycodona); Oxecta® (acetaminofeno, hidroclicloruro de oxycodona);
- 35 40 45 o Roxicodone® (hidroclicloruro de oxycodona).
- El agonista opioide en forma de liberación controlada puede ser hidroclicloruro de tramadol en una cantidad, p.ej., de 100 mg a 300 mg por dosis unitaria. En realizaciones específicas, cada dosis unitaria puede proporcionar una cantidad de hidroclicloruro de tramadol de 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg o 300 mg. El hidroclicloruro de tramadol utilizado en la presente invención puede ser Conzip® (cápsulas de liberación extendida de hidroclicloruro de tramadol); Ryzolt® (comprimidos de liberación extendida de hidroclicloruro de tramadol); o Ultram ER® (cápsulas de liberación extendida de hidroclicloruro de tramadol). El hidroclicloruro de tramadol de liberación inmediata utilizado en la presente invención puede ser Ultracet® (acetaminofeno, hidroclicloruro de tramadol); o Rybix ODT® (comprimido disgregable por vía oral de hidroclicloruro de tramadol).
- 50 El agonista opioide en forma de liberación controlada puede ser hidroclicloruro de oximorfona en una cantidad, p.ej.,

- de 5 mg a 40 mg por dosis unitaria. En realizaciones específicas, cada dosis unitaria puede proporcionar una cantidad de hidroclicloruro de oximorfona de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg o 40 mg. El hidroclicloruro de oximorfona utilizado en la presente invención puede ser Opana ER® (comprimidos de liberación extendida de hidroclicloruro de oximorfona). El hidroclicloruro de oximorfona de liberación inmediata utilizado en la presente invención puede ser Opana® (hidroclicloruro de oximorfona).
- 5
- El agonista opioide en forma de liberación controlada puede ser bitartrato de hidroclicloruro de hidrocliclorona en una cantidad, p.ej., de 2 mg a 200 mg por dosis unitaria. En realizaciones específicas, cada dosis unitaria puede proporcionar una cantidad de bitartrato de hidroclicloruro de hidrocliclorona de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg o 120 mg. El bitartrato de hidroclicloruro de hidrocliclorona utilizado en la presente invención puede ser Vicodin® (acetaminofeno, bitartrato de hidroclicloruro de hidrocliclorona); Zydona® (acetaminofeno, bitartrato de hidroclicloruro de hidrocliclorona); Anexsia® (acetaminofeno, bitartrato de hidroclicloruro de hidrocliclorona); Lortab® (acetaminofeno, bitartrato de hidroclicloruro de hidrocliclorona) o Vicoprofen® (ibuprofeno, bitartrato de hidroclicloruro de hidrocliclorona).
- 10
- El agonista opioide en forma de liberación controlada puede ser sulfato de morfina en una cantidad, p.ej., de 2 mg a 200 mg por dosis unitaria. En realizaciones específicas, cada dosis unitaria puede proporcionar una cantidad de sulfato de morfina de 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg o 200 mg. El sulfato de morfina utilizado en la presente invención puede ser Avinza® (cápsulas de liberación extendida de sulfato de morfina); Kadian® (cápsulas de liberación extendida de sulfato de morfina); o MS Contin® (comprimidos de liberación extendida de sulfato de morfina).
- 15
- El agonista opioide en forma de liberación controlada puede ser hidroclicloruro de hidromorfona en una cantidad, p.ej., de 2 mg a 200 mg por dosis unitaria. En realizaciones específicas, cada dosis unitaria puede proporcionar una cantidad de hidroclicloruro de hidromorfona de 8 mg, 12 mg, 16 mg, 32 mg, 64 mg o 128 mg; o 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg o 120 mg. El hidroclicloruro de hidromorfona utilizado en la presente invención puede ser Exalgo® (comprimidos de liberación extendida de hidroclicloruro de hidromorfona); Palladone® (cápsulas de liberación extendida de hidroclicloruro de hidromorfona); o Dilaudid® (comprimidos orales de hidroclicloruro de hidromorfona).
- 20
- El agonista opioide en forma de liberación controlada puede ser hidroclicloruro de tapentadol en una cantidad, p.ej., de 2 mg a 400 mg por dosis unitaria. En realizaciones específicas, cada dosis unitaria puede proporcionar una cantidad de hidroclicloruro de tapentadol de 50 mg, 100 mg, 150 mg o 250 mg. El tapentadol utilizado en la presente invención puede ser Nucynta ER® (comprimidos de liberación extendida de tapentadol) o Nucynta® (comprimidos orales de tapentadol).
- 25
- El agonista opioide puede ser hidroclicloruro de metadona en una cantidad, p.ej., de 2,5 mg a 100 mg por dosis unitaria. En realizaciones específicas, cada dosis puede proporcionar una cantidad de hidroclicloruro de metadona de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg o 50 mg. La forma de dosificación puede ser una forma de dosificación sólida oral (p.ej., un comprimido o cápsula), una solución, una suspensión o un parenteral. La metadona en la presente invención puede ser Dolophine® (comprimidos de hidroclicloruro de metadona); Methadose® (comprimido de hidroclicloruro de metadona); o Diskets® (comprimido de hidroclicloruro de metadona). La metadona puede ser un concentrado líquido para uso oral (p.ej., 10 mg/ml), una solución inyectable (p.ej., 10 mg/ml), una solución oral (p.ej., 10 mg/5 ml o 5 mg/5 ml), un comprimido para suspensión oral (p.ej., 40 mg) o un comprimido oral (p.ej., 5 mg o 10 mg).
- 30
- El agonista opioide puede ser fentanilo dispuesto en un sistema transdérmico que administra el fentanilo en una cantidad, p.ej., de 12,5 mcg/h; 25 mcg/h; 50 mcg/h; 75 mcg/h o 100 mcg/h. El fentanilo utilizado en la presente invención puede ser Duragesic® (película de fentanilo, liberación extendida).
- 35
- En ciertas realizaciones, el antagonista opioide se administra por vía oral concurrentemente con la administración oral del agente activo inductor de arritmia. El antagonista opioide puede estar en la misma forma de dosificación oral que el agente activo inductor de arritmia o puede estar en una forma de dosificación oral independiente del agente activo inductor de arritmia.
- 40
- El antagonista opioide y el agente activo inductor de arritmia pueden formularse ambos para proporcionar (i) una liberación inmediata de las mismas o diferentes formas de dosificación oral o (ii) liberación controlada de las mismas o diferentes formas de dosificación.
- 45
- En realizaciones alternativas, el antagonista opioide puede formularse para liberación inmediata y el agente activo inductor de arritmia puede formularse para liberación controlada, a partir de las mismas o diferentes formas de dosificación oral.
- 50
- En realizaciones adicionales, el antagonista opioide puede formularse para liberación controlada y el agente activo inductor de arritmia puede formularse para liberación inmediata, a partir de las mismas o diferentes formas de dosificación oral.
- 55
- Preferiblemente, la forma de dosificación oral que contiene el antagonista opioide, el agente activo inductor de arritmia, o ambos agentes, está en la forma de un comprimido o cápsula.

En formulaciones que contienen ambos agentes, el antagonista opioide y el agente activo inductor de arritmia pueden ser mezclados en un comprimido o cápsula.

5 En una formulación de comprimidos, el núcleo puede contener el antagonista opioide que está dispuesto en capas con un revestimiento del agente activo inductor de arritmia. Alternativamente, el núcleo puede contener el agente activo inductor de arritmia que está dispuesto en capas con un revestimiento del antagonista opioide. En otras realizaciones, la formulación puede estar en una disposición laminar, de tal modo que el antagonista opioide y el agente activo inductor de arritmia están dispuestos en capas en al menos un comprimido bicapas.

10 En formulaciones de cápsulas, los agentes pueden estar en la misma formulación multiparticulada o en formulaciones multiparticuladas independientes que están contenidas en una cápsula farmacéuticamente aceptable (p.ej., una cápsula de gelatina). Los componentes de la formulación multiparticulada pueden estar en la forma de un núcleo que contiene el antagonista opioide que está dispuesto en capas con un revestimiento del agente activo inductor de arritmia. Alternativamente, los componentes de la formulación multiparticulada pueden estar en la forma de un núcleo que contiene el agente activo inductor de arritmia que está dispuesto en capas con un revestimiento del antagonista opioide. En otras realizaciones, la cápsula puede contener una mezcla en granulación o polvo que contiene tanto el antagonista opioide como el agente activo inductor de arritmia, o granulaciones o polvos independientes que contienen cada uno el antagonista opioide o el agente activo inductor de arritmia.

20 En formulaciones orales, el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia pueden formularse para proporcionar una liberación retardada a fin de liberarse en un sitio específico diana en el tracto gastrointestinal (p.ej., el intestino o el colon). La liberación retardada puede obtenerse con un revestimiento entérico sobre el comprimido, multiparticulados, cápsula o cualquier otra forma de dosificación o componente de una forma de dosificación, según sea apropiado. Los materiales entéricos que pueden utilizarse para proporcionar una liberación retardada del antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia incluyen, p.ej., goma laca, acetato-ftalato de celulosa (CAP), poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ésteres de ácido metacrílico y zein.

25 El antagonista opioide puede estar en una cantidad que (i) no causa una disminución en la eficacia analgésica del agonista opioide, o (ii) no causa una disminución sustancial en la eficacia analgésica del agonista opioide, o (iii) proporciona un aumento en analgesia en comparación con la administración del agonista opioide en solitario.

30 La concentración del antagonista opioide que afecta a la eficacia analgésica del agonista opioide administrado concurrentemente en comparación con la concentración de antagonista opioide que previene o trata la arritmia inducida por opioides depende de la identidad del agonista opioide que está siendo administrado concurrentemente. Preferiblemente, la ventana de separación es suficiente para que el antagonista opioide prevenga o trate eficazmente la arritmia inducida por opioides sin afectar a la potencia analgésica del opioide.

Formulaciones del antagonista opioide y el agente activo inductor de arritmia

35 El antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia pueden administrarse como un componente de una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia pueden formularse como (i) formulaciones independientes destinadas a vías de administración diferentes, (ii) formulaciones independientes destinadas a la misma vía de administración, o (iii) en la misma formulación para ser administrados juntos por la misma vía de administración. Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por cualquier vía apropiada, como determine el profesional médico. Los métodos de administración pueden incluir intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, bucal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, transmucosal, rectal, por inhalación o tópica (particularmente la piel).

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, gránulos, multiparticulados, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, cápsulas que contienen polvos, cápsulas que contienen multiparticulados, pastillas para chupar, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, aerosoles, pulverizadores, o cualquier otra forma adecuada para el uso. En una realización, la composición está en la forma de una cápsula (véase, p.ej., la patente de EE.UU. N° 5.698.155). Se describen otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados en Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995).

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferiblemente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar la forma para una administración apropiada al paciente. Tal excipiente farmacéutico puede ser un diluyente, agente de suspensión, solubilizador, aglutinante, disgregante, amortiguador, deslizando, conservante, agente colorante, lubricante. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, tal como agua o un aceite, que incluye los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo. El excipiente farmacéutico puede ser suero salino, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un paciente. El agua es un excipiente particularmente útil cuando la

composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse soluciones salinas y soluciones de dextrosa acuosa y glicerol como excipientes líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada  
 5 seca, glicerol, propilenglicol, agua, etanol. Las composiciones de la invención, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes amortiguadores del pH. Se describen ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para formular formas de dosificación oral en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

10 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan para administración oral. Una composición farmacéutica de la invención para ser administrada por vía oral puede estar en la forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos con forma de cápsula, pastillas para chupar, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Cuando el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia se incorporan en comprimidos orales, tales comprimidos pueden ser comprimidos,  
 15 triturados de comprimido, revestidos entéricamente, revestidos con azúcar, revestidos con película, comprimidos múltiplemente o dispuestos en capas de manera múltiple.

Una composición farmacéutica administrada por vía oral puede contener uno o más agentes adicionales tales como, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, y estabilizantes, para proporcionar  
 20 formas de dosificación farmacéuticamente agradables al paladar, estables. Se describen técnicas y composiciones para preparar formas de dosificación oral sólidas en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman y Schwartz, eds. 2nd ed.) publicado por Marcel Dekker, Inc. Se describen también técnicas y composiciones para preparar comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (gelatina dura y blanda) y píldoras en Remington's Pharmaceutical Sciences 1553-1593 (Arthur Osol, ed., 16.sup.th ed., Mack Publishing, Easton, Pa. 1980). Las formas de dosificación oral líquidas incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones y soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, que contienen opcionalmente uno  
 25 o más disolventes adecuados, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes. Se describen técnicas y composiciones para preparar formas de dosificación oral líquidas en Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, (Lieberman, Rieger y Banker, eds.) publicado por Marcel Dekker, Inc.

Cuando el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia se formula para administración parenteral por inyección (p.ej., infusión continua o inyección de bolo), la formulación puede estar en la forma de una suspensión, solución o emulsión en un vehículo oleoso o acuoso, y tales formulaciones pueden comprender además aditivos farmacéuticamente necesarios tales como uno o más agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes  
 35 dispersantes. Cuando el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia es para ser inyectado por vía parenteral, puede estar, p.ej., en la forma de una solución isotónica estéril. El antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia también puede estar en la forma de un polvo para reconstitución como una formulación inyectable.

En ciertas realizaciones, el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia se formula en una composición farmacéutica para administración intravenosa. Típicamente, tales composiciones comprenden un amortiguador acuoso isotónico estéril. Donde sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Una composición farmacéutica para administración intravenosa puede incluir opcionalmente un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para disminuir el dolor en el sitio de la inyección. De manera  
 40 general, los ingredientes se suministran por separado o bien mezclados entre sí en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o concentrado exento de agua en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o bolsita que indica la cantidad de agente activo. Donde el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia es para ser administrado por infusión, puede ser dispensado, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua o suero salino de calidad farmacéutica estéril. Cuando el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia se administra por inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril  
 45 para inyección o suero salino para que los ingredientes puedan ser mezclados antes de la administración.

Cuando el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia es para ser administrado por inhalación, puede formularse en un aerosol seco, o una solución acuosa o parcialmente acuosa.

En otra realización, el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia puede ser administrado en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, Science 249: 1527-1533 (1990); y Treat et al., Liposomes in the  
 55 Therapy of Infectious Disease and Cancer 317-327 y 353-365 (1989)).

En ciertas realizaciones, el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia puede ser administrado en una forma de liberación inmediata. En otras realizaciones, el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia puede ser administrado en un sistema de liberación controlada o sistema de liberación sostenida. Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener un objetivo común de mejorar la  
 60 terapia de fármaco sobre los resultados conseguidos por sus contrapartidas de liberación no controlada o no

sostenida. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen una actividad extendida del fármaco, frecuencia de dosificación reducida, y cumplimiento aumentado. Además, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden afectar favorablemente al momento del comienzo de la acción u otras características, tales como niveles sanguíneos del antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia, y pueden reducir por tanto la aparición de efectos secundarios adversos.

Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar inicialmente una cantidad del antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia que produce de inmediato el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y liberar gradualmente y continuamente otras cantidades del antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia para mantener un nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo extenso. Para mantener un nivel constante del antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia en el cuerpo, la composición farmacéutica puede liberar el (los) activo(s) de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará a la cantidad de activo(s) que se metaboliza(n) y excreta(n) del cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede ser desencadenada por cualquiera de diversas condiciones, que incluyen cambios en el pH, cambios en la temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Los medios de liberación controlada y liberación sostenida para el uso según la presente invención pueden seleccionarse de los conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen los descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.566. Tales formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación controlada o sostenida de uno o ambos de los ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapas, micropartículas, multiparticulados, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variantes. Pueden seleccionarse fácilmente formulaciones de liberación controlada o sostenida adecuadas conocidas en la técnica, incluyendo las descritas en la presente memoria, para el uso con los ingredientes activos de la invención a la vista de esta descripción. Véase también Goodson, "Dental Applications" (págs. 115-138) en *Medical Applications of Controlled Release*, Vol. 2, Applications and Evaluation, R. S. Langer y D. L. Wise eds., CRC Press (1984). Pueden seleccionarse otros sistemas de liberación controlada o sostenida que se discuten en la revisión de Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990) para el uso según la presente invención. En una realización, puede usarse una bomba (Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); y Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger y Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 (1983); Levy et al., *Science* 228: 190 (1985); During et al., *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); y Howard et al., *J. Neurosurg.* 71 : 105 (1989)).

Cuando está en forma de comprimido o píldora, una composición farmacéutica de la invención puede revestirse para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de este modo una liberación dirigida a una porción particular diana del tracto GI, o proporcionar una acción sostenida durante un periodo de tiempo extenso. También son adecuadas para composiciones administradas por vía oral membranas selectivamente permeables que rodean a un compuesto impulsor osmóticamente activo. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea a la cápsula es absorbido por el compuesto impulsor, que se hincha para desplazar al agente o composición de agentes a través de una abertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración de orden esencialmente cero, a diferencia de los perfiles con forma de pico de las formulaciones de liberación inmediata. También puede usarse un material con retardo en el tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales incluyen preferiblemente excipientes estándar de calidad farmacéutica seleccionados, por ejemplo, de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa y carbonato de magnesio, entre otros.

Las formas de dosificación oral de liberación controlada según la presente invención también pueden prepararse como formas de dosificación osmótica. Las formas de dosificación osmótica incluyen preferiblemente un núcleo bicapa que comprende una capa de fármaco (que contiene el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia) y una capa de administración o de empuje, en donde el núcleo bicapa está rodeado por una pared semipermeable y que tiene opcionalmente al menos una vía de paso dispuesta en la misma.

La expresión "vía de paso", como se emplea para los fines de esta invención, incluye una abertura, orificio, agujero, poro, elemento poroso, fibra, tubo capilar, capa superior porosa, inserto poroso, miembro microporoso o composición microporosa a través de cualquiera de los cuales el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia) puede difundirse, migrar o ser bombeado. La vía de paso también puede incluir un compuesto que erosiona o es lixiviado de la pared en el entorno fluido de uso para producir al menos una vía de paso. Los compuestos representativos para formar una vía de paso incluyen poli(ácido glicólico) o poli(ácido láctico) erosionables en la pared; un filamento gelatinoso; un poli(alcohol vinílico) retirable por el agua; y compuestos lixiviables tales como polisacáridos, ácidos, sales u óxidos formadores de poros retirables por fluidos. Los ejemplos de compuestos lixiviables incluyen sorbitol, sacarosa, lactosa, maltosa o fructosa. La vía de paso puede tener cualquier forma, tal como redonda, triangular cuadrada o elíptica, para ayudar a la liberación controlada del antagonista opioide y/o el agonista opioide de la forma de dosificación. La forma de dosificación puede fabricarse con una o más vías de paso

en relación espaciada sobre una o más superficies de la forma de dosificación. Se describe una vía de paso y un equipo para formar una vía de paso en las patentes de EE.UU. Nos. 3.845.770; 3.916.899; 4.063.064 y 4.088.864. Se describen vías de paso preparadas por lixiviación en las patentes de EE.UU. Nos. 4.200.098 y 4.285.987.

5 En ciertas realizaciones la capa de fármaco puede comprender al menos un hidrogel polimérico. Los ejemplos de hidrogeles poliméricos incluyen un polímero de maltodextrina; un poli(óxido de alquileo) tal como un poli(óxido de etileno) y un poli(óxido de propileno); una carboxialquilcelulosa alcalina, en donde el álcali es sodio o potasio y el alquilo es metilo, etilo, propilo o butilo; y un copolímero de etileno-ácido acrílico, incluyendo ácido metacrílico y etacrílico.

10 En ciertas realizaciones de la presente invención, la capa de administración o de empuje comprende un osmopolímero. Los ejemplos de un osmopolímero incluyen un miembro seleccionado del grupo que consiste en un poli(óxido de alquileo) y una carboxialquilcelulosa. El poli(óxido de alquileo) puede ser un miembro seleccionado del grupo que consiste en poli(óxido de metileno), poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno). La carboxialquilcelulosa puede ser un miembro seleccionado del grupo que consiste en carboxialquilcelulosa alcalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de potasio, carboxietilcelulosa de sodio, carboxietilcelulosa de litio, carboxietilcelulosa de sodio, carboxialquihidroxiálquilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, carboxietilhidroxietilcelulosa y carboximetilhidroxipropilcelulosa. Los osmopolímeros usados para la capa de desplazamiento exhiben un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable. Los osmopolímeros absorben fluido en la forma de dosificación, hinchándose y expandiéndose de este modo como un hidrogel osmótico, por lo que empujan al contenido de la capa de fármaco desde la forma de dosificación osmótica.

20 La capa de empuje también puede incluir uno o más compuestos osmóticamente eficaces que absorben un fluido del entorno, por ejemplo, desde el tracto gastrointestinal, hasta la forma de dosificación para contribuir a la cinética de administración de la capa de desplazamiento. Los ejemplos de compuestos osmóticamente eficaces comprenden un miembro seleccionado del grupo que consiste en sales osmóticas y carbohidratos osmóticos. Los ejemplos de osmoagentes específicos incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, fosfato de litio, cloruro de litio, fosfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de sodio, fosfato de potasio, glucosa, fructosa y maltosa.

25 La capa de empuje puede incluir opcionalmente una hidroxipropilalquilcelulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa, e hidroxipropilpentilcelulosa.

30 En ciertas realizaciones alternativas, la forma de dosificación comprende un núcleo sustancialmente homogéneo que comprende el antagonista opioide y/o el agonista opioide, un polímero farmacéuticamente aceptable (p.ej., poli(óxido de etileno)) y excipientes opcionales tales como disgregantes y potenciadores de la absorción. El núcleo sustancialmente homogéneo está rodeado por una pared semipermeable que tiene una vía de paso (como se define anteriormente) para la liberación del antagonista opioide y/o el agonista opioide. Tal realización no requeriría una capa de empuje.

35 En ciertas realizaciones, la pared semipermeable comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en un polímero de éster de celulosa, un polímero de éter de celulosa y un polímero de éster-éter de celulosa. Los polímeros de pared representativos comprenden un miembro seleccionado del grupo que consiste en acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alquencilatos de mono-, di- y tricelulosa, y alquencilatos de mono-, di- y tricelulosa.

40 Con sistemas osmóticos, el antagonista opioide o el agente activo inductor de arritmia puede formularse para liberación controlada y el otro agente puede formularse para liberación inmediata, p.ej., por revestimiento sobre la pared semipermeable.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen formas de dosificación unitaria única adecuadas para administración oral tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos con forma de cápsula, que pueden ser adaptados para liberación controlada o inmediata.

45 En ciertas realizaciones, tanto el antagonista opioide como el agente activo inductor de arritmia pueden incluirse en la misma forma de dosificación oral. Por ejemplo, el antagonista opioide y el agente activo inductor de arritmia pueden incluirse ambos en una forma de dosificación transdérmica de tal modo que cada agente es administrado según la velocidad deseada. En ciertas realizaciones, los dos agentes pueden ser segregados uno del otro en un sistema reservorio dual.

50 Forma de dosificación transdérmica

En ciertas realizaciones, en donde el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia se administran en un dispositivo transdérmico, la formulación puede ser, p.ej., un parche transdérmico, una tira transdérmica, un disco transdérmico o un dispositivo transdérmico iontoforético.

55 Las formas de dosificación transdérmica usadas de acuerdo con la invención pueden incluir una capa de soporte hecha de un material farmacéuticamente aceptable que es impermeable al antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia. La capa de soporte puede servir como cubierta protectora para el antagonista opioide y/o el

agente activo inductor de arritmia, y también puede proporcionar una función de soporte. Los ejemplos de materiales adecuados para preparar la capa de soporte son películas de polietileno de alta y baja densidad, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), poliuretano, poliésteres tales como poli(ftalato de etileno), hojas de metal, laminados de hojas de metal de películas de polímero adecuadas, telas de tejidos. La capa de soporte puede ser de cualquier espesor apropiado que proporcione las funciones protectora y de soporte deseadas. Un espesor adecuado puede ser, p.ej., de 10 micrómetros a 200 micrómetros.

En ciertas realizaciones, las formas de dosificación transdérmica usadas de acuerdo con la invención contienen una capa matriz polimérica biológicamente aceptable. De manera general, los polímeros usados para formar la capa matriz polimérica son capaces de permitir que el antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia pasen a través de ella a una velocidad controlada. Una lista de materiales ilustrativos para la inclusión en la matriz polimérica incluye polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, siliconas, caucho natural o sintético, ésteres poliacrílicos y copolímeros de los mismos, poliuretanos, poliisobutileno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímero de cloruro de vinilo-acetato de vinilo, polimetacrilatos, polis(cloruro de vinilideno), poli(tereftalato de etileno), copolímero de etileno-alcohol vinílico, copolímero de etileno-viniloxietanol, siliconas, copolímeros de silicona tales como copolímeros de polisiloxano-polimetacrilato, polímeros de celulosa (p.ej., etilcelulosa y ésteres de celulosa), policarbonatos, politetrafluoroetileno y mezclas de los mismos.

La capa matriz polimérica puede incluir opcionalmente un agente de reticulación farmacéuticamente aceptable tal como, p.ej., tetrapropoxisilano.

En ciertas realizaciones, los sistemas de administración transdérmica usados de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen una capa adhesiva para fijar la forma de dosificación a la piel del paciente durante un periodo de administración deseado, p.ej., 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días o 7 días. Si la capa adhesiva de la forma de dosificación deja de proporcionar adhesión durante el periodo de tiempo deseado, es posible mantener el contacto entre la forma de dosificación y la piel, p.ej., fijando la forma de dosificación a la piel del paciente con una cinta adhesiva.

La capa adhesiva puede incluir un adhesivo tal como polímeros adhesivos poliacrílicos, copolímeros de acrilato (p.ej., poliacrilato) y polímeros adhesivos de poliisobutileno.

Las formas de dosificación transdérmica que pueden usarse de acuerdo con la presente invención pueden incluir opcionalmente un agente potenciador de la permeación. Los agentes potenciadores de la permeación son compuestos que promueven la penetración y/o absorción del antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia en la corriente sanguínea del paciente. Los agentes potenciadores de la permeación incluyen polietilenglicoles y tensioactivos.

En una realización, la forma de dosificación transdérmica que puede usarse de acuerdo con la presente invención incluye una capa de soporte no permeable que comprende, p.ej., un poliéster; una capa adhesiva que comprende, p.ej., un poliacrilato; y una matriz que contiene el antagonista opioide y otros excipientes tales como ablandadores, potenciadores de la permeabilidad, agentes de viscosidad.

El antagonista opioide y/o el agente activo inductor de arritmia pueden incluirse en el dispositivo en un reservorio de fármaco, matriz de fármaco o capa de fármaco/adhesivo.

Ciertos sistemas de administración transdérmica preferidos incluyen también un agente ablandador. Los agentes ablandadores adecuados incluyen alcoholes superiores tales como dodecanol, undecanol, octanol, ésteres de ácidos carboxílicos, diésteres de ácidos dicarboxílicos y triglicéridos. Son ejemplos adicionales de ablandadores adecuados alcoholes multivalentes tales como ácido levulínico, ácidos caprílicos, glicerol y 1,2-propanodiol, que pueden ser eterificados también por un polietilenglicol.

También puede incluirse un disolvente de fármacos en los sistemas de administración transdérmica de la presente invención. Una lista no limitante de disolventes adecuados incluye aquellos con al menos un grupo ácido, tales como monoésteres de ácidos dicarboxílicos (p.ej., monometilglutarato y monometiladipato).

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación transdérmica incluye una capa protectora retirable. La capa protectora retirable se retira antes de la aplicación, y puede comprender los materiales usados para la producción de la capa de soporte descrita anteriormente a condición de que se hagan retirables, p.ej., mediante un tratamiento con silicona. Otras capas protectoras retirables incluyen politetrafluoroetileno, papel tratado, alofano, poli(cloruro de vinilo). De manera general, la capa protectora retirable está en contacto con la capa adhesiva y proporciona un medio conveniente para mantener la integridad de la capa adhesiva hasta el momento de aplicación deseado.

El sistema transdérmico utilizado en la presente invención se usa adhiriendo el sistema transdérmico a una superficie dérmica de un paciente. La superficie dérmica debe estar limpia y sin heridas. En ciertas realizaciones, el sistema transdérmico será suficientemente adhesivo para permanecer adherido a la piel del paciente durante las actividades cotidianas normales y durante un periodo de tiempo adecuado. En otras realizaciones puede ser necesario sujetar adicionalmente el sistema transdérmico al paciente, p.ej., envolviendo cinta o una venda médica

alrededor del área al que se ha aplicado el sistema transdérmico.

5 En algunas realizaciones, el sistema transdérmico puede ser cortado o separado de otro modo en dos o más trozos independientes para ajustar la cantidad de antagonista opiode y o agente activo inductor de arritmia que será administrada al paciente. Por ejemplo, el sistema transdérmico puede incluir perforaciones o líneas a lo largo de las cuales cortar para dividir el sistema transdérmico en múltiples dosis.

Comprimidos y películas mucosales

10 En ciertas realizaciones, el antagonista opiode y/o el agente activo inductor de arritmia puede formularse para aplicación al tejido mucosal. Tal formulación puede ser un comprimido, película o pulverizador adaptado para administración lingual (es decir, para ser colocado sobre la lengua), sublingual (es decir, para ser colocado bajo la lengua), bucal (es decir, para ser aplicado a la mejilla), o gingival (es decir, para ser aplicado a las encías). Un beneficio de tal administración es la evitación o reducción del metabolismo de primer paso asociado con la administración oral.

15 Los comprimidos y películas sublinguales, linguales, bucales y gingivales se formulan para disgregarse rápidamente en la boca para proporcionar la absorción del antagonista opiode en la cavidad oral en un periodo de tiempo relativamente corto. Tales formas pueden contener excipientes solubles tales como lactosa, manitol, dextrosa, sacarosa o mezclas de los mismos. Tales formas también pueden contener agentes granulantes y disgregantes tales como povidona o hidroxipropilmetilcelulosa y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Tales formas también pueden comprender un vehículo polimérico bioerosionable que opcionalmente puede servir también para adherir la forma de dosificación a la mucosa sublingual, lingual, bucal y gingival.

20 En algunas realizaciones, el antagonista opiode y/o el agente activo inductor de arritmia puede formularse como un gel en la forma de una película o banda. La película debe ser capaz de disgregarse rápidamente, p.ej., en 0,5 segundos a 120 segundos desde el contacto con una superficie en la cavidad oral. En ciertas realizaciones, la película es capaz de desintegrarse dentro de 0,5 segundos a 60 segundos, o en menos que 5 segundos, o en menos que 10 segundos, o en menos que 15 segundos, o en menos que 20 segundos, o en menos que 30 segundos, o en menos que 45 segundos.

La película puede comprender polímeros hidrófilos (solubles en agua e hinchables con agua) que se adhieren a una superficie húmeda en la cavidad oral. Los vehículos poliméricos pueden seleccionarse de polímeros de ácido acrílico, poli(alcoholes vinílicos) hidrolizados, poli(óxidos de etileno), poliacrilatos, polímeros de vinilo, polivinilpirrolidonas, dextranos, gomas guar, pectinas; almidones, y polímeros celulósicos, entre otros.

30 Los comprimidos o películas mucosales también pueden incluir un potenciador de la permeación para aumentar la velocidad a la que el antagonista opiode y/o el agente activo inductor de arritmia permean a través del tejido mucosal al que se aplica, p.ej., la mucosa bucal, lingual, gingival o sublingual. Los potenciadores de la permeación pueden seleccionarse de dimetilsulfóxido ("DMSO"), dimetilformamida ("DMF"), N,N-dimetilacetamida ("DMA"), decilmetilsulfóxido ("CioMSO"), monolaurato de polietilenglicol ("PEGML"), monolaurato de glicerol, lecitina, azacicloheptan-2-onas sustituidas en 1, alcoholes y tensioactivos, entre otros.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

40 Se realizó un estudio de QT siguiendo los principios E14 respecto al diseño, conducta, análisis e interpretación, con los siguientes objetivos

Principal:

Evaluar los efectos en ECG de buprenorfina 10, 40 y 80 mcg/h administrada por un Sistema Transdérmico de Buprenorfina (BTDS) en solitario, o por BTDS dosificado con comprimidos de naltrexona, en relación a placebo en sujetos masculinos y femeninos sanos

45 Secundario:

Evaluar los efectos en ECG de moxifloxacino en relación a placebo (sensibilidad de ensayo)

Evaluar los efectos en ECG de BTDS + Naltrexona (NTX) frente a BTDS en solitario

Evaluar los efectos en ECG de naltrexona en solitario frente a placebo

50 El estudio fue un estudio de grupos paralelos, controlado en placebo y positivo, de doble ciego, aleatorizado, con los siguientes parámetros:

## ES 2 703 623 T3

### Criterios clave de inclusión/exclusión

Sujetos masculinos o femeninos sanos de 18 a 55 años de edad, inclusive

Velocidad del corazón entre 45-85 bpm

Ninguna historia médica o enfermedad significativa

5 Sujetos con historia personal o familiar de intervalo QT prolongado o afección cardiovascular anormal excluida

Tamaño de muestra

60 sujetos/grupo de tratamiento

Un único centro de estudio, cohortes de estudio múltiples estudiadas sucesivamente

### Tratamientos

10 1) BTDS en solitario (Butrans® 5, 10, 20, 40, 80 mcg/h)

2) Moxifloxacino (dosis únicas de 400 mg en los Días 6, 13, 17)

3) Placebo

4) Naltrexona en solitario (NTX 50 mg q12h días 4-17)

5) BTDS + Naltrexona (BTDS 10, 20, 40, 80 mcg/h con NTX 50 mg q12h días 4-17)

15 Las dosis de BTDS de 40 y 80 mcg/h se alcanzaron con parches de 20 mcg/h múltiples y hubo placebos concordantes para cada forma de dosis activa

Los parches de BTDS o placebo concordante se aplicaron según un programa de escalación de dosis y de estrechamiento de dosis

20 Los ECG de 24 h se recogieron en estado estacionario para cada nivel de dosis de BTDS en los Días 6 (10 mcg/h), 13 (40 mcg/h) y 17 (80 mcg/h).

Las muestras farmacocinéticas se recogieron al comienzo, punto medio y final de cada recolección de ECG de 24 h en tratamiento.

Las recolecciones de ECG de Holter digitales de 12 conexiones en 24 horas como sigue:

- Dos registros de línea de base de 24 horas (Días -2 y -1)

25 - Tres periodos de 24 horas en tratamiento para los Días 6 (10 mcg/h), 13 (40 mcg/h) y 17 (80 mcg/h).

Los ECGs se extrajeron en 13 puntos de tiempo (0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 7, 10, 13, 18, 23,5 horas) durante cada periodo de registro de ECG de 24 horas.

Los sujetos descansaron en posición supina durante al menos 10 minutos antes de cada momento de extracción de ECG nominal, y la actividad se limitó durante las 2 horas anteriores.

30 Se extrajeron 4 ECGs y se cuantificaron en cada punto de tiempo nominal por un laboratorio de ECG central cegado. La corrección de QT principal para la velocidad del corazón fue QTcl. Se usaron 104 ECGs de línea de base para determinar la corrección HR específica a sujetos.

35 El cambio corregido por placebo de las medias de QTcl de línea de base y 90% de CIs se calculó usando un modelo lineal general de efectos mixtos con covariados para tiempo, tratamiento, tiempo por interacción de tratamiento y sexo.

Los resultados representados en la Tabla 1 son hallazgos preliminares de esbozos de TLGs.

Tabla 1

Tratamientos en el Día 6	<b>BDTS10</b>	<b>BDTS10/NTX</b>	<b>NTX</b>	<b>Moxifloxacino</b>	<b>Placebo</b>
N	66	63	65	64	64
Cambio medio desde la línea de base (ms)	0,2	2,9	1,5	6,4	-1,0
Nuevo >500 ms	0	0	0	0	0
Nuevo >480 ms	0	0	0	0	0
>30-60 ms inc	1 (2%)	3 (5%)	0	5 (8%)	0
>60 ms inc	0	0	0	0	0
Tratamientos en el Día 13	<b>BTDS80</b>	<b>BTDS80/NTX</b>	<b>NTX</b>	<b>Moxifloxacino</b>	<b>Placebo</b>
N	63	63	64	64	62
Cambio medio desde la línea de base (ms)	5,0	1,5	-1,7	4,9	-1,8
Nuevo >500 ms	0	0	0	0	0
Nuevo >480 ms	0	0	0	0	0
>30-60 ms inc	6 (10%)	4 (6%)	1 (2%)	5 (8%)	0
>60 ms inc	0	0	0	0	0
Tratamientos en el Día 17	<b>BTDS80</b>	<b>BTDS80/NTX</b>	<b>NTX</b>	<b>Moxifloxacino</b>	<b>Placebo</b>
N	58	62	63	64	62
Cambio medio desde la línea de base (ms)	8,8	2,1	-0,9	6,1	-0,9
Nuevo >500 ms	0	0	0	0	0
Nuevo >480 ms	0	0	0	0	0
>30-60 ms inc	2 (3%)	2 (3%)	1 (2%)	3 (5%)	0
>60 ms inc	0	0	0	0	0

Validez y sensibilidad del estudio

5 La revisión de los efectos de los tratamientos sobre la velocidad del corazón, presión sanguínea, velocidad del pulso, intervalos QRS y morfología de ECG no mostró hallazgos clínicamente significativos.

Los resultados de QTcl del placebo fueron como se esperaba en cada uno de los Días 6, 13 y 17.

- Rendimiento del control negativo aceptable

- La magnitud y el curso en el tiempo de los cambios de QTcl concuerdan con los precedentes históricos

Los resultados de QTcl del monofloxacino fueron como se esperaba en cada uno de los Días 6, 13 y 17.

10 - Rendimiento del control positivo aceptable

- La magnitud y el curso en el tiempo de los cambios de QTcl concuerdan con los precedentes históricos

- Sensibilidad del ensayo demostrada

Los diagnósticos indican un estudio válido y sensible para la caracterización de los efectos de BDTS, NTX y BDTS+NTX sobre QTcl

Conclusiones preliminares de la buprenorfina

Los resultados de BTDS 10 fueron negativos (p.ej., como se muestra en la Figura 2).

- Límite superior de CI concordante en el tiempo < 6 ms en todos los 13 puntos de tiempo

BDTS 40 mostró una pequeña prolongación de QTcl (p.ej., como se muestra en la Figura 3).

5 - Magnitud promediada en el tiempo similar al Moxifloxacino

- Límite superior de CI concordante en el tiempo > 10 ms en 5 puntos de tiempo

BDTS 80 mostró un aumento relacionado con la dosis en la prolongación de QTcl (p.ej., como se muestra en la Figura 4 y 5).

- El efecto promediado en el tiempo excede al Moxifloxacino

10 - Efecto medio > 10 ms en 5 puntos de tiempo

- Límite superior de CI > 10 ms en todos los 13 puntos de tiempo

- Efecto máximo concordado en el tiempo (media 11,4 ms, límite superior de CI 14,1 ms)

15 Como se muestra en la Tabla 1, la naltrexona administrada con buprenorfina redujo el cambio medio en la línea de base del intervalo QT en comparación con buprenorfina en solitario. Véase, p.ej., el dato para los tratamientos del Día 17, donde el cambio en la línea de base para BTDS 80 fue 8,8 ms y el cambio medio en la línea de base para BTDS80/NTX fue 2,1 ms

Las realizaciones específicas descritas en los ejemplos pretenden ser ilustraciones de algunos aspectos de la invención. De hecho, serán evidentes para los expertos en la técnica diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en la presente memoria.

**REIVINDICACIONES**

1. Antagonista opioide para uso en un método para prevenir o tratar una arritmia en un paciente disminuyendo el QTcl en dicho paciente hasta menos que 10 ms, en donde la arritmia es inducida por la administración de un analgésico opioide, comprendiendo el método administrar a un paciente necesitado de ello una cantidad eficaz del antagonista opioide concurrentemente con el analgésico opioide para prevenir o tratar la arritmia, en donde el analgésico opioide se selecciona del grupo que consiste en oxicodona, morfina, codeína, oximorfona, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, tramadol, buprenorfina, metadona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y en donde el antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfanol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 5 2. Antagonista opioide para el uso según la reivindicación 1, en donde la arritmia es un intervalo QT prolongado.
3. Antagonista opioide para el uso según la reivindicación 2, en donde el paciente está diagnosticado con taquiarritmia ventricular o con torsades de pointes o con síndrome QT largo.
4. Antagonista opioide para el uso según la reivindicación 1, en donde la arritmia es inducida por la administración de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 5. Antagonista opioide para el uso según la reivindicación 1, en donde el antagonista opioide es naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
6. Antagonista opioide para el uso según la reivindicación 1, en donde el antagonista opioide es para la administración por una vía seleccionada del grupo que consiste en vías oral, transdérmica, sublingual, bucal, gingival, rectal, subcutánea, intramuscular, intravenosa y parenteral.
- 20 7. Antagonista opioide para el uso según las reivindicaciones 1 a 6, en donde el paciente es un sujeto humano.

Figura 1

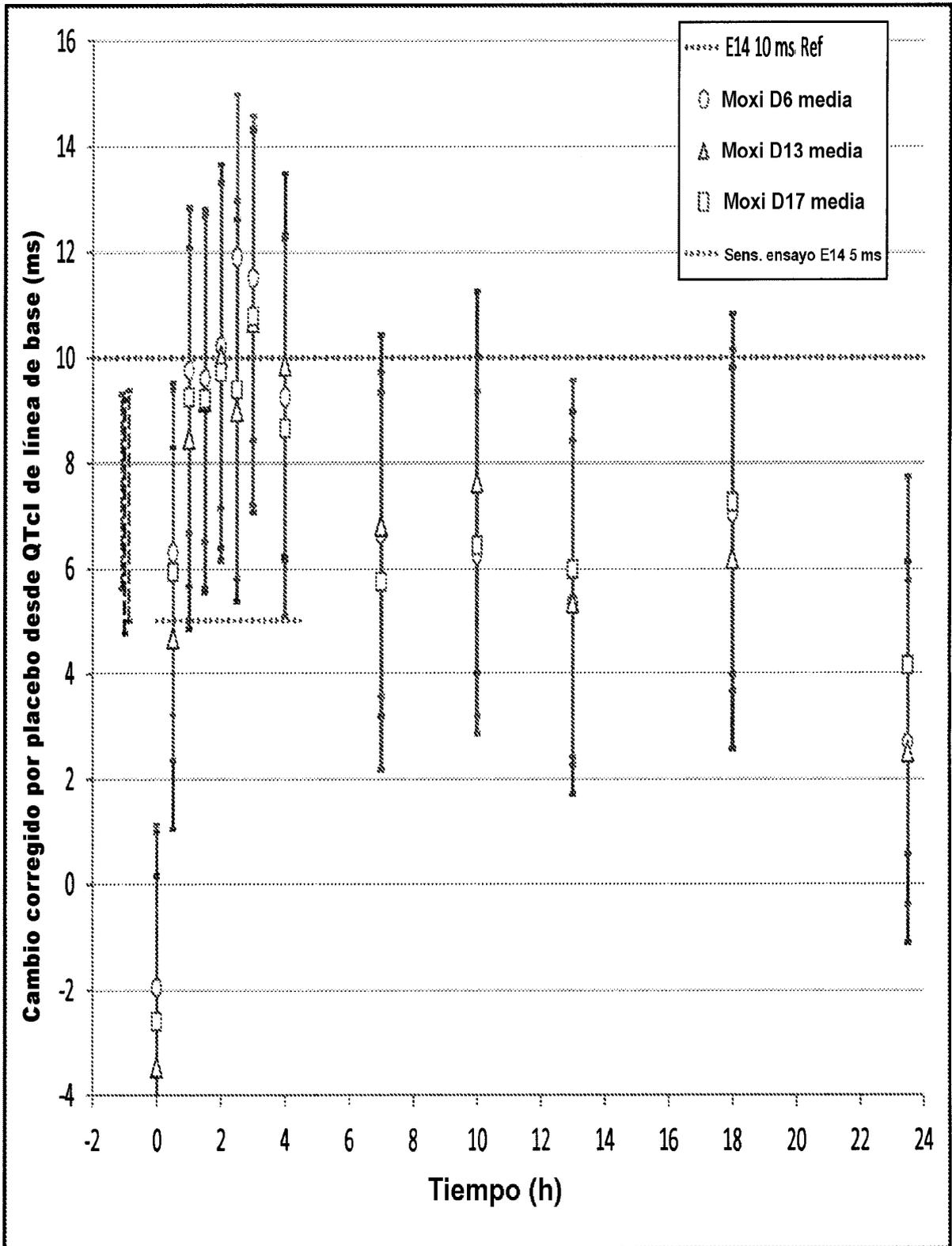
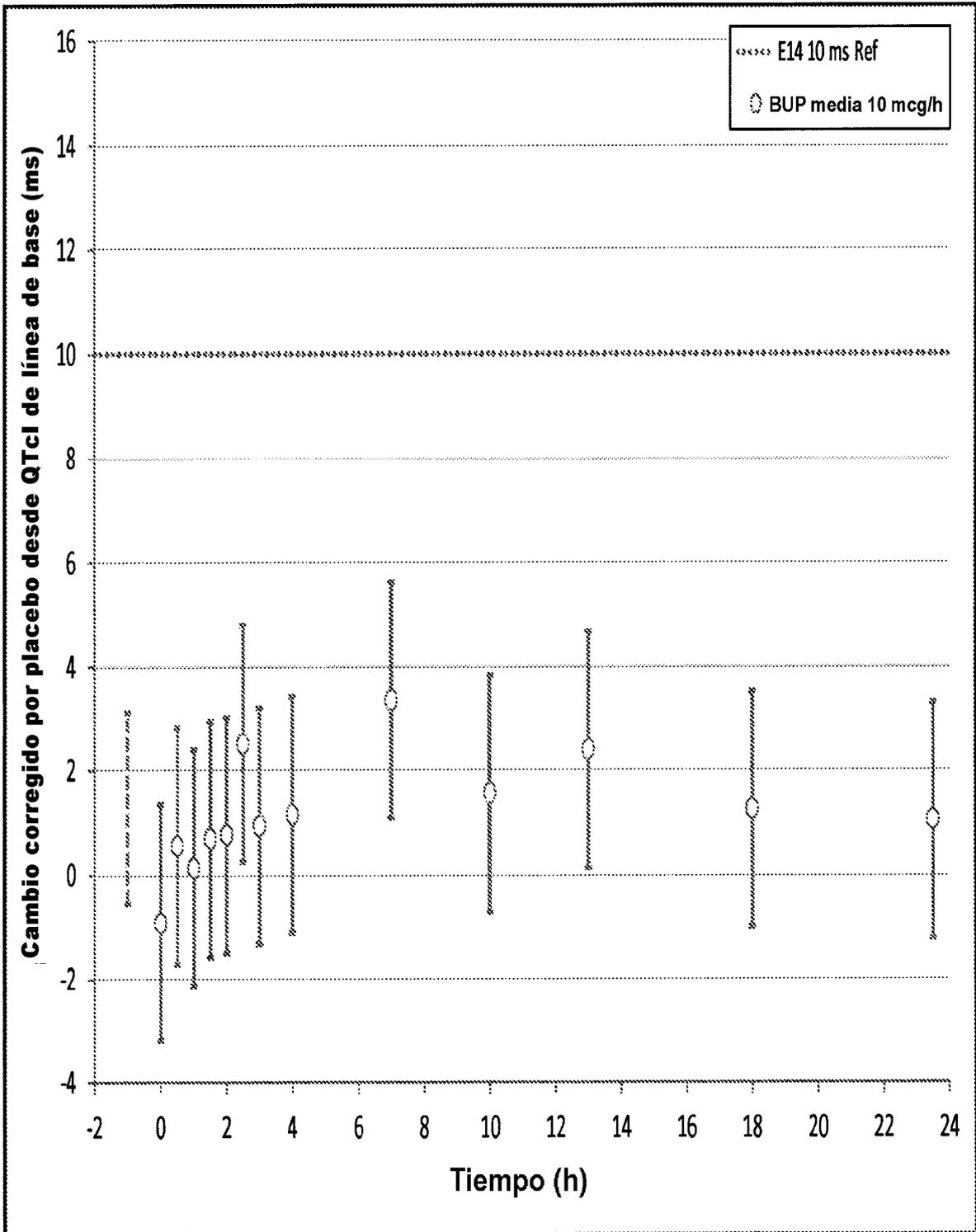


Figura 2



**Figura 3**

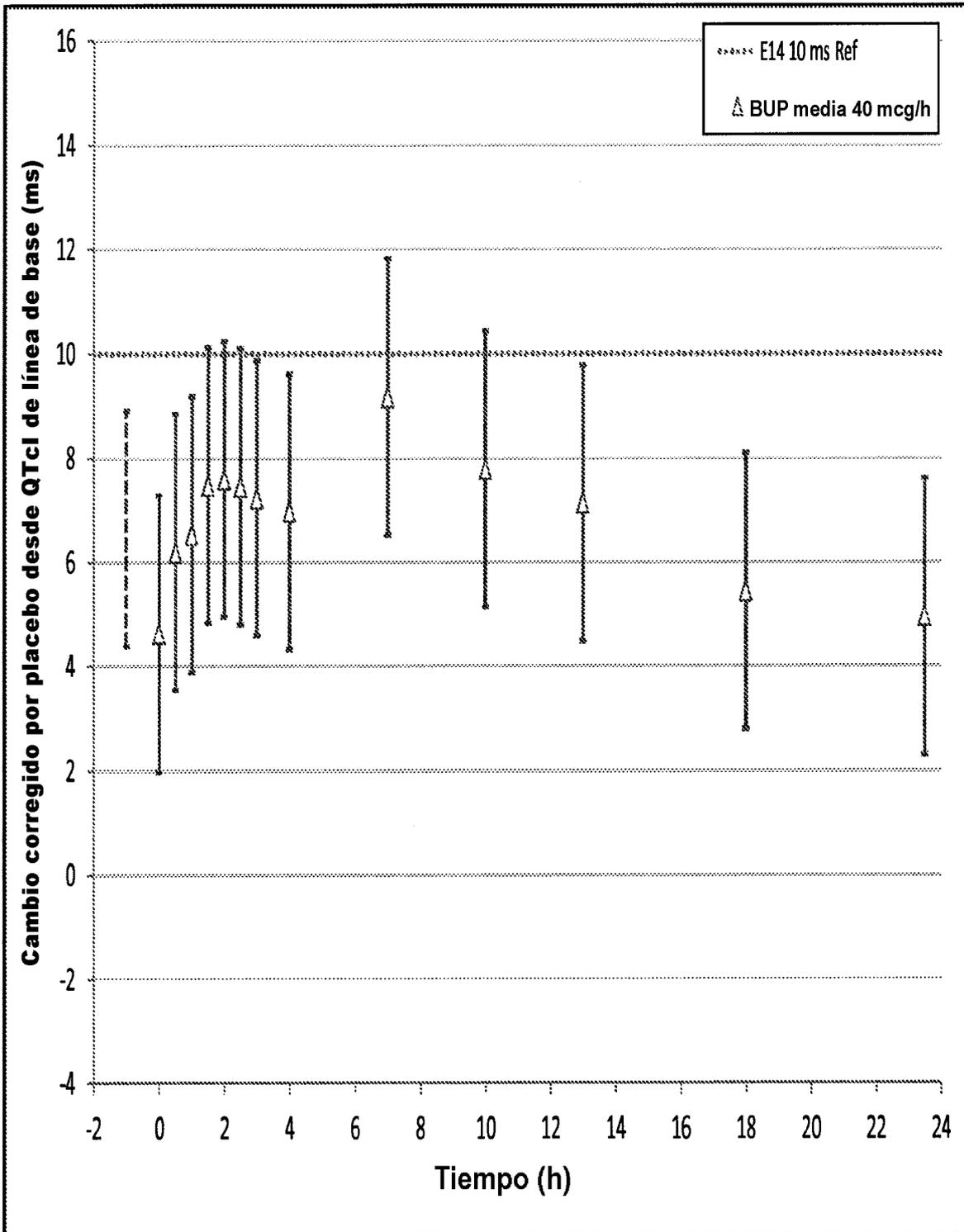


Figura 4

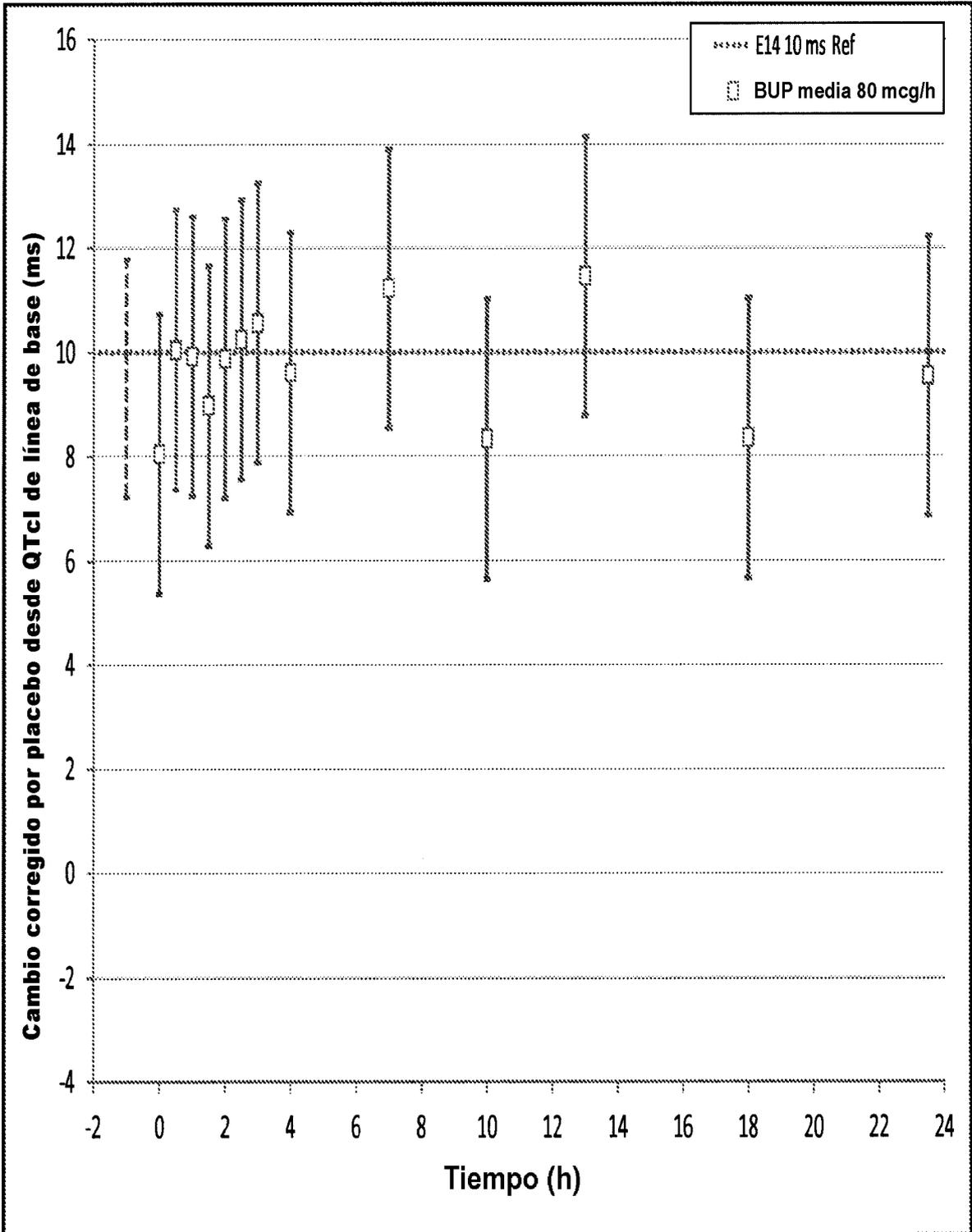
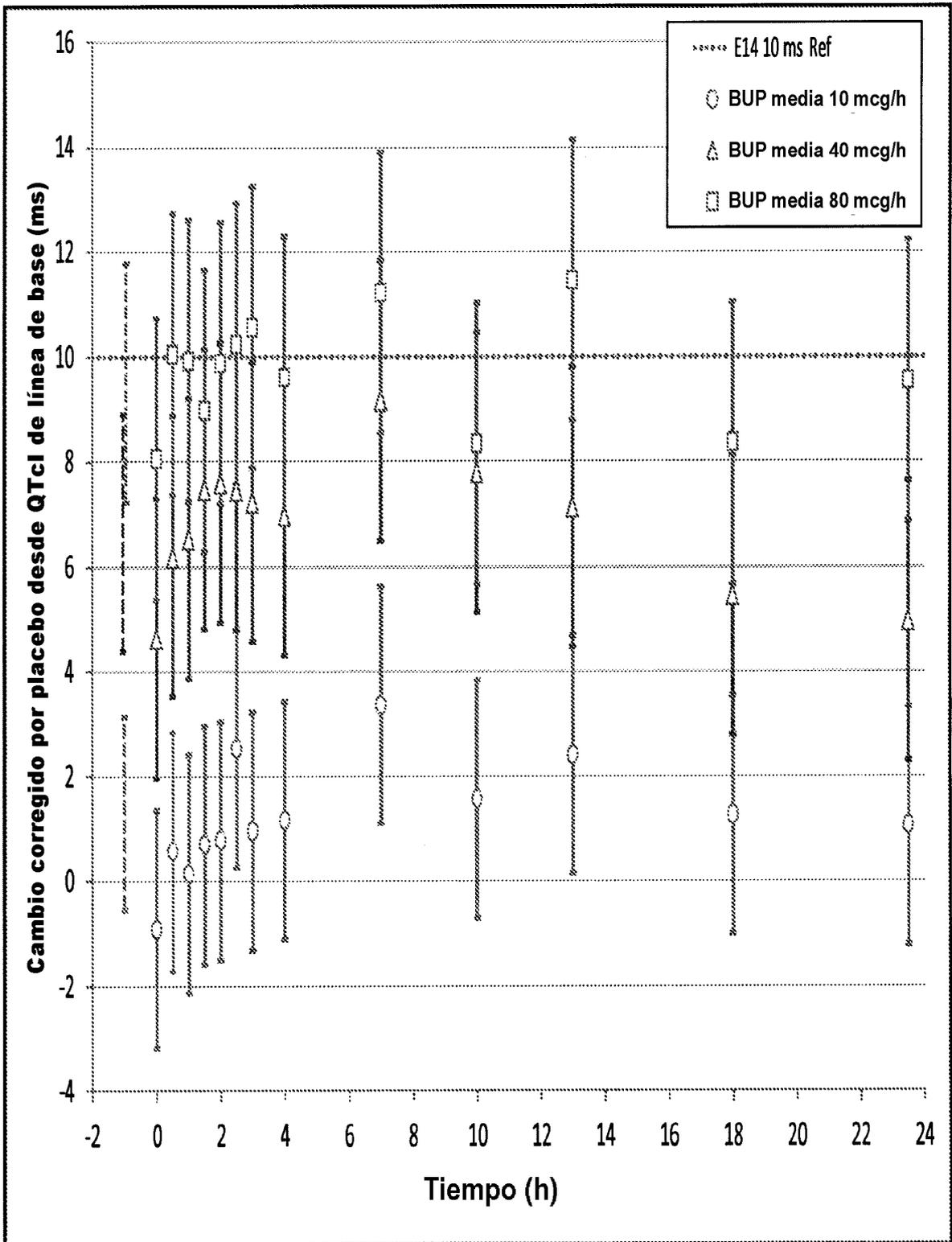


Figura 5



### Figura 6

Cambio corregido por placebo desde la línea de base frente a  
concentración de buprenorfina en plasma  
Estimados a partir del modelo de regresión de efectos mixtos - QTcl  
Grupos de tratamiento: buprenorfina en solitario

$$DD\_QTcl = 1,0190 + (5,8400) \cdot (\text{concentración de buprenorfina})$$

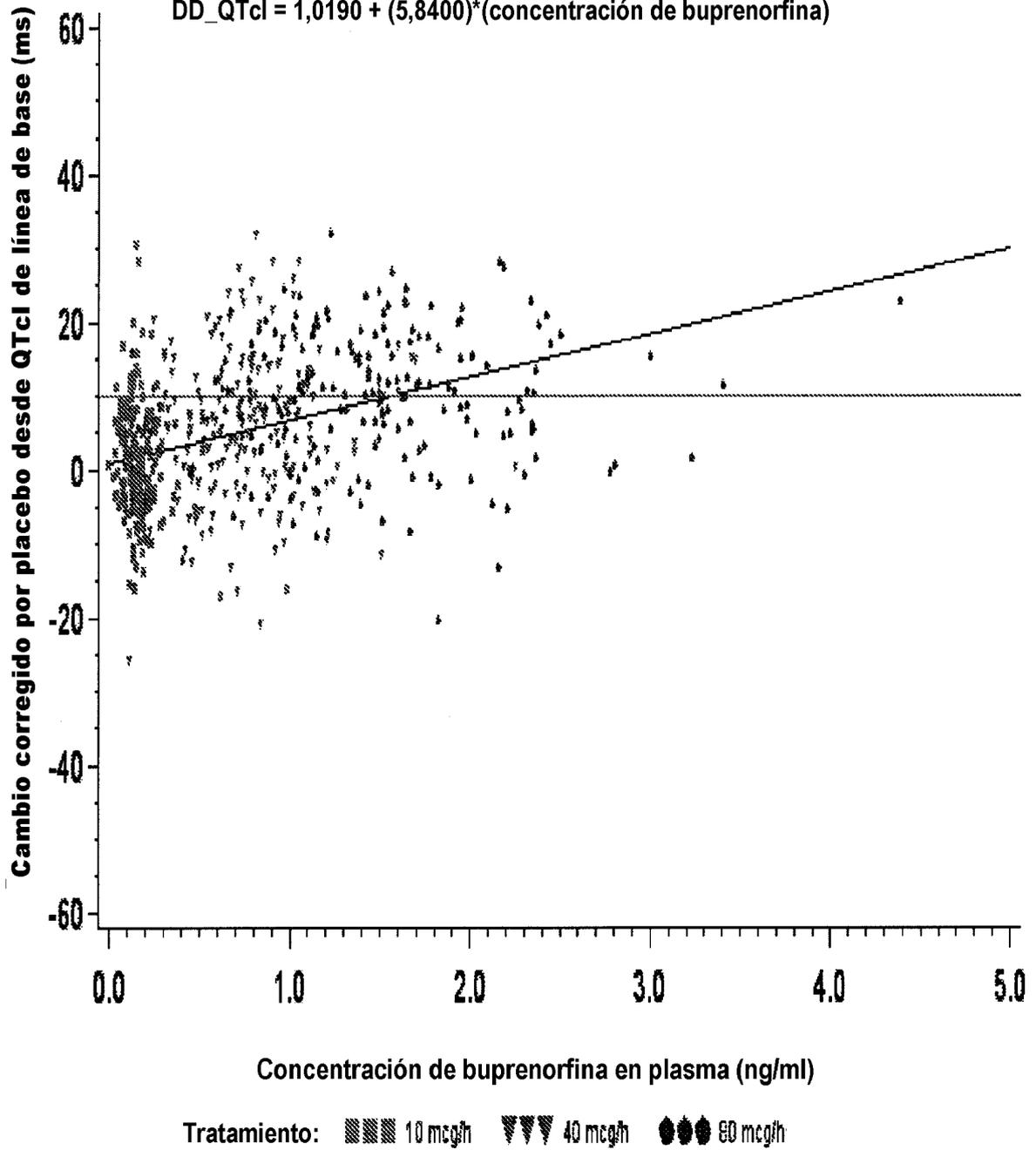


Figura 7

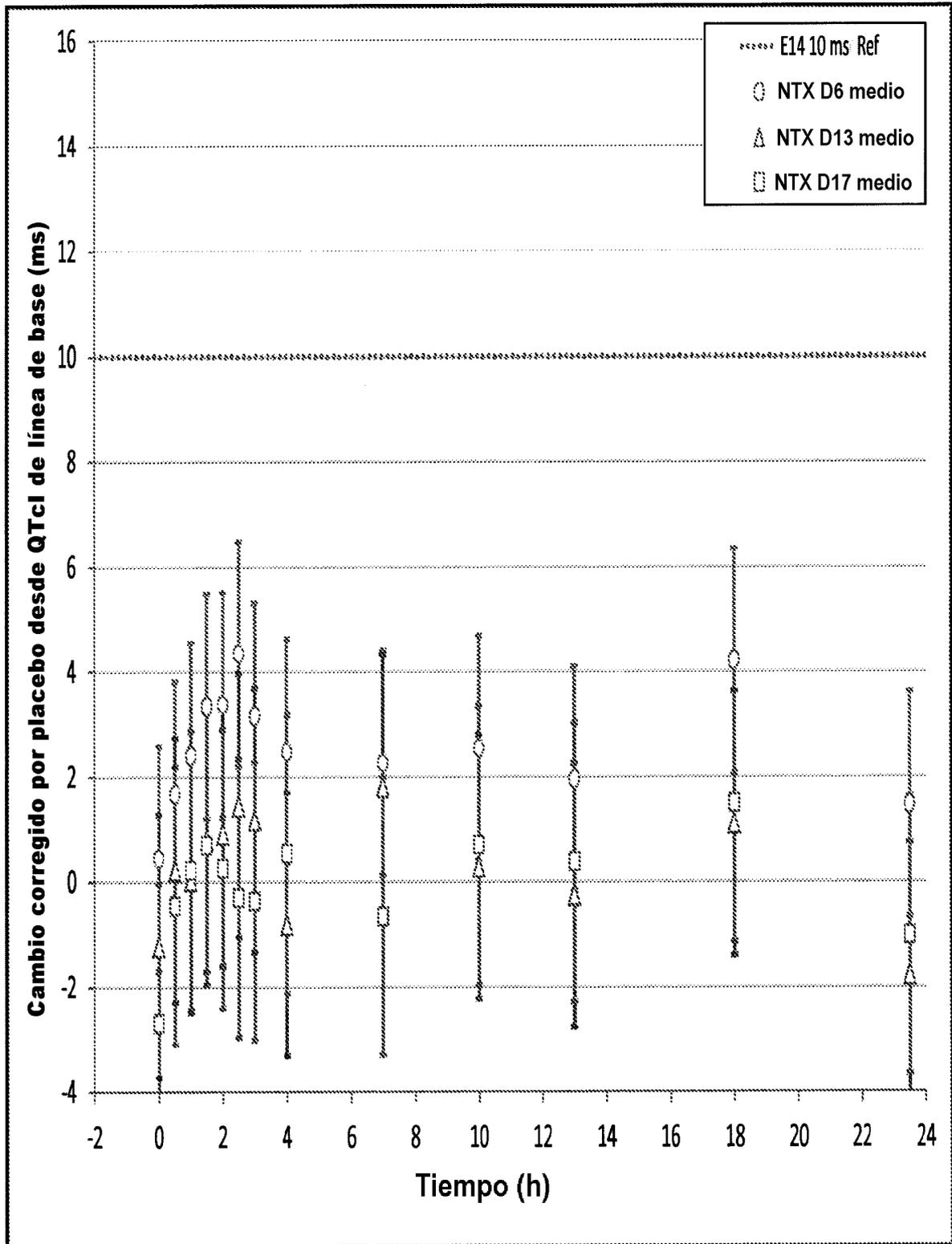


Figura 8

