(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 706 407**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2010 PCT/EP2010/053028**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.09.2010 WO10103039**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2010 E 10707534 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2405915**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden oxicodona y naloxona**

(30) Prioridad:

10.03.2009 EP 09154805

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.03.2019

(73) Titular/es:

EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
1, rue Jean Piret
2350 Luxembourg, LU

(72) Inventor/es:

DANAGHER, HELEN KATHLEEN;
HAYES, GEOFFREY GERARD;
HEUN, GERHARD JOSEF;
MOHAMMAD, HASSAN;
WALDEN, MALCOLM y
WHITEHOUSE, JONATHON OLIVER

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 706 407 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

Composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden oxicodona y naloxona

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas adecuadas para tratar a pacientes que padecen dolor.

Antecedentes de la invención

La importancia de tratar adecuadamente a pacientes que padecen dolor se ha reconocido cada vez más a lo largo de la última década.

Para el tratamiento de dolor crónico de moderado a fuerte e incluso intenso tal como se produce en pacientes con cáncer, los analgésicos opioides se han vuelto cada vez más populares a lo largo de las últimas décadas. Entre los factores que contribuyeron a este desarrollo ha estado la introducción de preparaciones de liberación controlada de opioides tales como morfina, hidromorfona y oxicodona que puede tomarlas un paciente a una frecuencia reducida en comparación con las preparaciones de liberación inmediata de estos agentes que habían estado disponibles anteriormente.

El documento EP 1 604 666 A1 da a conocer entre otros una forma de dosificación oral de liberación controlada de opioides que comprende al menos un opioide para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El documento EP 1 695 700 A1 describe formas de dosificación que contienen oxicodona y naloxona, que se caracterizan entre otros por parámetros *in vivo*, puntuación de función intestinal media y/o duración de la actividad analgésica específicos.

Citron *et al*. (Cancer Investigation, 16(8), 562-571, 1998) describen un estudio de la seguridad de comprimidos de oxicodona de liberación controlada (OxyContin®). Benciger *et al*. (Journal of Pharmaceutical Sciences / 407 vol. 85, n.º 4, abril de 1996) investigan los efectos diferenciales del alimento sobre la biodisponibilidad de comprimidos de oxicodona de liberación controlada y disoluciones de oxicodona de liberación inmediata.

Preparaciones de liberación controlada del opioide oxicodona tales como el producto de comprimidos Oxygesic® que comprenden clorhidrato de oxicodona como principio activo y comprimidos Targin® que comprenden una combinación de clorhidrato de oxicodona y el antagonista de opioides clorhidrato de naloxona han sido satisfactorias tanto desde una perspectiva comercial como en cuanto a aceptación por pacientes y profesionales médicos.

Sin embargo, siguen existiendo situaciones en las que preparaciones de liberación controlada de opioides pueden no ser necesariamente los medicamentos de primera elección cuando se trata a pacientes que padecen dolor.

Objetivo y sumario de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas adecuadas para el tratamiento de dolor y en particular para el tratamiento de dolor crónico de moderado a fuerte e incluso intenso que pueden usarse para valorar pacientes que padecen dolor y/o tratar dolor irruptivo en pacientes que padecen dolor al tiempo que se evitan simultáneamente efectos secundarios no deseados que pueden producirse durante la terapia contra el dolor convencional.

Estos y otros objetivos tal como resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción se logran mediante la materia de las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes tal como se exponen a continuación en el presente documento se refieren a algunas de las realizaciones preferidas de la presente invención.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación inmediata oral que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una razón 2:1 (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en peso tal como se reivindica en la reivindicación independiente 1.

Generalmente, las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la presente invención pueden comprender otros agentes farmacéuticamente activos además de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Sin embargo, puede ser una realización preferida de la presente invención que la oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma sean los únicos agentes farmacéuticamente activos de las composiciones farmacéuticas según la presente invención.

Generalmente, las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la presente invención pueden comprender oxicodona en forma de su base libre o una sal de la misma y naloxona en forma de su base libre o una sal de la misma. Sin embargo, puede preferirse que las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la invención comprendan oxicodona en forma de clorhidrato de oxicodona y naloxona en forma de clorhidrato de naloxona. Puede ser una realización incluso más preferida que clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona formen los únicos agentes farmacéuticamente activos de la composición farmacéutica.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una razón 2:1 (oxicodona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma:naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en peso y en las que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 75% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 75% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 45 min.

Una realización preferida de este primer aspecto puede referirse a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una razón 2:1 (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con respecto a naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en peso, en las que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 80% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 80% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 15 min.

Una realización más preferida de este primer aspecto puede referirse a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una razón 2:1 (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con respecto a naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en peso, en las que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 90% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 90% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 15 min.

Una realización incluso más preferida del primer aspecto puede referirse a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una razón 2:1 (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con respecto a naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en peso, en las que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 95% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 95% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 15 min.

En todas las realizaciones del primer aspecto, las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales pueden comprender una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 1 mg a 160 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 0,5 mg a 80 mg de clorhidrato de naloxona.

Cantidades de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalentes a de 1 mg a 80 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 0,5 mg a 40 mg de clorhidrato de naloxona, cantidades de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalentes a de 1 mg a 40 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 0,5 mg a 20 mg de clorhidrato de naloxona o cantidades de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalentes a de 1 mg a 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 0,5 mg a 10 mg de clorhidrato de naloxona pueden ser incluso más preferidas.

En un segundo aspecto de la presente invención, que es una realización preferida del primer aspecto, una composición farmacéutica de liberación inmediata oral comprende oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una razón 2:1 en peso (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con respecto a naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), en la que la composición está en forma sólida y en la que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 75% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 75% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 15 min.

Una realización preferida de este segundo aspecto puede referirse a composiciones farmacéuticas de liberación

inmediata orales, en las que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 80% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 80% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 15 min.

Una realización más preferida de este segundo aspecto puede referirse a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales, en las que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 90% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 90% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 15 min.

Una realización incluso más preferida de este segundo aspecto puede referirse a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales, en las que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 95% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 95% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 15 min.

En todas las realizaciones del segundo aspecto, las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales pueden comprender una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 1 mg a 160 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 0,5 mg a 80 mg de clorhidrato de naloxona.

Cantidades de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalentes a de 1 mg a 80 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 0,5 mg a 40 mg de clorhidrato de naloxona, cantidades de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalentes a de 1 mg a 40 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 0,5 mg a 20 mg de clorhidrato de naloxona o cantidades de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalentes a de 1 mg a 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 0,5 mg a 10 mg de clorhidrato de naloxona pueden ser incluso más preferidas.

En todas las realizaciones del segundo aspecto, la composición farmacéutica puede comprender un disgregante y opcionalmente una carga y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, puede usarse una combinación de, por ejemplo, almidón y lactosa como disgregante. La lactosa sola puede funcionar al mismo tiempo como carga. Una realización particularmente preferida se basa en el producto Starlac®, una combinación del 85% de lactosa y el 15% de almidón, que puede funcionar tanto como un disgregante como una carga. Diferentes tipos de disgregantes, cargas u otros tipos de excipientes farmacéuticamente aceptables se exponen a continuación en el presente documento. La carga/disgregante combinados pueden estar comprendidos dentro de la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 90%, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 85% e incluso más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 80% en peso basándose en el peso de la composición. Estos números se aplican particularmente si se usa un excipiente que tiene una función doble tanto como disgregante como carga tal como Starlac®.

En todas las realizaciones del segundo aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede proporcionarse en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, materiales multiparticulados y similares. Pueden preferirse particularmente comprimidos.

De las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales de la invención que comprenden una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 2,5 mg a 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 1,25 mg a 10 mg de clorhidrato de naloxona en una ratio de 2:1 en peso, pueden preferirse las que proporcionan una AUCt de oxicodona en el intervalo de aproximadamente 15 ng.h/ml a aproximadamente 500 ng.h/ml, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 20 ng.h/ml a aproximadamente 400 ng.h/ml, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 25 ng.h/ml a aproximadamente 300 ng.h/ml e incluso más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 30 ng.h/ml a aproximadamente 250 ng.h/ml cuando se administran en un estudio de una única dosis en voluntarios humanos sanos. Tales composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales pueden comprender preferiblemente las sales de clorhidrato de oxicodona y naloxona.

De las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales de la invención que comprenden una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 2,5 mg a 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 1,25 mg a 10 mg de clorhidrato de naloxona en una razón de 2:1 en peso, pueden preferirse las que proporcionan una Cmáx de oxicodona en el intervalo de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 300 ng/ml, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2 ng/ml a aproximadamente 200 ng/ml, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 3 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml, incluso más preferiblemente en el intervalo de

aproximadamente 4 ng/ml a aproximadamente 75 ng/ml y lo más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 6 ng/ml a aproximadamente 50 ng/ml cuando se administran en un estudio de una única dosis en voluntarios humanos sanos. Tales composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales pueden comprender preferiblemente las sales de clorhidrato de oxicodona y naloxona.

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la invención pueden estar en forma de, pero no se limitan a, un comprimido, una cápsula, materiales multiparticulados, por ejemplo gránulos, esferoides o perlas, y líquidos, por ejemplo una disolución, suspensión o emulsión.

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la invención pueden comprender al menos un diluyente y opcionalmente un disgregante como excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, pueden comprender otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como lubricantes, cargas, colorantes, aromatizantes, agentes de ajuste del pH, plastificantes, agentes antipegajosidad, aglutinantes y similares. Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la invención pueden comprender también al menos un disgregante y opcionalmente un diluyente como excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, pueden comprender otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como lubricantes, cargas, colorantes, aromatizantes, agentes de ajuste del pH, plastificantes, agentes antipegajosidad, aglutinantes y similares. Ha de entenderse que pueden usarse preferiblemente excipientes que tienen una función doble tanto como disgregante como diluyente tal como el producto Starlac®.

En una realización particularmente preferida de la presente invención, una composición farmacéutica de liberación inmediata oral comprende de 2,5 mg a 20 mg de clorhidrato de oxicodona y de 1,25 mg a 10 mg de clorhidrato de naloxona en una razón 2:1 (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona) en peso, en la que la composición comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona como los únicos agentes farmacéuticamente activos, en la que la composición está en forma de un comprimido, en la que la formulación comprende al menos un diluyente y opcionalmente un disgregante como excipientes farmacéuticamente aceptables y en la que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 80% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 80% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 45 min. En un aspecto preferido adicional de estas realizaciones particularmente preferidas de la presente invención, una composición farmacéutica puede liberar *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 95% de clorhidrato de oxicodona y ≥ 95% de clorhidrato de naloxona en peso a los 15 min.

Otro aspecto de estas realizaciones particularmente preferidas de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que proporcionan una AUCt de oxicodona en el intervalo de aproximadamente 25 ng.h/ml a aproximadamente 300 ng.h/ml y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 30 ng.h/ml a aproximadamente 250 ng.h/ml cuando se administran en un estudio de una única dosis en voluntarios humanos sanos. Tales composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales pueden comprender preferiblemente las sales de clorhidrato de oxicodona y naloxona.

Otro aspecto de estas realizaciones particularmente preferidas de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que proporcionan una Cmáx de oxicodona en el intervalo de aproximadamente 4 ng/ml a aproximadamente 75 ng/ml y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 6 ng/ml a aproximadamente 50 ng/ml cuando se administran en un estudio de una única dosis en voluntarios humanos sanos. Tales composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales pueden comprender preferiblemente las sales de clorhidrato de oxicodona y naloxona. Se prefieren particularmente composiciones farmacéuticas que proporcionan además los valores de AUC del párrafo anterior.

Pueden usarse composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la invención para valorar pacientes que padecen dolor, en particular los que padecen dolor crónico de moderado a fuerte e incluso intenso.

También pueden usarse composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la invención para tratar dolor irruptivo en pacientes que padecen dolor, en particular los que padecen dolor crónico de moderado a fuerte e incluso intenso.

También pueden usarse composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la invención para tratar dolor y en particular dolor crónico de moderado a fuerte e incluso intenso en pacientes que padecen dolor.

Leyendas de las figuras

La figura 1 representa un diagrama de flujo de un procedimiento de fabricación para composiciones farmacéuticas de la invención.

La figura 2 representa el programa de tratamiento del ensayo clínico descrito en el experimento 2.

La figura 3 representa la concentración en plasma sanguíneo media de oxicodona tal como se determina para IR OXN 2,5/1,25, IR OXN 5/2,5, IR OXN 10/5 e IR OXN 20/10 en el experimento 2 para 21 sujetos.

La figura 4 representa la concentración en plasma sanguíneo media de naloxona tal como se determina para IR OXN 2,5/1,25, IR OXN 5/2,5, IR OXN 10/5 e IR OXN 20/10 en el experimento 2 para 21 sujetos.

La figura 5 representa la concentración en plasma sanguíneo media de 3-glucurónido de naloxona tal como se determina para IR OXN 2,5/1,25, IR OXN 5/2,5, IR OXN 10/5 e IR OXN 20/10 en el experimento 2 para 21 sujetos.

La figura 6 representa el programa de tratamiento del ensayo clínico descrito en el experimento 3.

La figura 7 representa la concentración en plasma sanguíneo media de oxicodona tal como se determina para IR OXN 20/10, IR Oxicodona 20 mg y PR Oxicodona 20/10 (Targin®) en el experimento 3 para 21 sujetos.

La figura 8 representa la concentración en plasma sanguíneo media de naloxona tal como se determina para IR OXN 20/10, IR Oxicodona 20 mg y PR Oxicodona 20/10 (Targin®) en el experimento 3 para 21 sujetos.

La figura 9 representa la concentración en plasma sanguíneo media de 3-glucurónido de naloxona tal como se determina para IR OXN 20/10, IR Oxicodona 20 mg y PR Oxicodona 20/10 (Targin®) en el experimento 3 para 21 sujetos.

Descripción detallada de la invención

Los términos tal como se exponen a continuación en el presente documento han de entenderse generalmente en su sentido común a menos que se indique otra cosa.

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

Cuando se usa un artículo indefinido o definido cuando se hace referencia a un nombre en singular, por ejemplo “un”, “una” o “el/la”, esto incluye un plural de ese nombre a menos que al menos que se establezca específicamente otra cosa. Los términos “aproximadamente” o “de manera aproximada” en el contexto de la presente invención indican un intervalo de exactitud que el experto en la técnica entenderá para garantizar todavía el efecto técnico de la característica en cuestión. El término indica normalmente una desviación del valor numérico indicado de ±10%, y preferiblemente de ±5%.

Si a continuación se hace referencia a oxicodona o naloxona, esto incluye siempre también la referencia a una sal farmacéuticamente aceptable de la base libre de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la base libre de naloxona o a derivados de la misma a menos que se indique específicamente que el término “oxicodona” o “naloxona” debe referirse sólo a la base libre.

El término “liberación inmediata” se refiere a la velocidad de liberación mediante la cual los principios activos, es decir oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se liberan de la composición farmacéutica. En línea con el entendimiento general, el término “liberación inmediata” se refiere a composiciones farmacéuticas que muestran una liberación de la(s) sustancia(s) activa(s) que no se modifican deliberadamente mediante diseño de formulación especial y/o métodos de fabricación.

El término “liberación inmediata” en particular se refiere a la propiedad de que las composiciones farmacéuticas según la invención liberan *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 75% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 75% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 45 min.

Las velocidades de liberación *in vitro* se determinan según el método de paletas de la Farmacopea Europea (Farm. Eur.) tal como se describe en la Farm. Eur. 2.9.3, 6ª edición. La velocidad de paletas se fija a 100 rpm en medio de disolución de fluido gástrico simulado (USP (Farmacopea de los Estados Unidos sin pepsina)). Se retiran alícuotas de los medios de disolución a los 15 minutos y 45 minutos y se analizan mediante HPLC usando una columna de fase inversa LiChrospher 60 RP Select B de Merck mantenida a 60ºC. La fase móvil consiste en cloruro de potasio:metanol 85:15 v/v; pH 2,0. La detección ultravioleta tiene lugar a 230 nm. Se cuantifican oxicodona y naloxona mediante un ensayo de patrón externo.

Si la forma de dosificación farmacéutica de liberación inmediata oral comprende una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a una cantidad de hasta 5 mg de clorhidrato de oxicodona

y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a una cantidad de hasta 2,5 mg de clorhidrato de naloxona, se realiza la prueba de paletas de la Farm. Eur. en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N.

Si la forma de dosificación farmacéutica de liberación inmediata oral comprende una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a una cantidad de más de 5 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a una cantidad de más de 2,5 mg de clorhidrato de naloxona, la prueba de paletas de la Farm. Eur. se realiza en 900 ml de ácido clorhídrico 0,1 N.

El término “valoración” y sus variaciones gramaticales tal como se menciona a continuación en el presente documento se refiere al proceso mediante el cual un profesional médico identifica una dosificación adecuada para un opioide específico tal como clorhidrato de oxicodona para un paciente que padece dolor y en particular dolor crónico de moderado a fuerte e incluso intenso. Puesto que los pacientes que padecen dolor tienen diferentes requisitos con respecto a la cantidad de analgésicos opioides que han de dosificarse debido a sus propiedades metabólicas diferentes, normalmente un médico intenta en primer lugar aumentar a escala las dosis de una formulación de liberación inmediata de una formulación de opioide para identificar la cantidad de dosificación del opioide que será suficiente para que el paciente esté libre de dolor o tenga al menos una reducción significativa de la intensidad del dolor para proporcionar un control del dolor aceptable.

Cuando se identifica una cantidad de dosificación que es adecuada para controlar permanentemente el dolor (crónico) experimentado por estos pacientes, el paciente se cambia normalmente a una formulación de liberación controlada con una cantidad de dosificación correspondiente de modo que el medicamento puede tomarse en un régimen según un horario a una frecuencia reducida, por ejemplo, cada 12 horas o sólo una vez al día. Tales pacientes, que sin tratamiento del dolor padecerían una sensación de dolor crónico, se designan normalmente pacientes con dolor de fondo controlado.

En el contexto de la presente invención el término “dolor irruptivo” y sus variaciones gramaticales se refieren a un aumento transitorio del dolor por encima del nivel inicial o dolor de fondo experimentado por pacientes que están tratándose con un régimen según el horario de opioides.

El término “dolor inicial” tal como se usa a continuación en el presente documento es normalmente el dolor que notifica un paciente como experiencia de intensidad de dolor promedio durante, por ejemplo, 12 o más horas siguiendo el paciente un régimen de opioides para tratar el dolor.

Las intensidades de dolor del dolor inicial se determinarán normalmente usando métodos comunes tales como una prueba de escala analógica numérica (NAS). La determinación de ataques de dolor irruptivo y dolor inicial se ha descrito en, por ejemplo, Portenoy *et al*. (1999) (The Journal of Pain 7(8):583-591) y Portenoy *et al*. (1999) (Pain 81:129-134). Las definiciones de dolor irruptivo y dolor inicial controlado tal como se facilitan en estas publicaciones se incorporan como referencia en el presente documento. Por tanto, la designación de dolor inicial controlado requerirá normalmente que se cumplan dos criterios. En primer lugar, el paciente tendrá que contestar a la pregunta “¿tiene su dolor actualmente un componente que describiría como “constante” o “casi constante” o “sería constante o casi constante” si no es por el tratamiento que está recibiendo?” en afirmativo. En segundo lugar, el paciente debe requerir un tratamiento mediante un régimen de opioides que es acorde con un control del dolor relativamente bueno. El experto en la técnica sabrá cómo determinar el dolor inicial controlado basándose en la información proporcionada en las dos referencias.

El dolor irruptivo se identificará entonces como una exacerbación del dolor que experimenta el paciente por encima del nivel de un dolor inicial controlado. La intensidad del dolor puede evaluarse usando, por ejemplo, una escala categórica de 5 puntos con los artículos “ninguno”, “ligero”, “moderado”, “intenso” e “insoportable”. Un paciente experimentará normalmente un ataque de dolor irruptivo si este ataque lo ha clasificado el paciente como o bien intenso o bien insoportable.

El término “bioequivalencia” y sus variaciones gramaticales tal como se mencionan a continuación en el presente documento se usan en su sentido común. En particular, se dice que una composición farmacéutica es bioequivalente a una composición farmacéutica de referencia si el intervalo de confianza del 90% del valor medio para el área bajo la curva (AUC) (AUCt o AUCinf) de los niveles en plasma sanguíneo de la composición de prueba farmacéutica está dentro del 80% al 125% del valor medio correspondiente de la composición farmacéutica de referencia y si el intervalo de confianza del 90% del valor medio para la concentración máxima ($C_{máx}$) de los niveles en plasma sanguíneo de la composición de prueba farmacéutica está dentro del 80% al 125% del valor medio correspondiente de la composición farmacéutica de referencia.

El valor de $C_{máx}$ indica la concentración en plasma sanguíneo máxima de los agentes activos, es decir oxicodona y/o naloxona (o de sus sales tales como la sal de clorhidrato).

El valor de $t_{máx}$ indica el punto de tiempo al que se alcanza el valor de $C_{máx}$. En otras palabras, $t_{máx}$ es el punto de

tiempo de la concentración en plasma máxima 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 (o de sus sales tales como la sal de clorhidrato) adsorbida en la circulación sanguínea en total y es, por tanto, una medida de la biodisponibilidad.

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. Cuando es posible, se estima LambdaZ, que es la constante de velocidad de fase terminal, usando los puntos que se determina que están en la fase lineal-logarítmica terminal. t1/2Z, que es la semivida de fase terminal aparente, se determina comúnmente a partir de la razón de ln2 con respecto a LambdaZ. 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 ($C_{última}$) con respecto a LambdaZ. Entonces se añade esto a la AUCt para producir AUCinf, que es el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el momento de la administración hasta el infinito.

El término “biodisponibilidad” se define para los fines de la presente invención como el grado en que agentes activos tales como oxicodona y naloxona (o sus sales tales como la sal de clorhidrato) se absorben tras la administración oral de la composición farmacéutica.

El término “estado estacionario” puede describirse tal como sigue: en el momento t = 0, el momento en que se administra la primera dosis, la concentración C = 0. La concentración pasa entonces a través de un primer máximo y luego cae hasta un primer mínimo. Antes de que la concentración caiga hasta 0, se administra otra dosis, de modo que el segundo aumento de la concentración no comienza en 0. Desarrollando este primer mínimo de concentración, la curva pasa a través de un segundo máximo tras haberse administrado la segunda dosis, que está por encima del primer máximo, y cae hasta un segundo mínimo, que está por encima del primer mínimo. Por tanto, la curva de plasma sanguíneo aumenta debido a las dosis repetidas y la acumulación etapa a etapa asociada de agente activo, hasta que se nivela en un punto en el que la absorción y eliminación están en equilibrio. El estado, en el que la absorción y 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 los fines de la presente invención como la terapia farmacológica administrada a un paciente tras valorarse un paciente con un analgésico opioide hasta un estado estacionario tal como se definió anteriormente. Dolor inicial tal como se mencionó anteriormente se refiere a la sensación de dolor durante la terapia de mantenimiento/crónica.

Pueden obtenerse en ensayos clínicos parámetros que describen la curva de plasma sanguíneo, en primer lugar mediante administración intermitente del agente activo tal como oxicodona y naloxona (o de sus sales tales como la sal de clorhidrato) a varias personas de prueba. Entonces se calcula el promedio de los valores en plasma sanguíneo de las personas de prueba individuales, por ejemplo se obtiene un valor de AUC media, $C_{máx}$ y $t_{máx}$.

En el contexto de la presente invención, parámetros farmacocinéticos tales como AUC, $C_{máx}$ y $t_{máx}$ se refieren a valores medios a menos que se indique otra cosa. Además, en el contexto de la presente invención, parámetros *in vivo* tales como valores para AUC, $C_{máx}$, $t_{máx}$ o eficacia analgésica 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 $t_{máx}$, $c_{máx}$ y AUC medios para sujetos humanos sanos, se obtienen normalmente 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. Entidades reguladoras tales como la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA) o la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) aceptarán habitualmente datos obtenidos a partir de, por ejemplo, 20 ó 24 personas de prueba. Sin embargo, también pueden ser aceptables ensayos iniciales que implican menos participantes tales como 5 personas de prueba.

El término sujeto humano “sano” en este contexto se refiere a un hombre o una mujer típico de habitualmente de raza blanca con valores promedio con respecto a la 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 las recomendaciones de la Conferencia Internacional para la Armonización de Ensayo Clínicos (ICH). Para los fines de la presente invención, pueden identificarse sujetos sanos según los criterios de inclusión y exclusión expuestos en, por ejemplo, el ejemplo 2 y el ejemplo 3.

Por tanto, los criterios de inclusión comprenden, por ejemplo, una edad de entre ≥18 y ≤60 años; por ejemplo un IMC dentro del intervalo de 19 - 29 kg/m^2, y por ejemplo dentro del intervalo de peso de 60 - 100 kg para hombres y 55 - 90 kg para mujeres; que las mujeres no deben estar en lactancia ni embarazadas, y deben proporcionar una prueba de embarazo de β-hCG en orina negativa en el plazo de 24 horas antes de recibir el medicamento en estudio; generalmente buena salud, evidenciada por una falta de hallazgos significativamente anómalos en los antecedentes

médicos, examen físico, pruebas de laboratorio clínico, signos vitales y ECG, etc.

Los criterios de exclusión comprenden, por ejemplo, exposición a cualquier fármaco en investigación o placebo en el plazo de 3 meses de la primera dosis del medicamento en estudio, cualquier enfermedad significativa en el plazo de 30 días antes de la primera dosis del medicamento en estudio, cualquier anomalía clínicamente significativa identificada en el examen antes del estudio para determinar los antecedentes médicos, el examen físico o los análisis de laboratorio, uso de cualquier medicamento de venta con receta (excepto HRT para mujeres posmenupáusicas y medicamentos anticonceptivos) en los 21 días, o medicamentos de venta sin receta incluyendo controladores de ácido, vitaminas, productos de herboristería y/o suplementos minerales en los 7 días, antes de la primera dosis del medicamento en estudio, estado médico simultáneo que se sabe que interfiere con la absorción gastrointestinal del fármaco (por ejemplo, vaciado gástrico retrasado, síndromes de malabsorción), distribución (por ejemplo, obesidad), metabolismo o excreción (por ejemplo, hepatitis, glomerulonefritis), antecedentes de o estado médico simultáneo, que en la opinión del investigador comprometería la capacidad del sujeto para completar de manera segura el estudio, antecedentes de trastornos de convulsiones para los que los sujetos requieren tratamiento farmacológico, antecedentes actuales de tabaquismo de más de 5 cigarrillos al día, sujetos con evidencia de antecedentes activos o pasados de consumo de sustancias o alcohol según los criterios de DSM-IV, sujetos que notificaron consumo regular de 2 o más bebidas alcohólicas al día o que tienen niveles de alcohol en sangre de ≥0,5% en el examen, donación de más de 500 ml de sangre o productos sanguíneos u otra pérdida de sangre importante en los 3 meses antes de la primera dosis de medicamento en estudio, cualquier resultado positivo en el examen antes del estudio para etanol, opiáceos, barbitúricos, anfetaminas, metabolitos de cocaína, metadona, propoxifeno, fenciclidina, benzodiazepinas y cannabinoides en la muestra de orina recogida en el examen, sensibilidad conocida a oxicodona, naloxona o compuestos relacionados, etc.

Si se obtienen parámetros farmacocinéticos tales como $t_{máx}$, $C_{máx}$ y AUC medios en pacientes, el grupo de pacientes 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 los síntomas del estado que va a tratarse. Los pacientes pueden tener por ejemplo ≥ 18 años, padecer dolor crónico de moderado a fuerte e incluso intenso de origen tumoral y no tumoral, mostrarán una eficacia y/o tolerabilidad insuficiente con un analgésico de etapa II o III de la OMS, etc. Por ejemplo, un paciente puede no considerarse para la determinación de parámetros farmacocinéticos si hay indicaciones de consumo de drogas o alcohol actual, de enfermedades cardiovasculares y respiratorias actuales graves, de insuficiencia renal y hepática grave, etc.

Ha de entenderse que los valores de parámetros farmacocinéticos tal como se indicó anteriormente y a continuación se han deducido basándose en los datos que se obtuvieron en los ejemplos 2 y 3, 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 sujetos humanos sanos o administración de una única dosis y en estado estacionario en pacientes humanos. Por supuesto, el experto sabe que la Cmáx de estado estacionario será mayor que la Cmáx tras la administración de una única dosis.

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

Tal como se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación inmediata oral que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una razón 2:1 (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en peso tal como se reivindica en la reivindicación independiente 1.

Tal como se expone a continuación en el presente documento, tales composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una razón 2:1 (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:naloxona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en peso tal como se reivindica en la reivindicación independiente 1 son bioequivalentes cuando se someten a prueba frente a una composición farmacéutica de liberación controlada de referencia que comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona en una razón 2:1 (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona) en peso. La composición farmacéutica de referencia de liberación controlada usada en el ejemplo 3 que comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona en una razón 2:1 en peso está disponible en el mercado alemán con el nombre comercial de comprimidos Targin®. Para los comprimidos Targin® se ha mostrado que esta formulación de liberación controlada no solo proporciona un excelente control del dolor en pacientes que padecen, por ejemplo, dolor de fuerte a intenso sino que también proporciona un perfil de efectos secundarios muy bueno. La mejora de los efectos secundarios mediante el uso de los comprimidos Targin® puede evaluarse como una mejora de la función intestinal, como una reducción en el estreñimiento inducido por opioides, como una reducción en la retención urinaria inducida por opioides y como un aumento de la tolerabilidad de y preferencia por el medicamento de pacientes que padecen dolor (véanse por ejemplo Vondrackova *et al*., J. Pain (2008), 9(12):1144-1154, Nadstawek *et al*., Int. J. Clin. Pract. (2008), 62(8):1159-1167 y Meissner *et al*., Eur. J. Pain (2008) artículo en prensa)).

Además, tal como queda claro a partir del experimento 2, las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata

orales de la invención son proporcionales a la dosis, particularmente cuando comprenden una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 2,5 mg a 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 1,25 mg a 10 mg de clorhidrato de naloxona en una razón de 2:1 en peso.

En vista de la bioequivalencia, que en este caso es la equivalencia del grado de suministro de las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una razón 2:1 en peso tal como se reivindica en la reivindicación independiente 1, con respecto a la formulación de liberación controlada de comprimidos Targin® (y particularmente en vista del grado inesperado de la biodisponibilidad y el hecho de que el efecto de primer paso de la naloxona se mantenga también para la formulación de liberación inmediata), parece justificado suponer que las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata según la invención no solo serán eficaces en proporcionar eficazmente alivio del dolor en pacientes que padecen dolor, en particular dolor crónico de moderado a fuerte e incluso intenso, sino que los pacientes tratados con estas composiciones también experimentarán una mejora comparable, sino igual con respecto al perfil de efectos secundarios observados para los comprimidos Targin®, particularmente en comparación con formulaciones de liberación inmediata orales conocidas de la técnica anterior que comprenden sólo el agonista de opioides clorhidrato de oxicodona.

Por tanto, se supone que las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la invención son eficaces en el tratamiento del dolor y para mostrar una mejora con respecto a los efectos secundarios tales como reducción en el estreñimiento inducido por opioides, una reducción en la retención urinaria inducida por opioides y una mejora en la tolerancia de y la preferencia por el medicamento de los pacientes en comparación con composiciones farmacéuticas de liberación inmediata de la técnica anterior que comprenden sólo el agonista de opioides clorhidrato de oxicodona.

Estas propiedades en combinación con la proporcionalidad de la dosis de las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales de la invención permitirán a los médicos usar las composiciones farmacéuticas según la invención en situaciones en las que, en el pasado, se habrían preferido composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con respecto a formulaciones de liberación inmediata que comprenden sólo el agonista de opidoides oxicodona en vista del perfil de efectos secundarios mejorado de la formulación de liberación controlada.

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales de la invención son particularmente adecuadas para la valoración de pacientes que padecen dolor y/o para tratar dolor irruptivo en pacientes que padecen dolor.

En particular, las formulaciones de liberación inmediata orales de la presente invención pueden usarse para valorar un paciente que padece dolor y en particular dolor de fuerte a intenso (crónico) para el que la valoración con formulaciones de liberación controlada de oxicodona y naloxona en el pasado habría significado una experiencia desagradable, si no inaceptable debido a la acción retardada de las preparaciones de liberación controlada. Además, las formulaciones de liberación inmediata orales según la presente invención pueden usarse para tratar por ejemplo ataques de dolor irruptivo en pacientes, que ya se tratan con formulaciones de liberación controlada de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pero no obstante han experimentado ataques de dolor súbitos y, por tanto, han requerido una formulación de liberación inmediata que comprende sólo el opioide clorhidrato de oxicodona.

Tal como se mencionó, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención también se refieren a una composición farmacéutica de liberación inmediata oral que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una razón 2:1 en peso, en la que la composición se proporciona en forma de un comprimido y en la que la composición proporciona un perfil de disolución *in vitro* rápido de manera que, por ejemplo, más del 90% o incluso más del 95% de los agentes activos se liberan tras 15 min. Estas propiedades combinadas tienen la ventaja de que la composición puede administrarse en forma sólida, por ejemplo como un comprimido que puede tragarse. Al mismo tiempo, a grupos de pacientes tales como niños o personas ancianas que pueden tener problemas para tragar puede administrárseles el comprimido disolviéndolo en primer lugar rápidamente en líquido antes de su administración o puede colocarse directamente en la boca para su disolución rápida en la saliva. Esto puede ser de conveniencia importante si se producen súbitamente ataques de dolor de modo que se requiere un alivio del dolor rápido.

Tal como ya se mencionó, la presente invención se refiere esencialmente a una composición farmacéutica de liberación inmediata oral que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una razón 2:1 (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en peso tal como se reivindica en la reivindicación independiente 1.

En principio, las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales pueden comprender agentes

farmacéuticamente activos además de oxicodona y naloxona. Sin embargo, en una realización preferida de todos los aspectos de la invención, las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la invención comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como los únicos agentes farmacéuticamente activos.

La oxicodona y naloxona pueden estar presentes en las formas de dosificación farmacéuticas de liberación inmediata orales de la presente invención como base libre.

Sin embargo, la oxicodona o naloxona pueden estar presentes también 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. La oxicodona y naloxona tal como se menciona a continuación en el presente documento pueden estar presentes también como sales de adición de base tales como sales de metal de metales alcalinos incluyendo litio, sodio y potasio. También pueden estar presentes en forma de derivados de la base libre. Tales derivados incluyen, por ejemplo, ésteres.

En una realización preferida, la presente invención usa clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona. En una realización adicional preferida de la presente invención, las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales comprenden clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona, en una razón 2:1 en peso como los únicos agentes farmacéuticamente activos.

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales de la presente invención comprenderán oxicodona en una cantidad que será suficiente para tratar el dolor y en particular dolor de fuerte a intenso (crónico) en pacientes. Normalmente, una composición farmacéutica de la invención comprenderá una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 1 mg a 160 mg de clorhidrato de oxicodona.

La cantidad de naloxona en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se elegirá de manera que la cantidad de naloxona administrada no influye de manera sustancialmente negativa en el alivio del dolor mediado por la oxicodona. Normalmente, una composición farmacéutica de la presente invención comprenderá una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 0,5 mg a 80 mg de clorhidrato de naloxona.

Ha de entenderse que la cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se elige de manera que la razón de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 2:1 en peso basándose en el peso de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Por tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenderán normalmente una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 1 mg a 160 mg de clorhidrato de oxicodona, equivalente a de 1 mg a 80 mg de clorhidrato de oxicodona, equivalente a de 1 mg a 40 mg de clorhidrato de oxicodona, equivalente a de 1 mg a 20 mg de clorhidrato de oxicodona, equivalente a de 1 mg a 10 mg de clorhidrato de oxicodona, equivalente a de 1 mg a 5 mg de clorhidrato de oxicodona y equivalente a de 1 mg a 2,5 mg de clorhidrato de oxicodona.

Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenderán normalmente una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 0,5 mg a 80 mg de naloxona, equivalente a de 0,5 mg a 40 mg de clorhidrato de naloxona, equivalente a de 0,5 mg a 20 mg de clorhidrato de naloxona, equivalente a de 0,5 mg a 10 mg de clorhidrato de naloxona, equivalente a de 0,5 mg a 5 mg de clorhidrato de naloxona, equivalente a de 0,5 mg a 2,5 mg de clorhidrato de naloxona y equivalente a de 0,5 mg a 1,25 mg de clorhidrato de naloxona.

Las realizaciones preferidas de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 2,5 mg a 40 mg de clorhidrato de oxicodona, preferiblemente a de 2,5 mg a 20 mg de clorhidrato de oxicodona, y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 1,25 mg a 20 mg de clorhidrato de naloxona, preferiblemente a de 1,25 mg a 10 mg de clorhidrato de naloxona. Estas composiciones pueden usar en particular las sales de clorhidrato de oxicodona y naloxona.

Las concentraciones de dosificación particularmente preferidas de las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la invención comprenden una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a 2,5 mg y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a 1,25 mg, una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a 5 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a 2,5 mg de clorhidrato de naloxona, una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a 10 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a 5 mg de clorhidrato de naloxona, y una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a 10 mg de clorhidrato de naloxona. Estas composiciones pueden usar en particular las sales de clorhidrato de oxicodona y naloxona.

Las realizaciones particularmente preferidas de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales que comprende 2,5 mg de clorhidrato de oxicodona y 1,25 mg de clorhidrato de naloxona, 5 mg de clorhidrato de oxicodona y 2,5 mg de clorhidrato de naloxona, 10 mg de clorhidrato de oxicodona y 5 mg de clorhidrato de naloxona, y 20 mg de clorhidrato de oxicodona y 10 mg de clorhidrato de naloxona.

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la invención que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una razón 2:1 en peso, liberan *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 75% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 75% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 45 min. Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticas según la invención liberan *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 80% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 80% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 45 min.

Incluso más preferiblemente, las composiciones farmacéuticas según la presente invención que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una razón 2:1 en peso, liberan *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 80%, y preferiblemente ≥ 90% e incluso más preferiblemente ≥ 95%, de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y ≥ 80%, preferiblemente ≥ 90% e incluso más preferiblemente ≥ 95%, de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a los 15 min.

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la presente invención pueden proporcionarse en una forma de dosificación común para formulaciones de liberación inmediata. Por tanto, las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la presente invención pueden estar en forma sólida tal como un comprimido, una cápsula, materiales multiparticulados, por ejemplo gránulos, esferoides o perlas, o líquidos, por ejemplo una disolución, suspensión o emulsión. Una forma de dosificación preferida para composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales de la presente invención es un comprimido.

Cuando se producen composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales según la presente invención pueden usarse, además de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, excipientes farmacéuticamente aceptables que son comunes en las técnicas farmacéuticas. Excipientes farmacéuticamente aceptables típicos son disgregantes, diluyentes, lubricantes, deslizantes, agentes antipegajosidad, plastificantes, colorantes, aromatizantes, aglutinantes, agentes de ajuste del pH y similares. Estos excipientes (con la excepción de los disgregantes) han de elegirse de manera que no alteren sustancialmente las velocidades de liberación *in vitro* de liberación inmediata tal como se describió anteriormente.

Puede preferirse que las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprendan al menos un diluyente y opcionalmente un disgregante como excipientes farmacéuticamente aceptables, particularmente si las composiciones farmacéuticas de la presente invención se proporcionan como un comprimido. Puede preferirse también que las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprendan al menos un disgregante y opcionalmente un diluyente como excipientes farmacéuticamente aceptables, particularmente si las composiciones farmacéuticas de la presente invención se proporcionan como un comprimido. Puede preferirse además usar excipientes que actúan tanto como disgregante como diluyente.

El disgregante, por ejemplo, garantizará que el comprimido, tras su administración, se disgregará rápidamente de modo que los principios activos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma estarán fácilmente disponibles para su absorción.

Pueden seleccionarse diluyentes pero no se limitan a lactosa tal como lactosa monohidratada, lactosa anhidra, almidón tal como almidón de maíz, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, glucosa, manitol, maltitol, StarLac® (el 85% de lactosa secada por pulverización, el 15% de almidón de maíz), sacarosa, sales de calcio como hidrogenofosfato de calcio o cualquier combinación de los anteriores.

Pueden seleccionarse disgregantes pero no se limitan a entre otros StarLac® (el 85% de lactosa secada por pulverización, el 15% de almidón de maíz), croscarmelosa tal como croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, crospovidona, ácido algínico o hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

Una combinación de lactosa y almidón tal como el producto Starlac® puede preferirse particularmente ya que combina las propiedades de una carga y un disgregante.

Pueden seleccionarse deslizantes y lubricantes pero no se limitan a, entre otros, sílice altamente dispersada, talco, óxido de magnesio, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, etc.

Los agentes de flujo y lubricantes comprenden, entre otros, sílice altamente dispersada, talco, óxido de magnesio, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, etc.

Si se proporcionan composiciones farmacéuticas de la presente invención como un comprimido, pueden recubrirse para fines de identificación con un recubrimiento cosmético. Tales recubrimientos no tendrán un impacto sustancial sobe las propiedades de liberación inmediata de las composiciones farmacéuticas según la invención.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales que comprenden de 2,5 a 160 mg de clorhidrato de oxicodona y de 1,25 mg a 80 mg de clorhidrato de naloxona en una razón 2:1 (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona) en peso, en las que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 90% y preferiblemente ≥95% de clorhidrato de oxicodona en peso y ≥ 90% y preferiblemente ≥95% de clorhidrato de naloxona en peso a los 15 min. Preferiblemente tales composiciones comprenden un disgregante y adoptan una forma sólida tal como un comprimido.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales que comprenden de 2,5 a 80 mg de clorhidrato de oxicodona y de 1,25 mg a 40 mg de clorhidrato de naloxona en una razón 2:1 (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona) en peso, en las que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 90% y preferiblemente ≥ 95% de clorhidrato de oxicodona en peso y ≥ 90% y preferiblemente ≥95% de clorhidrato de naloxona en peso a los 15 min. Preferiblemente tales composiciones comprenden un disgregante y adoptan una forma sólida tal como un comprimido.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales que comprenden de 2,5 a 40 mg de clorhidrato de oxicodona y de 1,25 mg a 20 mg de clorhidrato de naloxona en una razón 2:1 (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona) en peso, en las que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 90% y preferiblemente ≥ 95% de clorhidrato de oxicodona en peso y ≥ 90% y preferiblemente ≥95% de clorhidrato de naloxona en peso a los 15 min. Preferiblemente tales composiciones comprenden un disgregante y adoptan una forma sólida tal como un comprimido.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales que comprenden de 2,5 a 20 mg de clorhidrato de oxicodona y de 1,25 mg a 10 mg de clorhidrato de naloxona en una razón 2:1 (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona) en peso, en las que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 90% y preferiblemente ≥ 95% de clorhidrato de oxicodona en peso y ≥ 90% y preferiblemente ≥ 95% de clorhidrato de naloxona en peso a los 15 min. Preferiblemente tales composiciones comprenden un disgregante y adoptan una forma sólida tal como un comprimido.

En aún otra realización preferida, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales que comprenden de 2,5 a 10 mg de clorhidrato de oxicodona y de 1,25 mg a 5 mg de clorhidrato de naloxona en una razón 2:1 (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona) en peso, en las que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 90% y preferiblemente ≥ 95% de clorhidrato de oxicodona en peso y ≥ 90% y preferiblemente ≥ 95% de clorhidrato de naloxona en peso a los 15 min. Preferiblemente tales composiciones comprenden un disgregante y adoptan una forma sólida tal como un comprimido.

De las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales de la invención que comprenden una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 2,5 mg a 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 1,25 mg a 10 mg de clorhidrato de naloxona en una razón de 2:1 en peso, pueden preferirse las que proporcionan una AUCt de oxicodona en el intervalo de 15 ng.h/ml a 500 ng.h/ml, preferiblemente en el intervalo de 20 ng.h/ml a 400 ng.h/ml, más preferiblemente en el intervalo de 25 ng.h/ml a 300 ng.h/ml, e incluso más preferiblemente en el intervalo de 30 ng.h/ml a 250 ng.h/ml, cuando se administran en un estudio de una única dosis en voluntarios humanos sanos. Tales composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales pueden comprender preferiblemente las sales de clorhidrato de oxicodona y naloxona.

De las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales de la invención que comprenden una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 2,5 mg a 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 1,25 mg a 10 mg de clorhidrato de naloxona en una razón de 2:1 en peso, pueden preferirse las que proporcionan una Cmáx de oxicodona en el intervalo de 1 ng/ml a 300 ng/ml, preferiblemente en el intervalo de 2 ng/ml a

200 ng/ml, más preferiblemente en el intervalo de 3 ng/ml a 100 ng/ml, incluso más preferiblemente en el intervalo de 4 ng/ml a 75 ng/ml y lo más preferiblemente en el intervalo de 6 ng/ml a 50 ng/ml cuando se administran en un estudio de una única dosis en voluntarios humanos sanos. Tales composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales pueden comprender preferiblemente las sales de clorhidrato de oxicodona y naloxona.

Las realizaciones de la presente invención también se refieren a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como se reivindica en la reivindicación independiente 1 y en las que la composición farmacéutica tras almacenamiento en condiciones de estrés libera los agentes farmacéuticamente activos con sustancialmente la misma velocidad de liberación que anteriormente sometiendo la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

Otras realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como se reivindica en la reivindicación independiente 1 y en la que la composición farmacéutica tras almacenamiento en condiciones de estrés tiene menos del 3,0% de sustancias totales relacionadas con oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y/o relacionadas con naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El almacenamiento en condiciones de estrés en el contexto de la presente invención significa que una composición farmacéutica se somete a temperatura y/o humedad relativa (HR) aumentadas durante periodos prolongados de tiempo. Por ejemplo, condiciones de estrés típicas se refieren a almacenamiento a lo largo de al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, nueve o doce meses a 25ºC y el 60% de HR. Otras condiciones de estrés se refieren a almacenamiento a lo largo de al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco meses a 40ºC y el 75% de HR.

Tales condiciones de almacenamiento con estrés se usan para determinar si una composición farmacéutica tiene una vida útil de almacenamiento suficiente durante almacenamiento de tiempo prolongado en condiciones que son comunes en los hogares de los pacientes sin efectos negativos sobre su seguridad y eficacia. Tales efectos negativos pueden incluir que las velocidades de liberación *in vitro* cambien a lo largo del tiempo de modo que la eficacia de la composición se vea afectada a medida que se liberan diferentes cantidades de compuestos activos tras la administración. De manera similar, pueden resultar también efectos negativos de la degradación de los agentes farmacéuticamente activos que pueden o bien disminuir la cantidad global de agente farmacéuticamente activo funcional o bien conducir a la formación de subproductos tóxicos.

Si se observan cambios en el perfil de liberación *in vitro* o con respecto a la cantidad del/de los agente(s) activo(s) de una composición farmacéutica tras el almacenamiento en condiciones de estrés, esto puede ser indicativo de problemas de estabilidad. Si tales cambios no se observan, esto significa al contrario que la composición farmacéutica es estable en almacenamiento.

El término “sustancialmente la misma velocidad de liberación” se refiere a la situación en la que la velocidad de liberación *in vitro* para una composición farmacéutica que se ha sometido a las condiciones de estrés se compara con una composición de referencia. La composición de referencia es una composición farmacéutica idéntica que, sin embargo, no se ha sometido a condiciones de estrés. Si el perfil de liberación *in vitro* de la composición sometida a condiciones de estrés no se desvía en más de aproximadamente el 20%, preferiblemente en no más de aproximadamente el 15%, más preferiblemente en no más del 10% e incluso más preferiblemente en no más de aproximadamente el 5% del perfil de liberación *in vitro* de la composición de referencia, la velocidad de liberación *in vitro* se considera que es sustancialmente la misma.

El término “sustancias relacionadas con oxicodona y naloxona totales” se refiere a sustancias que surgen de reacciones químicas de estos agentes farmacéuticamente activos. Estas incluyen por ejemplo n-óxido de naloxona y similares.

Con el fin de evaluar la estabilidad, puede someterse una composición farmacéutica a condiciones de estrés tal como se mencionó anteriormente y determinar la cantidad de sustancias relacionadas con oxicodona y/o naloxona. Entonces se determina la cantidad de sustancias relacionadas con oxicodona y/o naloxona para una composición farmacéutica idéntica que no se ha sometido a condiciones de estrés. Esta composición se considera que es una composición de referencia. La detección de “sustancias relacionadas con oxicodona” y “sustancias relacionadas con naloxona” se realiza normalmente mediante análisis de HPLC. La identidad de las sustancias puede determinarse haciendo el mismo análisis con sustancias de referencia conocidas puras.

Una composición farmacéutica se considerará que es estable si tras someterla a condiciones de estrés, no tiene más de aproximadamente el 3%, preferiblemente no más de aproximadamente el 2%, más preferiblemente no más de aproximadamente el 1% e incluso más preferiblemente no más de aproximadamente el 0,5% de sustancias relacionadas con oxicodona y/o naloxona en comparación con la cantidad de hidromorfona o naloxona que está presente dentro de la composición.

Ha de entenderse que las propiedades de composiciones que tienen sustancialmente la misma velocidad de liberación tras almacenamiento en condiciones de estrés y/o que tienen menos del 3% de sustancias relacionadas con oxicodona y naloxona tras almacenamiento en condiciones de estrés se refieren también a realizaciones que se han mencionado anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas según la invención que se proporcionan en forma sólida, por ejemplo en forma de un comprimido pueden producirse mediante un método que comprende, por ejemplo, las siguientes etapas:

a) combinar oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma ambas de un tamaño de partícula adecuado, un diluyente y opcionalmente un disgregante;

b) opcionalmente lubricar dicha combinación;

c) comprimir directamente dicha combinación para obtener un comprimido.

Las composiciones farmacéuticas según la invención que se proporcionan en forma sólida, por ejemplo en forma de un comprimido pueden producirse mediante un método que comprende, por ejemplo, las siguientes etapas:

a) combinar oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma ambas de un tamaño de partícula adecuado, un disgregante y opcionalmente un diluyente;

b) opcionalmente lubricar dicha combinación;

c) comprimir directamente dicha combinación para obtener un comprimido.

Si se considera necesario, el procedimiento anterior puede comprender etapas de examen en diversas ocasiones para garantizar componentes libres de grumos para lograr una combinación uniforme.

Preferiblemente, todos los excipientes, y opcionalmente los principios activos también, están dentro del mismo intervalo de tamaño. Un intervalo de tamaño típico sería de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 300 μm.

Se ha encontrado que los comprimidos que se obtienen mediante un procedimiento de este tipo se disgregan rápidamente y por ejemplo liberan *in vitro* ≥ 90% y preferiblemente ≥ 95% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y ≥ 90% y preferiblemente ≥ 95% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a los 15 min cuando se mide mediante el método de paletas de la Farm. Eur. explicado anteriormente. Tal como puede tomarse del ejemplo 4, los comprimidos producidos según un procedimiento de este tipo son estables en almacenamiento, lo que significa que no cambian sustancialmente su comportamiento de liberación *in vitro* tras almacenamiento prolongado en condiciones de estrés.

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata tal como se describieron anteriormente y tal como se fabricaron anteriormente pueden usarse para valorar pacientes que padecen dolor y en particular dolor de moderado a intenso (crónico). Tales formulaciones pueden usarse también para tratar dolor irruptivo en pacientes que padecen dolor y en particular dolor de moderado a intenso (crónico).

Usando composiciones farmacéuticas de liberación inmediata orales para la valoración de pacientes y tratar dolor irruptivo en pacientes se garantizará un alivio rápido del dolor en los pacientes como consecuencia de las propiedades de liberación inmediata sin que padezcan los efectos secundarios típicos inducidos por opioides tales como estreñimiento y retención urinaria.

La invención se describirá a continuación con respecto a algunos ejemplos específicos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona

Se fabricaron composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprendían 20 mg de clorhidrato de oxicodona/10 mg de clorhidrato de naloxona (IR-OXN 20/10), 10 mg de clorhidrato de oxicodona/5 mg de clorhidrato de naloxona (IR-OXN10/5), 5 mg de clorhidrato de oxicodona/2,5 mg de clorhidrato de naloxona (IR-OXN5/2,5) y 2,5 mg de clorhidrato de oxicodona/1,25 mg de clorhidrato de naloxona (IR-OXN2,5/1,25) tal como se describe a continuación. Su composición se detalla en la tabla 1.

Tabla 1: Composición cuantitativa de comprimidos de IR-OXN

	IR-OXN2,5/1,25	IR-OXN5/2,5	IR-OXN10/5	IR-OXN20/10	Función	Referencia a norma
Constituyente	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido		
Núcleo de comprimido						
Constituyentes activos						
Clorhidrato de oxicodona anhidro[1]	2,50	5,00	10,00	20,00	Principio activo	Farm. Eur.
Equivalente de base de oxicodona	2,25	4,50	9,00	18,00		
Clorhidrato de naloxona dihidratado[2]	1,36	2,73	5,45	10,90	Principio activo	Farm. Eur.
Clorhidrato de naloxona anhidro[2]	1,25	2,50	5,00	10,00		
Equivalente de base de naloxona	1,125	2,25	4,50	9,00		
Otros constituyentes						
StarLac ® Que comprende el 85% de lactosa monohidratada y el 15% de almidón de maíz	121	118	112	99,0	Disgregante/ diluyente	Farm. Eur.
Celulosa microcristalina PH102	20,0	18,9	17,8	15,8	Diluyente	Farm. Eur.
Croscarmelosa sódica	3,00	3,00	3,00	3,00	Disgregante	Farm. Eur.
Estearilfumarato de sodio	2,25	2,25	2,25	2,25	Lubricante	Farm. Eur.
Núcleo total	150	150	150	150		
Recubrimiento de película						
Opadry® IIº 85F34131	4,00	-	-	-	Recubrimiento	Especificación del proveedor
Opadry® IIº 85F36609	-	4,00	-	-	Recubrimiento	Especificación del proveedor
Opadry® IIº 85F21814	-	-	4,00	-	Recubrimiento	Especificación del proveedor
Opadry ® IIº 85F32648	-	-	-	4,00	Recubrimiento	Especificación del proveedor
Agua purificada*	-	-	-	-	Disolvente	Farm. Eur.
Peso de comprimido total	154	154	154	154		

[1]calculado basándose en ensayo [2]calculado basándose en ensayo y contenido en humedad *evaporado durante el procesamiento ◦composición cuantitativa: véanse las tablas 2-5

Tabla 2: Composición cuantitativa del recubrimiento de película para IR-OXN2,5/1,25

Opadry II Pink 85F34131	% (p/p)	Referencia a norma
Poli(alcohol vinílico) hidrolizado en parte	40,0	Farm. Eur.
Dióxido de titanio (El71)	23,88	Farm. Eur.
Macrogol 3350	20,20	Farm. Eur.
Talco	14,80	Farm. Eur.
Carmín (E120)	1,12	Directiva de la CE 95/45CE

Tabla 3: Composición cuantitativa del recubrimiento de película para IR-OXN5/2,5

Opadry II Brown 85F36609	% (p/p)	Referencia a norma
Poli(alcohol vinílico) hidrolizado en parte	40,0	Farm. Eur.
Dióxido de titanio (E171)	15,11	Farm. Eur.
Macrogol 3350	20,20	Farm. Eur.
Talco	14,80	Farm. Eur.
Óxido de hierro amarillo (E172)	7,51	Directiva de la CE 95/45CE
Óxido de hierro negro (E172)	2,35	Directiva de la CE 95/45CE
Óxido de hierro rojo (E172)	0,03	Directiva de la CE 95/45CE

Tabla 4: Composición cuantitativa del recubrimiento de película para IR-OXN10/5

Opadry II Green 85F21814	% (p/p)	Referencia a norma
Poli(alcohol vinílico) hidrolizado en parte	40,0	Farm. Eur.
Dióxido de titanio (E171)	12,57	Farm. Eur.
Macrogol 3350	20,2	Farm. Eur.
Talco	14,8	Farm. Eur.
Óxido de hierro amarillo (E172)	9,00	Directiva de la CE 95/45CE
FD&C azul n.º 2 índigo carmín laca de aluminio (E132)	3,43	Directiva de la CE 95/45CE

Tabla 5: Composición cuantitativa del recubrimiento de película para IR-OXN20/10

Opadry II Yellow 85F32648	% (p/p)	Referencia a norma
Poli(alcohol vinílico) hidrolizado en parte	40,0	Farm. Eur.
Dióxido de titanio (E171)	8,00	Farm. Eur.
Macrogol 3350	20,2	Farm. Eur.
Talco	14,8	Farm. Eur.
Óxido de hierro amarillo (E172)	17,0	Directiva de la CE 95/45CE

Se procesaron los constituyentes de las tablas 1 a 5 tal como se representa en el diagrama de flujo de la figura 1.

En detalle, se tamizaron celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y los principios activos a través de un tamiz de 500 μm para eliminar cualquier aglomerado, se añadieron a la mezcladora con el StarLac® y combinaron hasta que se logró una combinación uniforme. No se requirió tamizado del StarLac® ya que es de flujo libre. Se tamizó el lubricante, estearilfumarato de sodio, a través de un tamiz de 500 μm, se añadió a la combinación y se combinó adicionalmente. Entonces se comprimió la combinación para dar comprimidos mediante compresión directa. Para

garantizar una uniformidad de combinación aceptable, se utilizó una calidad molida de clorhidrato de naloxona para obtener un intervalo de tamaño de partícula comparable a clorhidrato de oxicodona y los otros excipientes.

Se aplicó un recubrimiento de película coloreado, cosmético para proporcionar una diferenciación entre las diferentes concentraciones del producto. Se optimizaron las condiciones para el recubrimiento de película para producir de manera constante comprimidos recubiertos de la calidad estética apropiada.

Entonces se sometieron a prueba los comprimidos de IR-OXN 20/10, IR-OXN10/5, IR-OXN5/2,5 e IR-OXN2,5/1,25 mediante la prueba de paletas de la Farm. Eur.

En todos los casos, a los 15 min se liberó más del 95% de clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona.

Ejemplo 2: Estudio de dosis individual para comparar la proporcionalidad de la dosis de comprimidos de IR-OXN 20/10, IR-OXN10/5, IR-OXN5/2,5 e IR-OXN2,5/1,25 en sujetos sanos

1. Objetivo:

El objetivo era evaluar la proporcionalidad de la dosis de oxicodona y naloxona (o 3-glucurónido de naloxona sustituto) a partir de los comprimidos de IR OXN a concentraciones de 2,5/1,25 mg, 5/2,5 mg, 10/5 mg y 20/10 mg.

2. Población de prueba:

Se planeó aleatorizar un total de 21 sujetos adultos sanos masculinos y femeninos para que recibieran el medicamento en estudio con el objetivo de que 18 sujetos completaran el estudio y proporcionaran datos farmacocinéticos válidos. Se incluyeron y aleatorizaron realmente un total de 21 sujetos y 20 sujetos completaron el estudio.

Criterios de inclusión

Los sujetos que iban a incluirse en el estudio fueron los que cumplieron todos los siguientes criterios:

1. Sujetos masculinos o femeninos con edades de 18 a 55 incluidos.

2. Los sujetos femeninos que eran sexualmente activos o se hicieron sexualmente activos durante el estudio tenían que estar dispuestos a usar métodos anticonceptivos altamente eficaces a lo largo de todo el estudio. Un método altamente eficaz de control de natalidad se definió como uno que da como resultado una baja tasa de fallo (es decir, menos del 1% al año) cuando se usa de manera constante y correcta tal como esterilización, implantes, inyectables, anticonceptivos orales combinados, algunos dispositivos intrauterinos o pareja que se ha sometido a vasectomía.

3. Los sujetos femeninos de menos de un año posmenopáusicas tenían que tener una prueba de embarazo sérica negativa y no estar en lactancia.

4. Sujetos femeninos que habían sido posmenopáusicas durante > 1 año y tenían hormona folículoestimulante (FSH) en suero elevada o se trataron con terapia de sustitución de hormonas (HRT).

5. Los sujetos masculinos tenían que estar dispuestos a usar métodos anticonceptivos con sus parejas a lo largo de todo el estudio y durante 30 días tras la finalización del estudio y estar de acuerdo en informar al investigador si su pareja quedaba embarazada durante este tiempo.

6. Peso corporal que oscila entre 55 y 100 kg y un índice de masa corporal (IMC) ≥ 18 y ≤ 29.

7. Sanos y libres de hallazgos anómalos significativos tal como se determina por los antecedentes médicos, examen físico, signos vitales, pruebas de laboratorio y electrocardiograma (ECG).

8. Estar dispuesto a comer todo el alimento suministrado a lo largo de todo el estudio.

9. El médico de atención primaria del sujeto había confirmado en el plazo de los 12 meses previos que no había nada en los antecedentes médicos del sujeto que habría impedido su inclusión en un estudio clínico.

Criterios de exclusión

Los sujetos que iban a excluirse del estudio fueron los que cumplieron cualquiera de los siguientes criterios:

1. Cualquier antecedente de consumo de drogas o alcohol.

2. Cualquier antecedente de estados que podrían haber interferido con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de fármacos.

3. Uso de opioides o medicamentos que contienen opioides en los 30 días previos.

4. Cualquier historia de náuseas o vómitos frecuentes independientemente de su etiología.

5. Cualquier antecedente de convulsiones o traumatismo craneal sintomático.

6. Participación en un estudio de fármaco clínico durante los 90 días precedentes a la dosis inicial de este estudio.

7. Cualquier enfermedad significativa durante las 4 semanas que preceden a la entrada en este estudio.

8. Uso de cualquier medicamento incluyendo vitaminas, suplementos de herboristería y/o minerales durante los 7 días que preceden a la dosis inicial o durante el transcurso de este estudio (con la excepción del uso continuado de HRT y anticonceptivos).

9. Rechazo a abstenerse de alimento durante las 8 horas precedentes y las 4 horas tras la administración del fármaco en estudio y a abstenerse de bebidas que contienen cafeína o xantina totalmente durante cada confinamiento.

10. Ingesta de alcohol semanal que excede el equivalente de 14 unidades/semana para mujeres y 21 unidades/semana para hombres.

11. Consumo de bebidas alcohólicas en el plazo de 48 horas antes de la administración del fármaco en estudio, y rechazo a abstenerse del alcohol durante al menos 48 horas tras la administración el fármaco en estudio.

12. Antecedentes de tabaquismo en el plazo de 45 días de la administración del fármaco en estudio y rechazo a abstenerse de fumar durante el estudio.

13. Donación de sangre o productos sanguíneos en el plazo de 30 días antes de la administración del fármaco en estudio o cualquier momento durante el estudio, excepto según requiera el protocolo.

14. Resultados positivos de examen de drogas en orina, prueba de alcohol, pruebas de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), anticuerpo frente a hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

15. Sensibilidad conocida a oxicodona, naloxona, naltrexona o compuestos relacionados.

16. Rechazo a permitir que se informe a su médico de atención primaria.

Los datos demográficos de la población de sujetos se muestran en la tabla 6.

La población de estudio comprendía 14 sujetos masculinos y siete femeninos con una edad media de 31 años (intervalo: de 21 a 53 años). Veinte sujetos eran de raza blanca y un sujeto era de raza negra.

Tabla 6 - Resumen de demografía y características iniciales: Población de seguridad

Parámetros demográficos	Parámetros estadísticos	Mujeres (N=7)	Hombres (N=14)	Total (N=21)
Edad (años)	n	7	14	21
	Media (DE)	29,7 (11,13)	31,7 (9,67)	31,0 (9,95)
	Mediana	25	26,5	26
	Mín, Máx	22, 53	21, 50	21, 53
Raza, n (%)	Asiática	0	0	0
	Negra	0	1 (7,1%)	1 (4,8%)
	Blanca	7 (100%)	13 (92,9%)	20 (95,2%)
	Otra	0	0	0
Género, n (%)	Femenino			7 (33,3%)

	Masculino			14 (66,7%)
Peso (kg)	n	7	14	21
	Media (DE)	65,29 (8,480)	83,29 (10,455)	77,29 (12,972)
	Mediana	61	83,5	76
	Mín, Máx	57, 76	67, 98,5	57, 98,5
Altura (cm)	n	7	14	21
	Media (DE)	166,1 (6,15)	178,5 (6,72)	174,4 (8,74)
	Mediana	166	179,5	175
	Mín, Máx	155, 175	164, 190	155, 190
IMC (kg/m^2)	n	7	14	21
	Media (DE)	23,67 (2,999)	26,08 (2,367)	25,28 (2,773)
	Mediana	22,9	26,7	25,4
	Mín, Máx	19,7, 27,6	22,1, 29,4	19,7, 29,4

3. Diseño del estudio:

El estudio era un estudio cruzado de etiqueta abierta, de una única dosis, de 4 tratamientos, de 4 periodos, aleatorizado en sujetos sanos masculinos y femeninos realizado en un único centro de estudio. Cada sujeto recibió dosis individuales de comprimido de IR OXN a las concentraciones de 2,5/1,25 mg, 5/2,5 mg, 10/5 mg y 20/10 mg. Los sujetos recibieron cada uno de los cuatro tratamientos según un programa de asignación al azar (RAS), con al menos un periodo de lavado de 7 días entre cada dosificación.

Los sujetos asistieron a una visita de examen en el plazo de 21 días del primer día de dosificación del periodo de estudio 1. Entonces se ingresaron los sujetos elegibles en la unidad de estudio el día antes de la dosificación en cada periodo de estudio. Se les administró a los sujetos el fármaco en estudio apropiado en un estado en ayunas la siguiente mañana.

Se tomaron muestras de sangre farmacocinéticas durante 36 horas tras la administración del fármaco en estudio en cada periodo de estudio, y se les dio el alta a los sujetos tras la muestra de sangre de 36 horas.

Durante cada periodo de estudio, se monitorizaron los signos vitales (pulso, tensión arterial y tasa de respiración) antes de la dosis y luego a las 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 y 36 horas tras la dosificación. Se monitorizó la temperatura oral antes de la dosis, y a las 24 y 36 horas tras la dosificación. Se registraron los acontecimientos adversos a lo largo de todo el estudio. Los sujetos asistieron a una visita tras el estudio de 7 a 10 días tras su última dosis de medicamento en estudio en el caso de finalización/interrupción del estudio.

El diseño del estudio se expone en la figura 2. Las abreviaturas en la figura 2 son las siguientes:

R = aleatorización

P1, P2, P3, P4 = los periodos 1-4 consistían cada uno en una única dosis de fármaco en estudio según un RAS seguido por toma de muestras de sangre y evaluaciones de seguridad hasta 36 horas tras la dosis. Había un lavado de 7 días mínimo entre las dosis de fármaco en estudio en cada periodo de estudio.

PS med = Estudio médico posterior 7-10 días tras la última dosis del fármaco en estudio en el caso de finalización/interrupción del estudio.

VI a V6 = visitas

4. Recogida de muestras farmacocinéticas:

Comenzando los días 1, 8, 15 y 22, se obtuvieron recogidas de sangre en serie (6 ml cada una) a los siguientes tiempos:

antes de la dosis, y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32 y 36 horas tras la dosis (22 muestras de sangre por periodo de dosificación).

La ventana de tiempo aceptable a partir de los tiempos de toma de muestras de sangre nominales era de ± 5 minutos.

Se tomaron aproximadamente 528 ml de sangre (22 muestras de 6 ml en cuatro ocasiones) de cada sujeto para las mediciones farmacocinéticas.

5. Tratamientos administrados:

El tratamiento se administró por vía oral, en un estado en ayunas, tal como sigue:

A: Un comprimido de IR OXN de 2,5/1,25 mg

B: Un comprimido de IR OXN de 5/2,5 mg

C: Un comprimido de IR OXN de 10/5 mg

D: Un comprimido de IR OXN de 20/10 mg

Se administró naltrexona HCl por vía oral con todos los tratamientos (A a D) para reducir los acontecimientos adversos relacionados con opioides. Comprimido de naltrexona HCl de 50 mg (comprimidos Nalorex®, Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd). Se administró un comprimido de naltrexona a las -13 h, -1 h y +11 h en relación con la dosificación del fármaco en estudio, en cada periodo de estudio.

6. Parámetros farmacocinéticos:

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

- Área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo medida desde el momento de la dosificación hasta la última concentración medible (AUCt)
- Área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo medida desde el momento de la dosificación y extrapolada hasta el infinito (AUCinf)
- Concentración en plasma observada máxima (Cmáx)
- Tiempo de concentración en plasma observada máxima (tmáx)
- Constante de velocidad de fase terminal (LambdaZ)
- Semivida de fase terminal (t1/2Z)

Se notificaron los valores de AUC para oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona y 3-glucurónido de naloxona en ng.h/ml, y los valores de Cmáx en ng/ml. Para naloxona, 6β-naloxol y 3-glucurónido de 6β-naloxol, se notificaron los valores de AUC en pg.h/ml y los valores de Cmáx en pg/ml.

Se calcularon los valores de AUCt usando el método trapezoidal lineal. Cuando era posible, se estimó LambdaZ usando los puntos que se determinó que estaban en la fase lineal-logarítmica terminal. Se determinó t1/2Z a partir de la razón de ln 2 con respecto a LambdaZ. 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 ($C_{última}$) con respecto a LambdaZ. Entonces se añadió esto al AUCt para producir AUCINF.

Se realizaron todos los cálculos farmacocinéticos con WinNonlin Enterprise Edition, versión 4.1.

Particularmente con las dosis inferiores, las concentraciones en plasma de naloxona eran extremadamente bajas y no fue posible una caracterización farmacocinética completa. En las secciones de resultados y discusión a continuación, se hace mayor énfasis en su metabolito primario, 3-glucurónido de naloxona.

El objetivo primario del estudio era determinar la proporcionalidad de la dosis de oxicodona y naloxona (o 3-glucurónido de naloxona sustituto) del comprimido de IR OXN a las concentraciones de 2,1/1,25 mg, 5/2,5 mg, 10/5 mg y 20/10 mg.

Se calcularon las biodisponibilidades sistémicas relativas ajustadas a la dosis a partir de las razones de AUCt y,

cuando era posible, los valores de AUCINF. Las comparaciones de interés para oxicodona, naloxona y sus metabolitos fueron:

- comprimido de OXN IR 5/2,5 mg frente a comprimido de OXN IR 2,5/1,25 mg
- comprimido de OXN IR 10/5 mg frente a comprimido de OXN IR 2,5/1,25 mg
- comprimido de OXN IR 20/10 mg frente a comprimido de OXN IR 2,5/1,25 mg

Se obtuvieron la concentración en plasma observada máxima (Cmáx) y los tiempos en que se producía la Cmáx (tmáx) directamente a partir de los datos de concentración en plasma-tiempo notificados. Se calcularon las razones de Cmáx ajustadas a la dosis realizando las comparaciones explicadas anteriormente.

7. Resultados:

Los resultados para los parámetros farmacocinéticos de oxicodona, naloxona y 3-glucurónido de naloxona se muestran en las figuras 3 a 5 respectivamente para los 21 sujetos analizados.

Oxicodona

Los parámetros estadísticos de resuman para oxicodona se muestran en la tabla 7.

Tabla 7 - Parámetros estadísticos de resumen para parámetros farmacocinéticos de oxicodona

Parámetros PK	Parámetros estadísticos	Tratamiento en estudio			
		OXN IR 2,5/1,25 mg	OXN IR 5/2,5 mg	OXN IR 10/5 mg	OXN IR 20/10 mg
AUCt (ng.h/ml)	n	21	20	20	20
	Media geométrica	28,7	57,2	120,0	236,2
	DE geométrica	1,06	1,06	1,06	1,05
	LS exponencial	28,7	57,3	118,8	234,4
	Media				
AUCINF (ng.h/ml)	n	21	20	18	20
	Media geométrica	29,8	58,3	122,7	237,2
	DE geométrica	1,06	1,06	1,06	1,05
	LS exponencial	29,8	58,4	119,8	235,3
	Media				
Cmáx (ng/ml)	n	21	20	20	20
	Media geométrica	6,19	11,83	23,28	49,30
	DE geométrica	1,051	1,058	1,076	1,081
	LS exponencial	6,18	11,81	23,63	49,80
	Media				
tmáx (h)	n	21	20	20	20
	Mediana	1	1	0,75	1
	Intervalo	0,5,3	0,5,2	0,25,4	0,5,3
tl/2Z (h)	n	21	20	18	20
	Media	4,00	3,96	3,99	4,04
	DE	0,212	0,167	0,165	0,137
	Media de LS	4,00	3,95	3,98	4,01

LambdaZ (h^{-1})	n	21	20	18	20
	Media	0,184	0,181	0,180	0,175
	DE	0,0102	0,0076	0,0087	0,0059
Media de LS		0,184	0,181	0,181	0,177

Se registraron valores similares para todas las concentraciones de comprimido de IR OXN para los parámetros tmáx y t1/2Z.

Cada una de las concentraciones de comprimido de IR OXN proporcionó una biodisponibilidad ajustada a la dosis equivalente de oxicodona con respecto a comprimido de IR OXN 2,5/1,25 mg en cuanto a AUCt, AUCINF y Cmáx, encontrándose los intervalos de confianza del 90% para cada una de las razones de comparación dentro de los límites del 80-125% de aceptabilidad para bioequivalencia. Los resultados del análisis estadístico de parámetros farmacocinéticos de oxicodona se presentan en la tabla 8.

Tabla 8 - Análisis estadístico de proporcionalidad de la dosis de tratamientos para parámetros farmacocinéticos de oxicodona

Comparaciones de tratamientos	AUCt		AUCINF		Cmáx	
	Prueba/ref.[a]	IC del 90%[b]	Prueba/ref.[a]	IC del 90%[b]	Prueba/ref.[a]	IC del 90%[b]
OXN IR 5/2,5 frente a OXN IR 2,5/1,25	100,0	95,0, 105,2	98,2	93,4, 103,2	95,5	87,6, 104,0
OXN IR 10/5 frente a OXN IR 2,5/1,25	103,6	98,4, 109,0	100,6	95,5, 106,0	95,5	87,7, 104,1
OXN IR 20/10 frente a OXN IR 2,5/1,25	102,2	97,1, 107,6	98,8	94,0, 103,9	100,7	92,4, 109,7

IC = intervalo de confianza
[a] Estimación a partir de modelo lineal de efectos mixtos. Estimaciones de parámetros log naturales calculadas transformando las estimaciones a escala log de nuevo a la escala lineal, es decir estimaciones de razones.
[b] Intervalos de confianza del 90% obtenidos transformando los intervalos de confianza en la escala log a la escala de razón.
Las razones están ajustadas a la dosis

3-Glucurónido de naloxona

Se analizaron los parámetros farmacocinéticos de 3-glucurónido de naloxona como sustituto para naloxona.

Los parámetros estadísticos de resumen para 3-glucurónido de naloxona se muestran en la tabla 9.

Tabla 9 - Parámetros estadísticos de resumen para parámetros farmacocinéticos de 3-glucurónido de naloxona

Parámetros PK	Parámetros estadísticos	Tratamiento en estudio			
		OXN IR 2,5/1,25 mg	OXN IR 5/2,5 mg	OXN IR 10/5 mg	OXN IR 20/10 mg
AUCt (ng.h/ml)	n	21	20	20	20
	Media geométrica	38,6	79,4	162,5	321,9
	DE geométrica	1,06	1,05	1,05	1,06
	LS exponencial	38,6	79,8	160,6	319,6
	Media				
AUCINF (ng.h/ml)	n	12	11	10	10
	Media geométrica	40,5	90,7	169,7	336,4
	DE geométrica	1,07	1,06	1,07	1,11

	LS exponencial	40,7	86,3	167,8	322,6
	Media				
Cmáx (ng/ml)	n	21	20	20	20
	Media geométrica	21,10	46,27	89,11	177,24
	DE geométrica	1,096	1,082	1,086	1,100
	LS exponencial	21,12	46,51	87,46	175,98
	Media				
tmáx (h)	n	21	20	20	20
	Mediana	0,5	0,5	0,5	0,5
	Intervalo	0,25,0,75	0,25, 1	0,25,2,5	0,25, 3
tl/2Z (h)	n	12	11	10	10
	Media	10,04	8,88	11,51	15,68
	DE	1,246	1,586	2,215	3,695
	Media de LS	9,80	8,58	12,09	15,72
LambdaZ (h^{-1})	n	12	11	10	10
	Media	0,080	0,096	0,082	0,072
	DE	0,0091	0,0109	0,0156	0,0152
	Media de LS	0,083	0,096	0,076	0,070

Se registraron valores similares para todas las concentraciones de comprimidos de IR OXN para tmáx. Los valores de t1/2Z medios oscilaron entre 8,88 horas para la concentración de comprimido de 5/2,5 mg de IR OXN y 15,68 horas para la concentración de comprimido de 20/10 mg de IR OXN.

Cada una de las concentraciones de comprimido de IR OXN proporcionó una biodisponibilidad ajustada a la dosis equivalente de 3-glucurónido de naloxona con respecto a comprimido de IR OXN 2,5/1,25 mg en cuanto a AUCt, AUCINF y Cmáx, encontrándose los intervalos de confianza del 90% para cada una de las razones de comparación dentro de los límites del 80-125% de aceptabilidad para bioequivalencia, excepto para el intervalo de confianza del 90% superior para la razón de Cmáx para IR OXN 5/2,5 mg frente a IR OXN 2,5/1,25 mg, que era del 131,9%. Los resultados del análisis estadístico de parámetros farmacocinéticos de 3-glucurónido de naloxona se presentan en la tabla 10.

Tabla 10 - Análisis estadístico de proporcionalidad de la dosis de tratamientos para parámetros farmacocinéticos de 3-glucurónido de naloxona

Comparaciones de tratamientos	AUCt		AUCINF		Cmáx	
	Prueba/ref.[a]	IC del 90%[b]	Prueba/ref.[a]	IC del 90%[b]	Prueba/ref.[a]	IC del 90%[b]
OXN IR 5/2,5 frente a OXN IR 2,5/1,25	103,4	94,7, 112,8	106,2	91,6, 123,0	110,1	92,0, 131,9
OXNIR10/5 frente a OXN IR 2,5/1,25	104,0	95,3, 113,5	103,2	88,2, 120,8	103,5	86,5, 124,0
OXN IR 20/10 frente a OXN IR 2,5/1,25	103,4	94,8, 112,9	99,2	85,8, 114,7	104,2	87,0, 124,8

CI = intervalo de confianza
[a] Estimación a partir de modelo lineal de efectos mixtos. Estimaciones de parámetros log naturales calculadas transformando las estimaciones a escala log de nuevo a la escala lineal, es decir estimaciones de razones.
[b] Intervalos de confianza del 90% obtenidos transformando los intervalos de confianza en la escala log a la escala de razón.
Las razones están ajustadas a la dosis

8. Conclusiones:

Se logró la bioequivalencia ajustada a la dosis para cada una de las concentraciones de comprimido de OXN IR en relación con el comprimido de IR OXN 2,5/1,25 mg para los analitos principales de oxicodona y 3-glucurónido de naloxona. Se ha confirmado la proporcionalidad de la dosis para las concentraciones de comprimido de IR OXN que oscilan entre 2,5/1,25 mg y 20/10 mg. Las concentraciones en plasma de naloxona eran extremadamente bajas, particularmente con las dosis inferiores, confirmando los resultados de estudios previos y apoyando el análisis del sustituto 3-glucurónido de naloxona.

Ejemplo 3: Estudio de una única dosis para comparar la biodisponibilidad de comprimidos de IR-OXN 20/10 con comprimido de liberación prolongada de oxicodona/naloxona 20/10 mg (Targin®) en sujetos sanos

1. Objetivo:

Los objetivos de este estudio eran evaluar la farmacocinética, biodisponibilidad y seguridad de comprimido de OXN IR 20/10 mg, comprimido de OXN PR 20/10 mg y cápsula de oxicodona IR 20 mg cuando se administran en un estado en ayunas, a sujetos sanos.

2. Población de prueba:

Se planeó aleatorizar un total de 21 sujetos adultos sanos masculinos y femeninos para que recibieran el medicamento en estudio con el objetivo de que 18 sujetos completaran el estudio y proporcionaran datos farmacocinéticos válidos. Se incluyeron y aleatorizaron realmente un total de 22 sujetos y 21 sujetos completaron el estudio. Un sujeto abandonó antes la administración del medicamento en estudio (es decir, OXN u oxicodona).

Criterios de inclusión

Los sujetos que iban a incluirse en el estudio fueron los que cumplieron todos los siguientes criterios:

1. Sujetos masculinos o femeninos con edades de 18 a 55 incluidos.

2. Los sujetos femeninos que eran sexualmente activos o se hicieron sexualmente activos durante el estudio tenían que estar dispuestos a usar métodos anticonceptivos altamente eficaces a lo largo de todo el estudio. Un método altamente eficaz de control de natalidad se definió como uno que da como resultado una baja tasa de fallo (es decir, menos del 1% al año) cuando se usa de manera constante y correcta tal como esterilización, implantes, inyectables, anticonceptivos orales combinados, algunos dispositivos intrauterinos o pareja que se ha sometido a vasectomía.

3. Los sujetos femeninos de menos de un año posmenopáusicas tenían que tener una prueba de embarazo sérica negativa y no estar en lactancia.

4. Sujetos femeninos que habían sido posmenopáusicas durante > 1 año y tenían hormona folículoestimulante (FSH) en suero elevada o se trataron con terapia de sustitución de hormonas (HRT).

5. Peso corporal que oscila entre 55 y 100 kg y un índice de masa corporal (IMC) ≥ 18 y ≤ 29.

6. Sanos y libres de hallazgos anómalos significativos tal como se determina por los antecedentes médicos, examen físico, signos vitales, pruebas de laboratorio y electrocardiograma (ECG).

7. Estar dispuesto a comer todo el alimento suministrado a lo largo de todo el estudio.

8. El médico de atención primaria del sujeto había confirmado en el plazo de los 12 meses previos que el sujeto era adecuado para tomar parte en estudios clínicos.

Criterios de exclusión

Los sujetos que iban a excluirse del estudio fueron los que cumplieron cualquiera de los siguientes criterios:

1. Cualquier antecedente de consumo de drogas o alcohol.

2. Cualquier antecedente de estados que podrían haber interferido con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de fármacos.

3. Uso de opioides o medicamentos que contienen opioides en los 30 días previos.

4. Cualquier historia de náuseas o vómitos frecuentes independientemente de su etiología.

5. Cualquier antecedente de convulsiones o traumatismo craneal sintomático.

6. Participación en un estudio de fármaco clínico durante los 90 días precedentes a la dosis inicial de este estudio.

7. Cualquier enfermedad significativa durante las 4 semanas que preceden a la entrada en este estudio.

8. Uso de cualquier medicamento incluyendo vitaminas, suplementos de herboristería y/o minerales durante los 7 días que preceden a la dosis inicial o durante el transcurso de este estudio (con la excepción del uso continuado de HRT y anticonceptivos).

9. Rechazo a abstenerse de alimento durante las 8 horas precedentes y las 4 horas tras la administración del fármaco en estudio y a abstenerse de bebidas que contienen cafeína o xantina totalmente durante cada confinamiento.

10. Ingesta de alcohol semanal que excede el equivalente de 14 unidades/semana para mujeres y 21 unidades/semana para hombres.

11. Consumo de bebidas alcohólicas en el plazo de 48 horas antes de la administración del fármaco en estudio, y rechazo a abstenerse del alcohol durante al menos 48 horas tras la administración el fármaco en estudio.

12. Antecedentes de tabaquismo en el plazo de 45 días de la administración del fármaco en estudio y rechazo a abstenerse de fumar durante el estudio.

13. Donación de sangre o productos sanguíneos en el plazo de 30 días antes de la administración del fármaco en estudio o cualquier momento durante el estudio, excepto según requiera el protocolo.

14. Resultados positivos de examen de drogas en orina, prueba de alcohol, pruebas de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), anticuerpo frente a hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

15. Sensibilidad conocida a oxicodona, naloxona, naltrexona o compuestos relacionados.

16. Rechazo a permitir que se informe a su médico de atención primaria.

Los datos demográficos de la población de sujetos se muestran en la tabla 11. La población de estudio comprendía 11 sujetos masculinos y 10 femeninos con una edad media de 33 años (intervalo: de 20 a 52 años). Todos los sujetos eran de raza blanca.

Tabla 11 - Resumen de demografía y características iniciales

Parámetros demográficos	Parámetros estadísticos	Mujeres (N=10)	Hombres (N=11)	Total (N=21)
Edad (años)	n	10	11	21
	Media (DE)	32,3 (8,67)	34,5 (10,48)	33,4 (9,48)
	Mediana	29	36	35
	Mín, Máx	22, 44	20, 52	20, 52
Raza, n (%)	Asiática	0	0	0
	Negra	0	0	0
	Blanca	10 (100%)	11 (100%)	21 (100%)
	Otra	0	0	0
Género, n (%)	Femenino			10 (47,6%)
	Masculino			11 (52,4%)
Peso (kg)	n	10	11	21
	Media (DE)	65,23 (6,691)	78,42 (12,195)	72,14 (11,835)
	Mediana	63,25	78,3	71,7
	Mín, Máx	56,9,75	58,97,3	56,9,97,3

Altura (cm)	n	10	11	21
	Media (DE)	165,1 (4,82)	180,1 (6,07)	173,0 (9,37)
	Mediana	165	181	173
	Mín, Máx	156, 173	168,191	156,191
IMC (kg/m^2)	n	10	11	21
	Media (DE)	23,94 (2,289)	24,07 (2,771)	24,01 (2,490)
	Mediana	23,5	24,2	23,9
	Mín, Máx	21,4, 28,7	18,5, 28	18,5, 28,7

3. Diseño del estudio:

El estudio era un estudio cruzado de etiqueta abierta, de una única dosis, de 3 tratamientos, de 3 periodos, aleatorizado. Cada sujeto recibió dosis orales individuales de comprimido de IR OXN 20/10 mg, cápsula de oxicodona IR 20 mg y comprimido de OXN PR 20/10 mg (Targin®). Los sujetos recibieron cada uno de los tres tratamientos según un programa de asignación al azar (RAS), con al menos un periodo de lavado de 7 días entre cada dosificación.

Los sujetos asistieron a una visita de examen en el plazo de 21 días del primer día de dosificación del periodo de estudio 1. Entonces se ingresaron los sujetos elegibles en la unidad de estudio el día antes de la dosificación en cada periodo de estudio. Se les administró a los sujetos el fármaco en estudio apropiado en un estado en ayunas la siguiente mañana.

Se tomaron muestras de sangre farmacocinéticas durante 36 horas tras la administración del fármaco en estudio en cada periodo de estudio, y se les dio el alta a los sujetos tras la muestra de sangre de 36 horas.

Durante cada periodo de estudio, se monitorizaron los signos vitales (pulso, tensión arterial y tasa de respiración) antes de la dosis y luego a las 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 y 36 horas tras la dosificación. Se monitorizó la temperatura oral antes de la dosis, y a las 24 y 36 horas tras la dosificación. Se registraron los acontecimientos adversos a lo largo de todo el estudio.

Los sujetos asistieron a una visita tras el estudio de 4 a 7 días tras su última dosis de medicamento en estudio en el caso de finalización/interrupción del estudio.

El diseño del estudio se expone en la figura 6. Las abreviaturas en la figura 6 son las siguientes:

R = aleatorización

P1, P2, P3 = los periodos 1 a 3 consistían cada uno en una única dosis de fármaco en estudio seguido por toma de muestras de sangre y evaluaciones de seguridad hasta 36 horas. Había un lavado de 7 días entre las dosis de fármaco en estudio en cada periodo de estudio. También se administró naltrexona a las -13 h, -1 h y +11 h en relación con la dosificación del fármaco en estudio en cada periodo de estudio.

PS med = Estudio médico posterior de 4 a 10 días tras la última dosis del fármaco en estudio en el caso de finalización o interrupción del estudio. Los sujetos que recibieron naltrexona sólo antes de la interrupción del estudio experimentaron estudio médico posterior antes del alta de la unidad.

VI a V5 = visitas

4. Recogida de muestras farmacocinéticas:

Comenzando los días 1, 8 y 15, se obtuvieron recogidas de sangre en serie (6 ml cada una) en los siguientes tiempos:

Tratamientos A y B:

Antes de la dosis, y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32 y 36 horas tras la dosis (22 muestras de sangre por periodo de dosificación).

Tratamiento C:

Antes de la dosis y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32 y 36 horas tras la dosis (19 muestras de sangre por periodo de dosificación).

Si un sujeto experimentó vómitos en el plazo de 12 horas tras la dosificación con comprimido de OXN PR 20/10 o en el plazo de 6 horas tras la dosificación con comprimido de OXN IR 20/10 o cápsula de oxicodona IR 20 mg, no se realizó una toma de muestras de sangre farmacocinéticas adicional para ese sujeto durante el resto del periodo de estudio.

La ventana de tiempo aceptable a partir de los tiempos de toma de muestras de sangre nominales era de ± 5 minutos.

Se tomaron aproximadamente 378 ml de sangre (22 muestras de 6 ml en dos ocasiones y 19 muestras de 6 ml en una ocasión) de cada sujeto para las mediciones farmacocinéticas.

5. Tratamientos administrados:

Los tratamientos administrados en este estudio se presentan a continuación:

Tratamientos de prueba:

Comprimido de IR OXN 20/10 mg. El tratamiento se administró por vía oral, en un estado en ayunas, tal como sigue:

Tratamiento A: Un comprimido de OXN IR 20/10 mg

Tratamientos de referencia:

Cápsula de IR oxicodona 20 mg (OxyNorm®, Napp Pharmaceuticals Ltd, RU). El tratamiento se administró por vía oral, en un estado en ayunas, tal como sigue:

Tratamiento B: Una cápsula de oxicodona IR 20 mg

Comprimido de OXN PR 20/10 mg (Targin®) fabricado por Bard Pharmaceuticals Ltd, RU. El tratamiento se administró por vía oral, en un estado en ayunas, tal como sigue:

Tratamiento C: Un comprimido de OXN PR 20/10 mg

La dosificación del fármaco en estudio se produjo bajo la cobertura de naltrexona para reducir el riesgo de acontecimientos adversos relacionados con opioides en cada periodo de estudio. Se administraron comprimidos de clorhidrato de naltrexona 50 mg (comprimidos Nalorex®, Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd), por vía oral tal como sigue:

Un comprimido de naltrexona 50 mg, tragado completamente con 100 ml de agua, a -13 h (días -1, 7 y 14), y a -1 h y 11 h (días 1, 8 y 15) en relación con la dosificación de fármaco en estudio (3 dosis en total).

6. Parámetros farmacocinéticos:

Se enumeraron datos de concentración en plasma y parámetros farmacocinéticos para los sujetos en la población incluida.

Los datos de concentración en plasma para cada analito se resumieron de manera descriptiva mediante el punto de tiempo y el tratamiento para sujetos en la población incluida. También se representaron gráficamente concentraciones en plasma individuales y medias para cada analito a lo largo del tiempo para cada tratamiento.

Se resumieron los parámetros farmacocinéticos (AUCt, AUCINF, Cmáx, tmáx, LambdaZ y t1/2Z) para cada analito de manera descriptiva mediante el tratamiento para todos los sujetos en la población de análisis completa para parámetros farmacocinéticos. Para tener un parámetro farmacocinético válido, un sujeto no debe haber experimentado vómitos en el plazo de 12 horas tras la dosificación con comprimido de OXN PR 20/10 o en el plazo de 6 horas tras la dosificación con comprimido de OXN IR 20/10 o cápsula de oxicodona IR 20 mg.

Se analizaron los datos transformados de manera logarítmica para los analitos oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6β-naloxol, 3-glucurónido de naloxona y 3-glucurónido de 6β-naloxol y los parámetros farmacocinéticos AUCt, AUCINF y Cmáx usando un modelo lineal de efecto mixto 18, con términos fijados para el tratamiento y el periodo y un efecto al azar para el sujeto.

Se calcularon las razones/diferencias de tratamiento y sus intervalos de confianza del 90% asociados a partir de las

medias de mínimos cuadrados.

Los tratamientos que iban a compararse eran los siguientes:

- IR OXN 20/10 frente a oxicodona IR 20 mg
- IR OXN 20/10 frente a OXN PR 20/10

Se calcularon las razones de metabolito:fármaco original para cada tratamiento usando los valores de AUCt y, cuando era posible, AUCINF.

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

7. Resultados:

Los resultados para los parámetros farmacocinéticos de oxicodona, naloxona y 3-glucurónido de naloxona se muestran en las figuras 7 a 9 respectivamente para los sujetos analizados.

Oxicodona

Los parámetros estadísticos de resumen para oxicodona se muestran en la tabla 12.

Tabla 12 - Parámetros estadísticos de resumen para parámetros farmacocinéticos de oxicodona

Parámetros PK	Parámetros estadísticos	OXN IR 20/10	Oxicodona IR 20 mg	OXN PR 20/10
AUCt (ng.h/ml)	n	21	20	18
	Media geométrica	269,7	267,2	269,8
	DE geométrica	1,06	1,06	1,05
	LS exponencial Media	268,8	270,9	277,3
AUCINF (ng.h/ml)	n	21	20	17
	Media geométrica	270,9	268,4	275,5
	DE geométrica	1,06	1,06	1,05
	LS exponencial Media	270,0	272,1	280,3
Cmáx (ng/ml)	n	21	20	18
	Media geométrica	56,02	55,16	25,25
	DE geométrica	1,074	1,071	1,037
	LS exponencial Media	55,78	55,75	25,43
tmáx (h)	n	21	20	18
	Mediana	0,75	1	2,5
	Intervalo	0,5,1,5	0,5,3	1,4
tl/2Z (h)	n	21	20	17
	Media	4,20	4,15	4,30
	DE	0,133	0,127	0,194
	Media de LS	4,19	4,13	4,35
LambdaZ (h^{-1})	n	21	20	17

Media	0,168	0,169	0,166
DE	0,0051	0,0045	0,0072
Media de LS	0,168	0,170	0,164

En comparación con el comprimido de OXN PR 20/10, IR OXN IR 20/10 tenía una disponibilidad oral media de oxicodona del 96,3% con intervalos de confianza del 90% que cumplían los criterios para bioequivalencia. Cuando se comparan una formulación de liberación inmediata y de liberación prolongada, la Cmáx para el comprimido de OXN IR 20/10 era significativamente mayor que para el comprimido de OXN PR 20/10.

En comparación con la cápsula de oxicodona IR, IR OXN 20/10 tenía una disponibilidad oral media de oxicodona del 99,2%, y una razón de Cmáx media del 100%. Las evaluaciones de bioequivalencia para estas comparaciones tenían todas intervalos de confianza del 90% que cumplían los criterios de bioequivalencia.

Los valores de semivida media para oxicodona eran similares en todos los tratamientos, oscilando entre 4,2 y 4,3 horas.

IR OXN 20/10 y cápsula de oxicodona IR 20 mg tenían una mediana de valores de tmáx similar. OXN PR 20/10 tenía un tmáx más tardío que los otros tratamientos.

Los resultados del análisis estadístico de parámetros farmacocinéticos de oxicodona se presentan en la tabla 13.

Tabla 13 - Sumario de razones para parámetros farmacocinéticos de oxicodona

Parámetros PK	Comparación de tratamientos	Prueba/referencia”	Intervalo de confianza del 90%[b]	
			-Inferior-	-Superior-
AUCt	OXN IR 20/10 frente a OXN PR 20/10	96,9	92,0	102,2
	OXN IR 20/10 frente a oxicodona IR 20 mg	99,2	94,4	104,3
AUCINF	OXN IR 20/10 frente a OXN PR 20/10	96,3	91,3	101,6
	OXN IR 20/10 frente a oxicodona IR 20 mg	99,2	94,4	104,3
Cmáx	OXN IR 20/10 frente a OXN PR 20/10	219,3	193,9	248,0
	OXN IR 20/10 frente a oxicodona IR 20 mg	100,0	88,9	112,6

[a] Estimación a partir de modelo lineal de efectos mixtos. Estimaciones de parámetros log naturales calculadas transformando las estimaciones a escala log de nuevo a la escala lineal, es decir estimaciones de razones.
[b] Intervalos de confianza del 90% obtenidos transformando los intervalos de confianza en la escala log a la escala de razón.

3-Glucurónido de naloxona

Los parámetros estadísticos de resumen para 3-glucurónido de naloxona se muestran en la tabla 14.

Tabla 14 - Parámetros estadísticos de resumen para parámetros farmacocinéticos de 3-glucurónido de naloxona

Parámetros PK	Parámetros estadísticos	OXN IR 20/10	OXN PR 20/10
AUCt (ng.h/ml)	n	21	18
	Media geométrica	297,0	288,0
	DE geométrica	1,05	1,06
	LS exponencial	297,5	286,6
	Media		

AUCINF (ng.h/ml)	n	9	11
	Media geométrica	301,3	311,0
	DE geométrica	1,05	1,08
	LS exponencial	288,7	319,3
	Media		
Cmáx (ng/ml)	n	21	18
	Media geométrica	143,58	47,22
	DE geométrica	1,070	1,055
	LS exponencial	144,40	46,17
	Media		
tmáx (h)	n	21	18
	Mediana	0,5	1
	Intervalo	0,25,1,5	0,5,2
tl/2Z (h)	n	9	11
	Media	8,73	9,08
	DE	1,359	1,307
	Media de LS	6,78	10,05
LambdaZ (h^{-1})	n	9	11
	Media	0,092	0,087
	DE	0,0111	0,0080
	Media de LS	0,099	0,086

En comparación con el comprimido de OXN PR 20/10, IR OXN 20/10 tenía una disponibilidad oral media de 3-glucurónido de naloxona del 90,4% con intervalos de confianza del 90% que cumplía los criterios para bioequivalencia. Cuando se comparan una formulación de liberación inmediata y liberación prolongada, la Cmáx para IR OXN 20/10 era significativamente mayor que para el comprimido de OXN PR 20/10.

Los valores de semivida media eran similares para los comprimidos de IR OXN (8,7 horas) y OXN PR (9,1 horas).

El valor de tmáx para el comprimido de OXN PR 20/10 era más tardío que para IR OXN 20/10.

Los resultados del análisis estadístico de parámetros farmacocinéticos de 3-glucurónido de naloxona se presentan en la tabla 15.

Tabla 15 - Resumen de razones para parámetros farmacocinéticos de 3-glucurónido de naloxona

Parámetros PK	Comparación de tratamientos	Prueba/Referencia”	Intervalo de confianza del 90%[b]	
			-Inferior-	-Superior-
AUCt	OXN IR 20/10 frente a OXN PR 20/10	103,8	99,0	108,9
AUCINF	OXN IR 20/10 frente a OXN PR 20/10	90,4	80,3	101,7
Cmáx	OXN IR 20/10 frente a OXN PR 20/10	312,7	276,4	353,9

[a] Estimación a partir de modelo lineal de efectos mixtos. Estimaciones de parámetros log naturales calculadas transformando las estimaciones a escala log de nuevo a la escala lineal, es decir estimaciones de razones.
[b] Intervalos de confianza del 90% obtenidos transformando los intervalos de confianza en la escala log a la

escala de razón.

8. Conclusiones:

Los resultados para los parámetros farmacocinéticos revelaron la buena biodisponibilidad equivalente de oxicodona y naloxona (o sustituto 3-glucurónido de naloxona) a partir de comprimido de IR OXN 20/10 mg y OXN PR 20/10 mg, y la bioequivalencia de IR OXN 20/10 mg y cápsula de oxicodona IR 20 mg con respecto a oxicodona. La naloxona, tal como se esperaba, tenía una biodisponibilidad muy baja, confirmando los resultados de estudios previos y apoyando el análisis del sustituto 3-glucurónido de naloxona.

Experimento 4: Estabilidad en almacenamiento de comprimidos de IR-OXN 20/10, IR-OXN10/5, IR-OXN5/2,5 e IR-OXN2,5/1,25

Se almacenaron muestras de comprimidos de IR-OXN 20/10, IR-OXN10/5, IR-OXN5/2,5 e IR-OXN2,5/1,25 en envases de blíster de papel de aluminio y PVC/PVdC a 25ºC/60% de HR y 40ºC/75% de HR.

Se proporcionan datos de estabilidad para los lotes de comprimidos de IR-OXN 20/10, IR-OXN10/5, IR-OXN5/2,5 e IR-OXN2,5/1,25 tras 3 meses de almacenamiento a 25ºC/60% de HR y 40ºC/75% de HR.

Los datos representados a continuación confirman la estabilidad de comprimidos de liberación inmediata de clorhidrato de oxicodona/clorhidrato de naloxona con respecto a las características físicas y la disolución.

Almacenamiento de IR-OXN 2,5/1,25 a 25ºC/60% de HR

Análisis	INICIAL	3 meses
Peso promedio		
Media (mg)	153,53	15511
Dureza		
Media (kp)	517	4,10
Naloxona HCl		
Clorhidrato de naloxona (mg/comp.)	1,20	1,21
Oxicodona HCl		
Clorhidrato de oxicodona (mg/comp.)	2,44	2,43
Media de disolución		
Naloxona		
15 min	96	98
45 min	98	99
Oxicodona		
15 min	97	99
45 min	98	98

Almacenamiento de IR-OXN 2,5/1,25 a 40ºC/75% de HR

Análisis	INICIAL	1 mes	3 meses
Peso promedio			
Media (mg)	153,53	155,03	156,05
Dureza			
Media (kp)	5,17	3,42	2,98

Naloxona HCl			
Clorhidrato de naloxona (mg/comp.)	1,20	1,20	1,16
Oxicodona HCl			
Clorhidrato de oxicodona (mg/comp.)	2,44	2,42	2,38
Media de disolución (oxicodona)			
15 min	97	97	95
45 min	98	98	95
(naloxona)			
15 min	97	97	94
45 min	98	98	94

Almacenamiento de IR-OXN 5/2,5 a 25ºC/60% de HR

Análisis	INICIAL	3 meses
Peso promedio		
Media (mg)	152,54	154,20
Dureza		
media (kp)	4,82	3,50
Naloxona HCl		
Clorhidrato de naloxona (mg/comp.)	2,37	2,40
Oxicodona HCl		
Clorhidrato de oxicodona (mg/comp.)	4,86	4,91
Media de disolución		
Oxicodona		
15 min	97	100
45 min	98	100
Naloxona		
15 min	95	86
45 min	96	97

Las sustancias relacionadas totales tras el almacenamiento inicial fueron de aproximadamente el 0,3%. Esto cambió hasta un máximo del 0,5% tras almacenamiento durante 12 meses.

Almacenamiento de IR-OXN 5/2,5 a 40ºC/75% de HR

Análisis	INICIAL	1 mes	3 meses
Peso promedio			
Clorhidrato de oxicodona (mg)	152,54	156,31	153,94
Dureza			
Clorhidrato de oxicodona (kp)	4,82	2,28	2,32

Naloxona HCl			
Clorhidrato de naloxona (mg/comp.)	2,37	2,39	2,34
Oxicodona HCl			
Clorhidrato de oxicodona (mg/comp.)	4,86	4,94	4,84
Media de disolución			
Oxicodona			
15 min	97	97	100
45 min	98	97	100
Naloxona			
15 min	95	94	96
45 min	96	94	96

Las sustancias relacionadas totales tras el almacenamiento inicial fueron de aproximadamente el 0,3%. Esto cambió hasta un máximo del 2,3% tras almacenamiento durante 6 meses.

Almacenamiento de IR-OXN 10/5 a 25ºC/60% de HR

Análisis	INICIAL	3 meses
Peso promedio		
media (mg)	15516	158,02
Dureza		
Media (kp)	4,38	3,68
Naloxona HCl		
Clorhidrato de naloxona (mg/comp.)	4,93	5,00
Oxicodona HCl		
Clorhidrato de oxicodona (mg/comp.)	10,11	10,30
Media de disolución		
Oxicodona		
15 min	102	104
45 min	103	104
Naloxona		
15 min	100	100
45 min	101	100

Las sustancias relacionadas totales tras el almacenamiento inicial fueron de aproximadamente el 0,3%. Esto permaneció constante a lo largo de un periodo de almacenamiento de 12 meses.

Almacenamiento de IR-OXN 10/5 a 40ºC/75% de HR

Análisis	INICIAL	1 mes	3 meses
Peso promedio			
Media (mg)	155,16	157,58	157,47
Dureza			
Media (kp)	4,38	2,43	2,34

Análisis	INICIAL	1 mes	3 meses
Peso promedio			
Naloxona HCl			
Clorhidrato de naloxona (mg/comp.)	4,93	4,89	4,84
Oxicodona HCl			
Clorhidrato de oxicodona (mg/comp.)	10,11	10,15	10,03
Media de disolución			
Oxicodona			
15 min	102	102	103
45 min	103	102	103
Naloxona			
15 min	100	98	99
45 min	101	99	99

Las sustancias relacionadas totales tras el almacenamiento inicial fueron de aproximadamente el 0,3%. Esto cambió hasta un máximo del 1,7% tras almacenamiento durante 6 meses.

Almacenamiento de IR-OXN 20/10 a 25ºC/60% de HR

Análisis	INICIAL	3 meses
Peso promedio		
Media (mg)	156,65	156,78
Dureza		
Media (kp)	4,82	4,19
Naloxona HCl		
Clorhidrato de naloxona (mg/comp.)	9,61	9,69
Oxicodona HCl		
Clorhidrato de oxicodona (mg/comp.)	19,72	19,72
Media de disolución		
Oxicodona		
15 min	99	100
45 min	100	100
Naloxona		
15 min	97	99
45 min	98	99

Las sustancias relacionadas totales tras el almacenamiento inicial fueron de aproximadamente el 0,3%. Esto cambió hasta un máximo del 0,4% tras almacenamiento durante 12 meses.

Almacenamiento de IR-OXN 20/10 a 40ºC/75% de HR

Análisis	INICIAL	1 mes	3 meses
Peso promedio			
Media (mg)	156,65	157,19	158,31

Dureza			
Media (kp)	4,82	3,84	3,21
Naloxona HCl			
Clorhidrato de naloxona (mg/comp.)	9,61	966	9,67
Oxicodona HCl			
Clorhidrato de oxicodona (mg/comp.)	1972	19,72	19,75
Disolución (media)			
Oxicodona			
15 min	99	97	100
45 min	100	98	97
Naloxona			
15 min	97	99	95
45 min	98	96	95

Las sustancias relacionadas totales tras el almacenamiento inicial fueron de aproximadamente el 0,3%. Esto cambió hasta un máximo del 0,7% tras almacenamiento durante 6 meses.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una razón 2:1 (oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en peso, en la que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 75% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 75% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 45 min.

2. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según la reivindicación 1,

en la que la sal farmacéuticamente aceptable de oxicodona y la sal farmacéuticamente aceptable de naloxona se seleccionan de las sales de clorhidrato de oxicodona y naloxona.

3. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según la reivindicación 2,

en la que la composición comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona como los únicos agentes farmacéuticamente activos.

4. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3,

en la que la formulación comprende una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 1 mg a 160 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 0,5 mg a 80 mg de clorhidrato de naloxona.

5. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según la reivindicación 4,

en la que la formulación comprende una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 2,5 mg a 40 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 1,25 mg a 20 mg de clorhidrato de naloxona.

6. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según la reivindicación 5,

en la que la formulación comprende una cantidad de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 2,5 mg a 20 mg de clorhidrato de oxicodona y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a de 1,25 mg a 10 mg de clorhidrato de naloxona.

7. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según la reivindicación 6,

en la que la formulación comprende de 2,5 mg a 20 mg de clorhidrato de oxicodona y de 1,25 mg a 10 mg de clorhidrato de naloxona.

8. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según la reivindicación 7,

en la que la composición comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona como los únicos agentes farmacéuticamente activos.

9. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según la reivindicación 1,

en la que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 80% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 80% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 45 min.

10. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según la reivindicación 9,

en la que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 80% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 80% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 15 min.

11. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según la reivindicación 10,

en la que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 90% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 90% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 15 min.

12. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según la reivindicación 11,

en la que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 95% de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso y ≥ 95% de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en peso a los 15 min.

13. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12,

en la que la composición está en forma de un comprimido, de una cápsula, de materiales multiparticulados, de gránulos o de un líquido.

14. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13,

en la que la formulación comprende al menos un diluyente y opcionalmente un disgregante como excipientes farmacéuticamente aceptables o

en la que la formulación comprende al menos un disgregante y opcionalmente un diluyente como excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, en la que la formulación comprende de 2,5 mg a 20 mg de clorhidrato de oxicodona y de 1,25 mg a 10 mg de clorhidrato de naloxona en una razón 2:1 (clorhidrato de oxicodona:clorhidrato de naloxona) en peso, en la que la composición comprende clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona como los únicos agentes farmacéuticamente activos, en la que la composición está en forma sólida, opcionalmente en forma de un comprimido, en la que la formulación comprende al menos un disgregante y opcionalmente un diluyente como excipientes farmacéuticamente aceptables y en la que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 80% de clorhidrato de oxicodona en peso y ≥ 80% de clorhidrato de naloxona en peso a los 45 min.

16. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según la reivindicación 15,

en la que la formulación libera *in vitro,* cuando se mide usando el método de paletas de la Farm. Eur. a 100 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37ºC y usando detección UV a 230 nm, ≥ 95% de clorhidrato de oxicodona en peso y ≥ 95% de clorhidrato de naloxona en peso a los 15 min.

17. Composición farmacéutica de liberación inmediata oral según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16 para su uso en la valoración de pacientes que padecen dolor o para su uso en el tratamiento de dolor irruptivo en pacientes que padecen dolor.

Figura 1

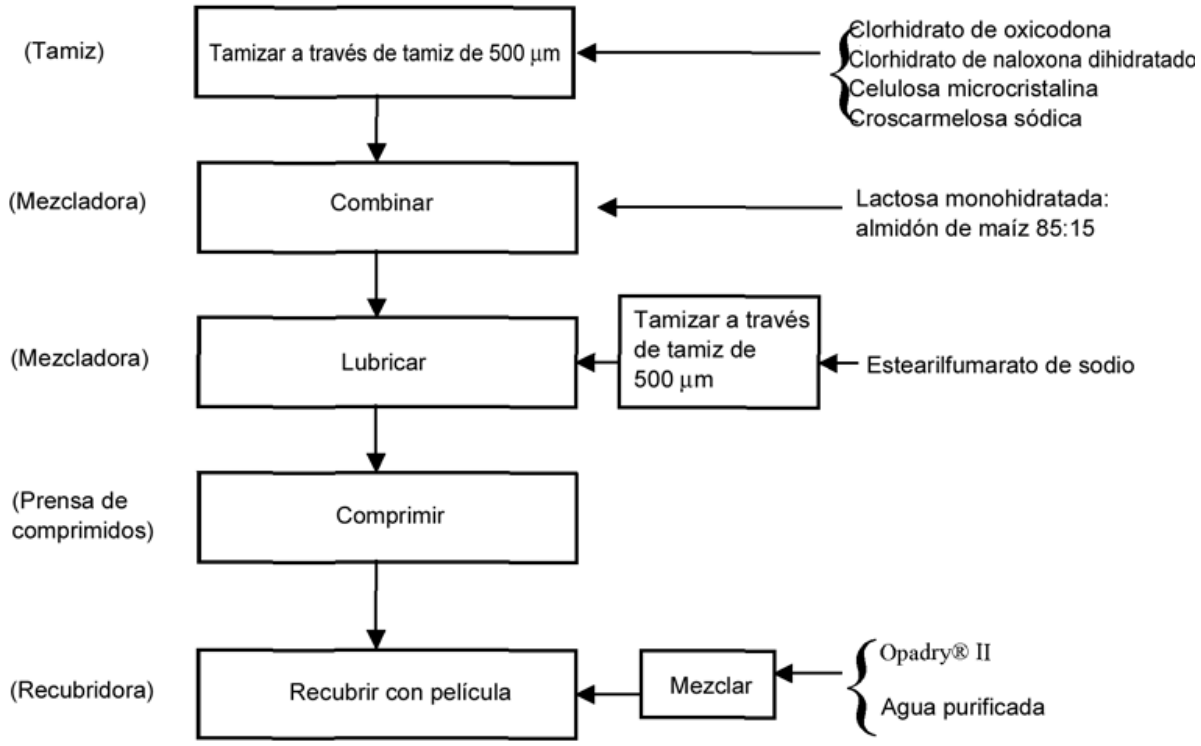

(Tamiz)
Tamizar a través de tamiz de 500 µm
Clorhidrato de oxicodona
Clorhidrato de naloxona dihidratado
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
(Mezcladora)
Combinar
Lactosa monohidratada:
almidón de maíz 85:15
(Mezcladora)
Lubricar
Tamizar a través de tamiz de 500 µm
Estearilfumarato de sodio
(Prensa de comprimidos)
Comprimir
(Recubridora)
Recubrir con película
Mezclar
Opadry® II
Agua purificada

Figura 2

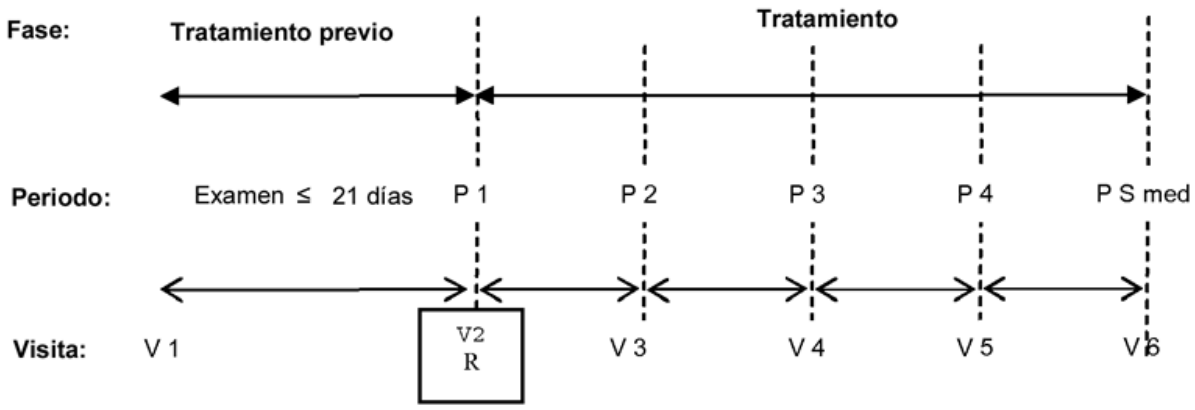

Fase:
Tratamiento previo
Tratamiento
Periodo:
Examen ≤ 21 días
P 1
P 2
P 3
P 4
P S med
Visita:
V 1
V2
R
V 3
V 4
V 5
V 6

Figura 3

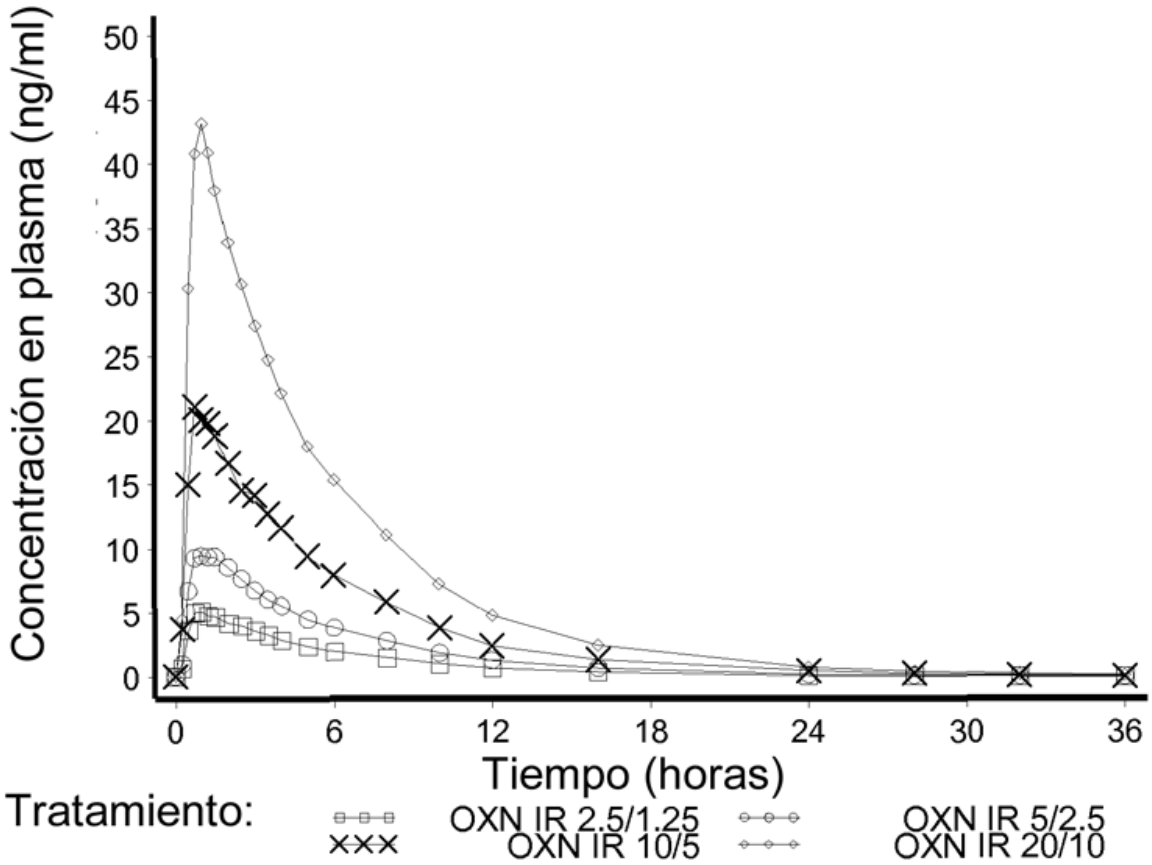

Concentración en plasma (ng/ml)
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0
6
12
18
24
30
36
Tiempo (horas)
Tratamiento:
OXN IR 2.5/1.25
OXN IR 5/2.5
OXN IR 10/5
OXN IR 20/10

Figura 4

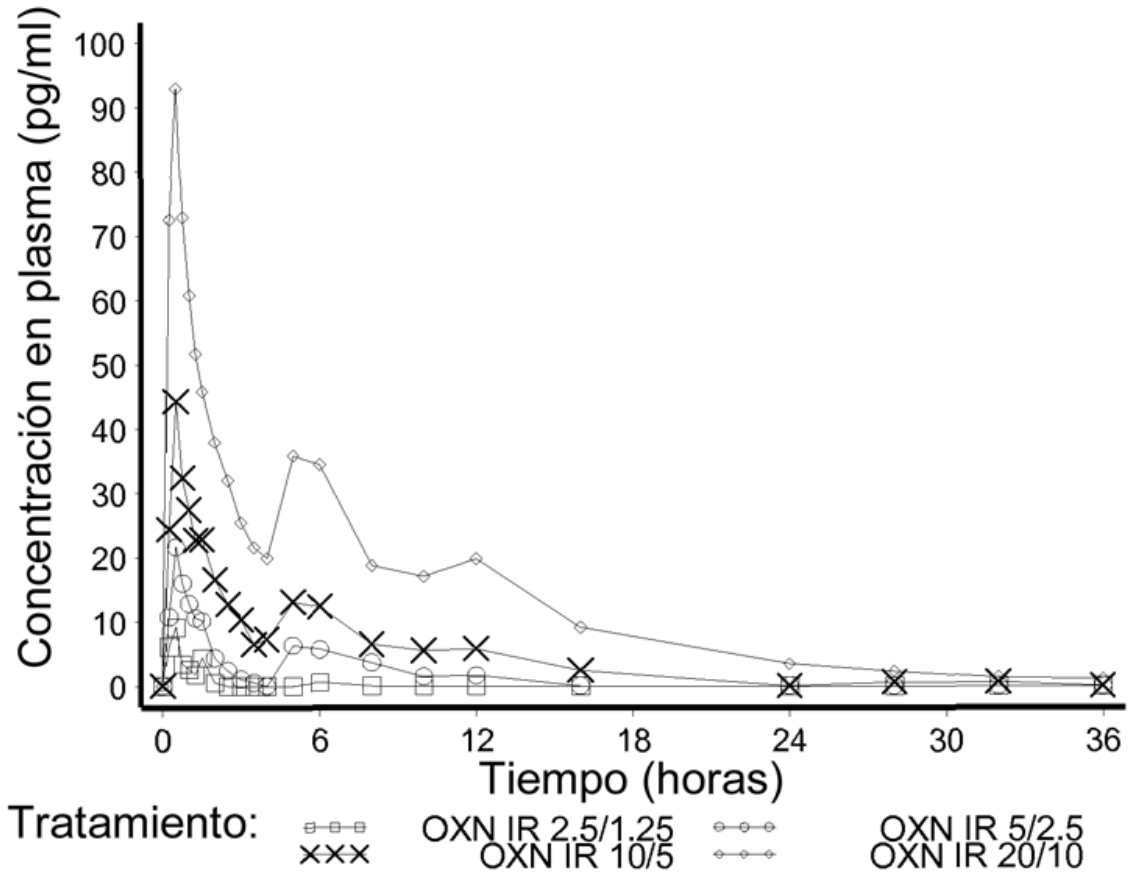

Concentración en plasma (pg/ml)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
6
12
18
24
30
36
Tiempo (horas)
Tratamiento:
OXN IR 2.5/1.25
OXN IR 5/2.5
OXN IR 10/5
OXN IR 20/10

Figura 5

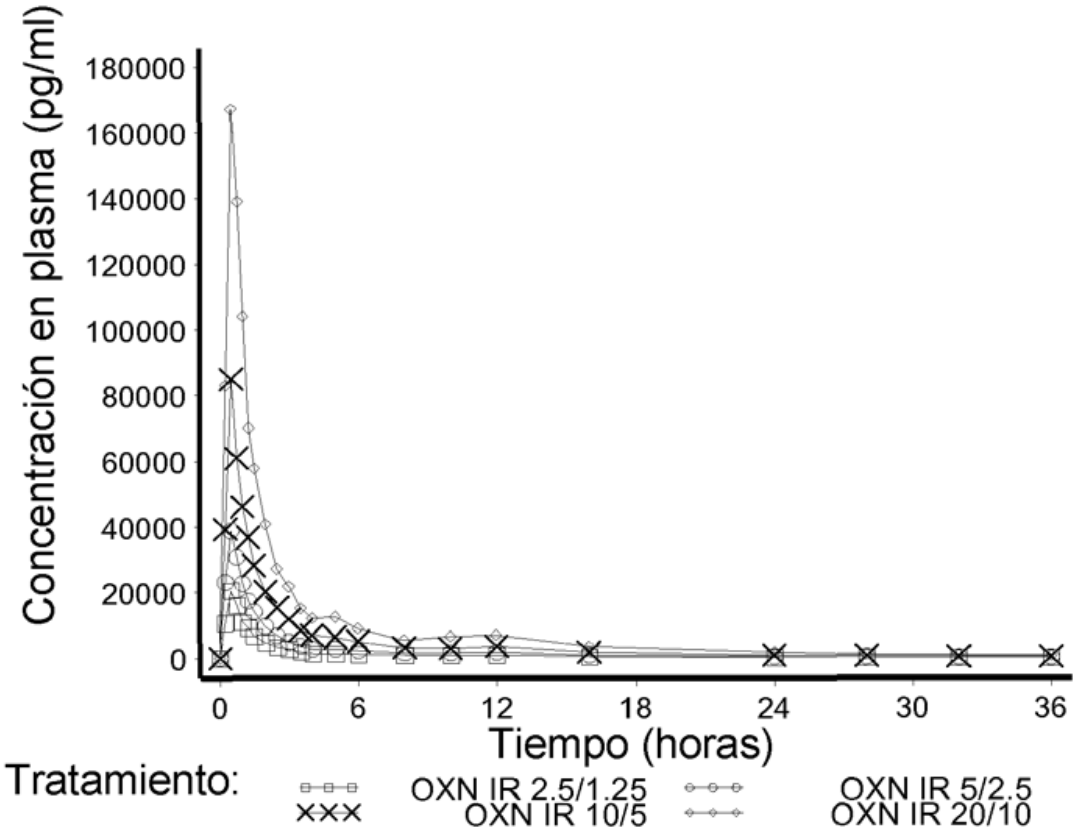

Concentración en plasma (pg/ml)
180000
160000
140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
0
6
12
18
24
30
36
Tiempo (horas)
Tratamiento:
OXN IR 2.5/1.25
OXN IR 5/2.5
OXN IR 10/5
OXN IR 20/10

Figura 6

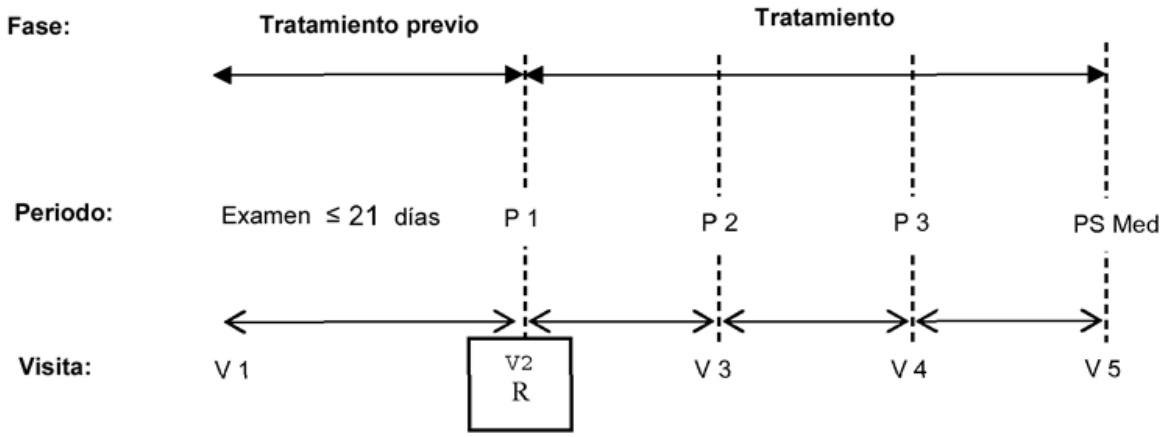

Fase:
Tratamiento previo
Tratamiento
Periodo:
Examen ≤ 21 días
P 1
P 2
P 3
PS Med
Visita:
V 1
V2
R
V 3
V 4
V 5

Figura 7

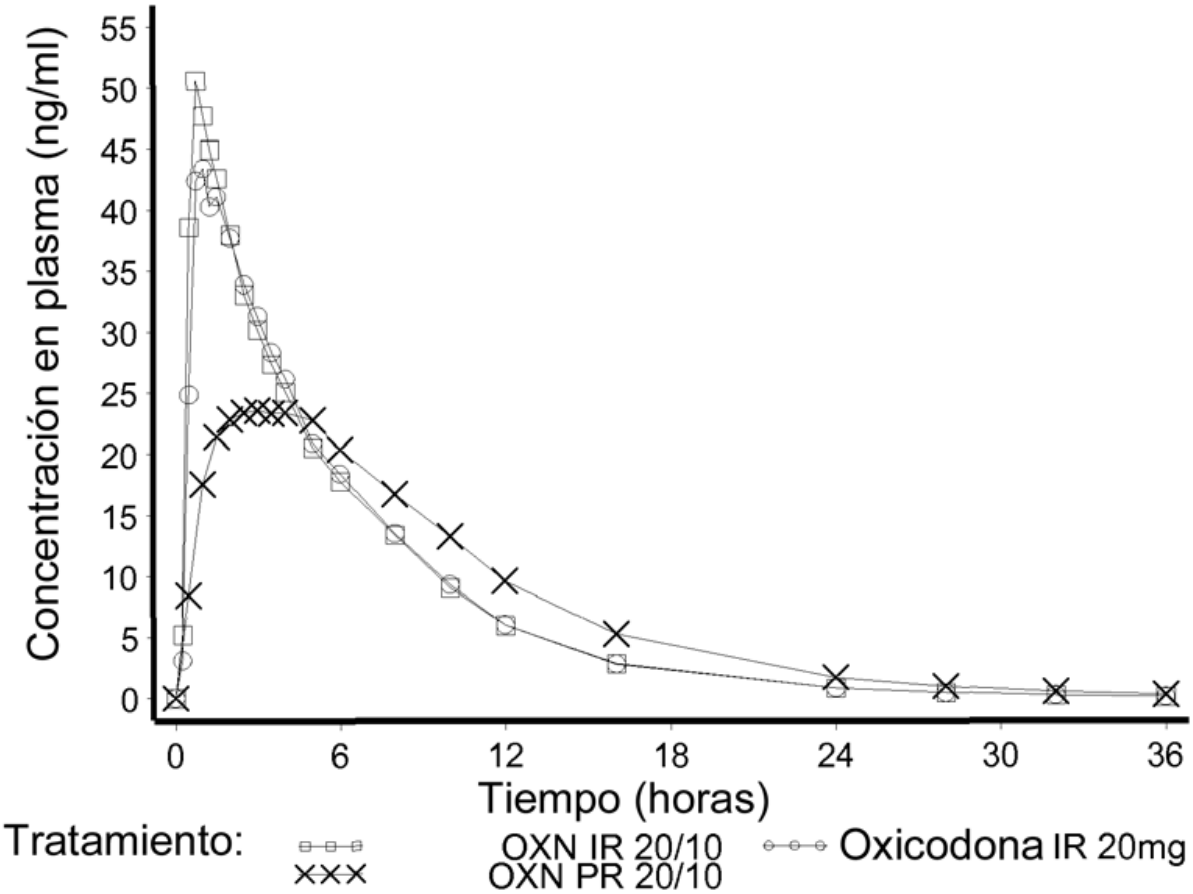

Concentración en plasma (ng/ml)
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0
6
12
18
24
30
36
Tiempo (horas)
Tratamiento:
OXN IR 20/10
OXN PR 20/10
Oxicodona IR 20mg

Figura 8

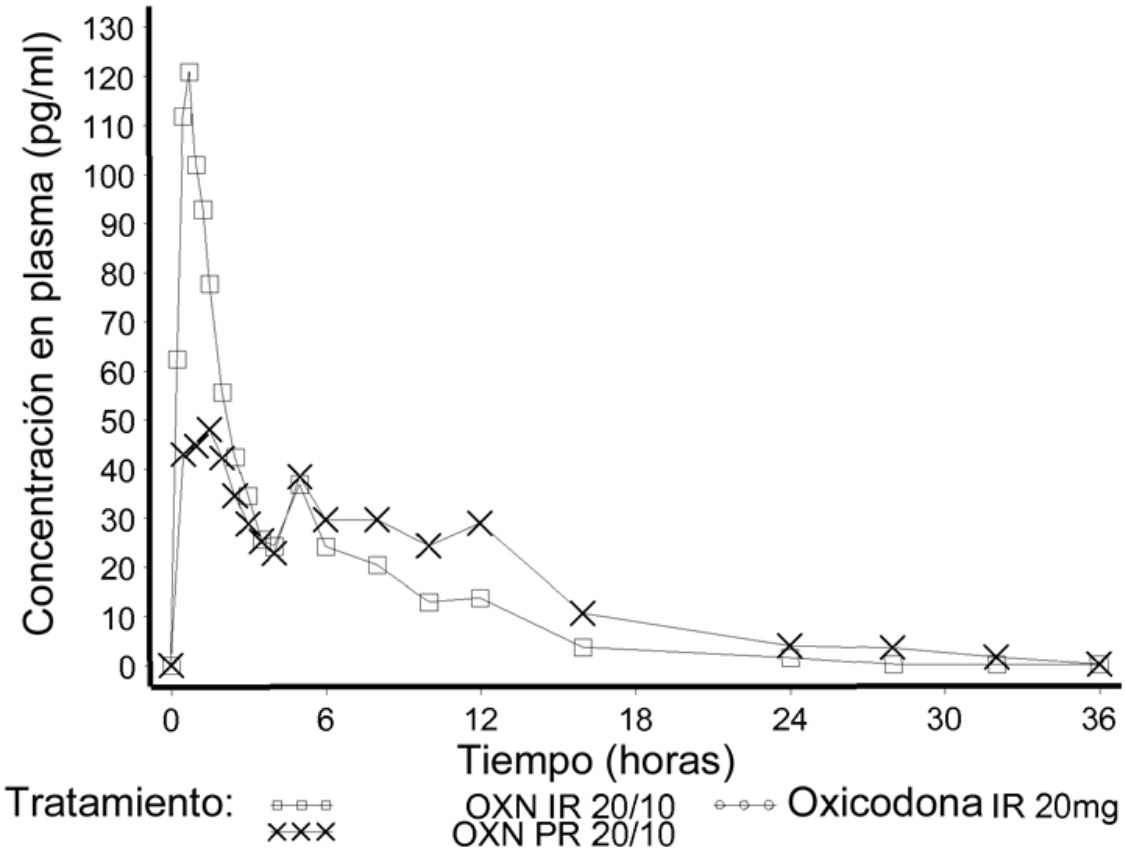
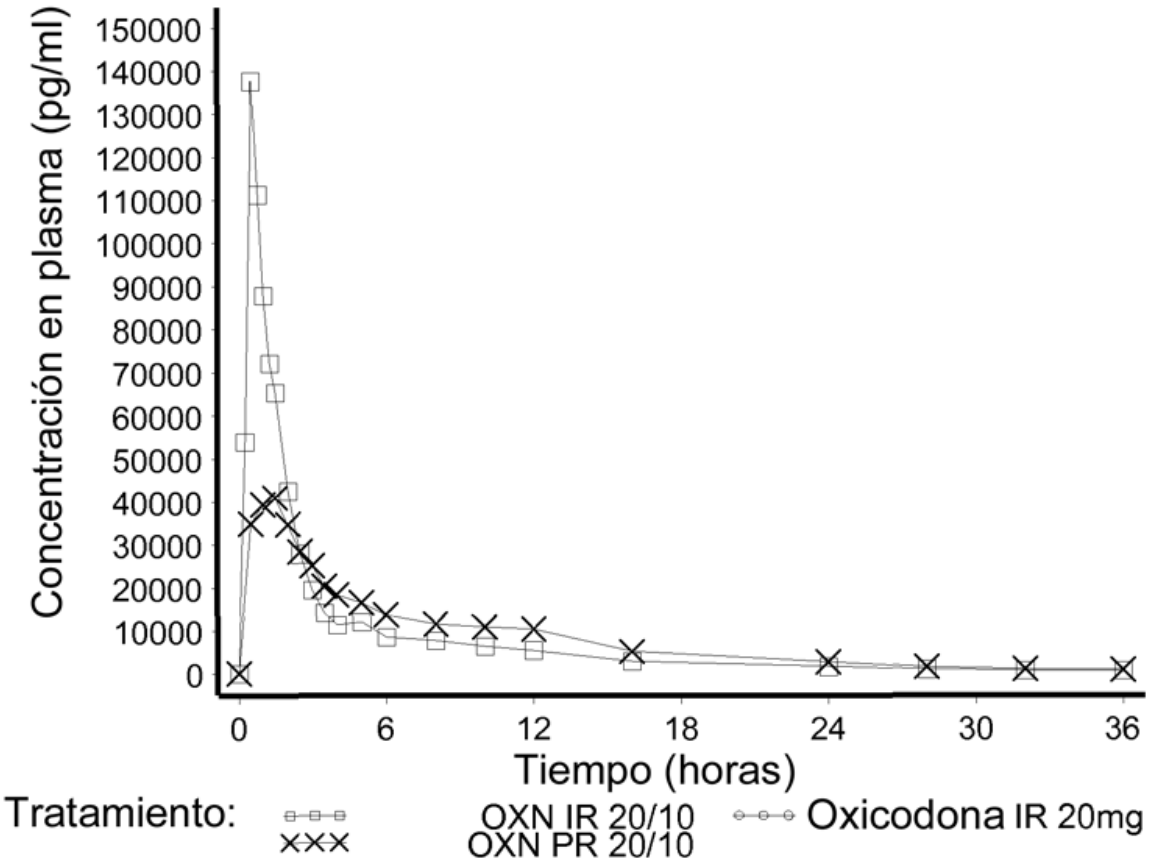

Concentración en plasma (pg/ml)
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
6
12
18
24
30
36
Tiempo (horas)
Tratamiento:
OXN IR 20/10
OXN PR 20/10
Oxicodona IR 20mg

Figura 9


Concentración en plasma (pg/ml)
150000
140000
130000
120000
110000
100000
90000
80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
0
6
12
18
24
30
36
Tiempo (horas)
Tratamiento:
OXN IR 20/10
OXN PR 20/10
Oxicodona IR 20mg