

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2013/178846 AI

(43) Fecha de publicación internacional
5 de diciembre de 2013 (05.12.2013) W I P O I P C T

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/485 (2006.01) **A61P 25/36** (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES20 13/070272
- (22) Fecha de presentación internacional:
30 de abril de 2013 (30.04.2013)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
201230814 29 de mayo de 2012 (29.05.2012) ES
- (71) Solicitante: **ONEDOSE PHARMA, S.L.** [ES/ES]; Ca
l'Alegre de Dalt 28, E-08024 Barcelona (ES).
- (72) Inventor: **PARDINA CLAR, Rosa**; Ca l'Alegre de Dalt
28, E-08024 Barcelona (ES).
- (74) Mandatario: **CARBONELL CALLICO, Josep**; Passeig
de Gracia 103, 7º, E-08008 Barcelona (ES).
- (81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible*): AE,

AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO,
RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY,
TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

- (84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible*):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ,
BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING DIACETYLMORPHINE AND NALOXONE FOR ORAL ADMINISTRATION

(54) Título : COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE DIACETILMORFINA Y NALOXONA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition comprising diacetylmorphine and naloxone for oral administration, comprising diacetylmorphine or one of the pharmaceutically acceptable salts thereof, naloxone or one of the pharmaceutically acceptable salts thereof and at least one pharmaceutically acceptable excipient, in which the weight ratio of diacetylmorphine:naloxone is between 24: 1 and 26: 1. The invention also relates to a tablet with the aforementioned composition and to the use of said composition or tablet for the preparation of a drug for the treatment of addiction to opioid substances.

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



WO 2013/178846 AI

DESCRIPCIÓN

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE DIACETILMORFINA Y NALOXONA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL

5

Objeto de la invención

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

15

Campo de aplicación de la invención

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

Estado de la técnica

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

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

- 2 -

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

Así pues, se ha descrito el uso de otros agonistas opioides para el tratamiento sustitutivo en drogodependencia como, por ejemplo, la buprenorfina, la morfina, el

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

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

Así mismo, la especialidad farmacéutica Suboxone® consiste en la combinación de buprenorfina y naloxona en forma de comprimidos para administración sublingual, y

- 3 -

está indicada para la terapia sustitutiva en dependencia a opioides, de manera que la naloxona tiene la función de evitar su uso intravenoso incorrecto.

La solicitud de patente internacional WO-A-2007/082935 se refiere a la combinación
5 de morfina y un antagonista opioide de baja disponibilidad oral, preferiblemente naloxona. La naloxona tiene una función principalmente disuasoria frente a un uso abusivo no oral de la composición, a la vez que tiene un efecto preventivo del desarrollo de tolerancia a la morfina, así como de alguno de sus efectos adversos, como estreñimiento y disfunción sexual. La combinación está en una forma
10 farmacéutica caracterizada porque ambos componentes no pueden separarse fácilmente de forma manual, para evitar la separación indebida de la morfina.

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

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

Descripción de la invención

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

- 4 -

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

10 **Diacetilmorfina**

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

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

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

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

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

- 5 -

cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido salicílico, ácido itálico, etc. Preferiblemente, se emplea ácido clorhídrico.

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

Naloxona

El término naloxona es la Denominación Común Internacional (DCI) por la que se conoce habitualmente el producto 17-alilo-4,5 a-epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-ona.

Se trata de un antagonista opioide específico.

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

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

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

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

Composiciones

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

- 6 -

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

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

15 Entre los excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en la composición farmacéutica se encuentran, por ejemplo, agentes antiapelmazantes como sílice coloidal, fosfato cálcico tribásico, silicato cálcico, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio o talco; agentes diluyentes como lactosa anhidra, lactosa monohidrato, fosfato cálcico, hidrógeno fosfato de calcio anhidro, hidrógenofosfato de
20 calcio dihidrato, sulfato cálcico, carbonato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina o en polvo, acetato de celulosa, dextratos, dextrinas, dextrosa, fructosa, gliceril palmitoestearato, caolín, lactitol, carbonato magnésico, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, polimetacrilatos, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, almidón, sucrosa o sacarosa; agentes lubricantes
25 como estearato de magnesio, estearato de calcio, gliceril palmitoestearato, poloxámeros, óxido de magnesio, benzoato de sodio, sílice coloidal, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco o behenato de glicerina; agentes suspensores como goma xantana, goma guar, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, hidroxietilcelulosa,
30 hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil alginato, celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, dextrinas, gelatinas, caolín, silicato alumínico magnésico, maltitol, povidona, ésteres sorbitanos o tragacanto; agentes aglutinantes como trisilicato de magnesio, celulosa, almidón, dextrina, dextrosa, polidextrosa, maltosa, maltodextrina, etilcelulosa, metilcelulosa, polimetacrilatos,

- 7 -

talco, povidona, ácido esteárico o sacarosa; agentes disgregantes como hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, fosfato de calcio tribásico, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona o metilcelulosa; agentes dispersantes como poloxámeros o ásteres de sorbitán; 5 agentes edulcorantes como aspartamo, manitol, sorbitol, sacarina de sodio, ciclamato de sodio, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, inulina, isomaltosa, lactitol, maltosa, maltol, manitol, sucralosa, trehalosa, xilitol o taumatina; agentes aromatizantes y saborizantes, y/o mezclas de los mismos.

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

15 La composición farmacéutica de la invención puede estar en cualquier forma apta para su administración oral. Preferiblemente está en forma de polvo o granulado para suspensión oral, comprimidos o cápsulas. Más preferiblemente la composición farmacéutica está en forma de comprimidos. Preferiblemente los comprimidos se preparan por compresión directa de la mezcla que comprende los principios activos y 20 los excipientes.

La composición farmacéutica de la invención se dosifica según una forma de dosificación unitaria, que contiene una dosis terapéuticamente efectiva de los principios activos. Cada forma de dosificación unitaria corresponde, por ejemplo, a un 25 comprimido, una cápsula o un sobre monodosis de polvo o granulado para suspensión.

Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención se dosifica según una forma de dosificación unitaria que contiene: entre 25 mg y 500 mg de diacetilmorfina, 30 expresado como peso equivalente de hidrocloreuro de diacetilmorfina, y entre 0,97 y 20,8 mg de naloxona, expresado como peso equivalente de hidrocloreuro de naloxona, más preferiblemente entre 100 mg y 300 mg de diacetilmorfina y entre 3,9 y 12,5 mg de naloxona, y aún más preferiblemente 200 mg de diacetilmorfina y 8 mg de naloxona.

- 8 -

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

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

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

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

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

En una realización preferida el contenido de hidrógeno fosfato de calcio y de lactosa está comprendido entre el 5% y el 25% en peso con respecto al peso total de la composición, la povidona entre el 3% y el 7% en peso con respecto al peso total de la composición, la celulosa microcristalina entre el 10% y el 40% en peso con
30 respecto al peso total de la composición, la croscarmelosa sódica entre el 3% y el 7% en peso con respecto al peso total de la composición, y el dióxido de silicio, el estearato magnésico y el talco entre el 1% y el 5% en peso con respecto al peso total

- 9 -

de la composición. La suma de los porcentajes de los diferentes excipientes y de los ingredientes activos es 100%.

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

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

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

20

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

25

Ejemplos

Ejemplo 1: Comprimidos de diacetilmorfina y naloxona

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

- 10 -

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

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

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

Ejemplo 2: Comprimidos de diacetilmorfina y naloxona

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

- 11 -

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

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

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición farmacéutica de diacetilmorfina y naloxona para administración oral; que comprende diacetilmorfina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
5 naloxona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque la relación ponderal entre diacetilmorfina:naloxona está comprendida entre 24:1 y 26:1 .
- 2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la diacetilmorfina
10 está en forma de su sal hidrocloreuro.
- 3.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque la naloxona está en forma de su sal hidrocloreuro.
- 15 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque se dosifica según una forma de dosificación unitaria que contiene entre 25 mg y 500 mg de hidrocloreuro de diacetilmorfina.
- 5.- Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque la forma de
20 dosificación unitaria contiene entre 100 mg y 300 mg de hidrocloreuro de diacetilmorfina.
- 6.- Composición según la reivindicación 5, caracterizada porque la forma de dosificación unitaria contiene 200 mg de hidrocloreuro de diacetilmorfina.
25
- 7.- Composición según la reivindicación 6, caracterizada porque la forma de dosificación unitaria contiene 200 mg de hidrocloreuro de diacetilmorfina, y 8 mg de hidrocloreuro de naloxona.
- 30 8.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque está en forma de polvo o granulado para suspensión oral, comprimidos o cápsulas.
- 9.- Composición según la reivindicación 8, caracterizada porque está en forma de comprimidos.

- 13 -

- 10.- Comprimido que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 11.- Comprimido según la reivindicación 10, caracterizado porque comprende como excipientes: hidrógenofosfato de calcio, povidona, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, estearato magnésico y talco.
- 12.- Comprimido según la reivindicación 10, caracterizado porque comprende como excipientes: lactosa monohidrato, povidona, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, estearato magnésico y talco.
- 13.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque está ranurado.
- 14.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizado porque se prepara por compresión directa.
- 15.- Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o del comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la adicción a sustancias opioides.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2013/070272

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/485 (2006.01)

A61P25/36 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1810714 A1 (HERMANN HOLGER LARS) 25/07/2007, page 4, column 5, paragraph 26, claims.	1-15
X	EP 1897544 A1 (HERMANN HOLGER LARS ET AL.) 12/03/2008, column 8, paragraph 33, 34 and 35, claims.	1-15
A	WO 03013479 A1 (EURO CELTIQUE SA ET AL.) 20/02/2003, Pages 10, lines 15-33	1-15
A	US 2011027455 A1 (BOEHM GARTH) 03/02/2011, Page 5, paragraph 42, page 6, paragraphs 52 and 53.	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23/07/2013

Date of mailing of the international search report
(29/07/2013)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
H. Aylagas Cancio

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3498563

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2013/070272

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2012 10 1118 A 1 (FLEISCHER WOLFGANG ET AL.) 26/04/2012, claims	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2013/070272

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP1810714 A1	25.07.2007	NONE	
-----	-----	-----	-----
EP1 897544 A1	12.03.2008	NONE	
-----	-----	-----	-----
WO030 13479 A1	20.02.2003	US2012201761 A1	09.08.2012
		US201 1230510 A1	22.09.2011
		US20070 14732 A1	18.01.2007
		US8017148 B2	13.09.2011
		MXPA04001208 A	08.07.2004
		US2003068371 A1	10.04.2003
		US7842307 B2	30.11.2010
		US2003068392 A1	10.04.2003
		US7332182 B2	19.02.2008
		US2003124185 A1	03.07.2003
		US7144587 B2	05.12.2006
		RU2004106611 A	20.03.2005
		JP2005501067 A	13.01.2005
		HU0401195 A2	28.10.2004
		HU0401195 A3	28.11.2006
		EP1414418 A1	06.05.2004
		DE20220910U U 1	05.08.2004
		CA2456322 A1	20.02.2003
		BR0212019 A	09.08.2005
		AU2002319774B B2	21.04.2005
-----	-----	-----	-----
US201 1027455 A1	03.02.2011	US20 103 10608 A1	09.12.2010
		US201 1014280 A1	20.01.2011
		AU2009251081 A1	21.01.2010
		AU2009251081B B2	12.07.2012
		NO20051855 A	13.06.2005
		WO2004026283 A1	01.04.2004
		US2004131552 A1	08.07.2004
		US7815934 B2	19.10.2010
		EP2422775 A2	29.02.2012
		EP2422775 A3	18.04.2012
		EP2422773 A2	29.02.2012
		EP2422773 A3	18.04.2012
		EP2422772 A2	29.02.2012
		EP2422772 A3	18.04.2012
		EP1551372 A1	13.07.2005
		EP1551372 A4	01.08.2007
		CN1703200 A	30.11.2005
		CN1703200B B	29.02.2012
		CA2499550 A1	01.04.2004
		AU2003270778 A1	08.04.2004
		AU2003270778B B2	08.10.2009
-----	-----	-----	-----
US2012101118 A1	26.04.2012	RS52428 B	28.02.2013
		JP2012255019 A	27.12.2012
		HRP20120619T TI	31.10.2012
		CO6220959 A2	19.11.2010
		HK1 123748 A1	26.10.2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2013/070272

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publicación date	Patent family member(s)	Publication date
		KR20080091265 A	09.10.2008
		ZA200806965 A	29.07.2009
		MA30310 B 1	01.04.2009
		TW200808318 A	16.02.2008
		AR059194 A1	12.03.2008
		US2009 169626 A1	02.07.2009
		SI1986650T T 1	30.11.2012
		SG169353 A1	30.03.2011
		PT1986650E E	24.08.2012
		PL1986650T T 3	30.11.2012
		NZ570358 A	12.01.2012
		KR201 10122775 A	10.11.2011
		JP2009524626 A	02.07.2009
		GEP20125578 B	25.07.2012
		ES2389223T T 3	24.10.2012
		WO2007085637 A1	02.08.2007
		EP23 11458 A1	20.04.2011
		EP2308494 A1	13.04.2011
		EP1986650 A1	05.11.2008
		EP1986650 B 1	13.06.2012
		EA200801758 A1	27.02.2009
		EA017635 B1	28.02.2013
		DK1986650T T 3	13.08.2012
		DE202007019381U	20.02.2012
		U1	25.02.2009
		CN101374521 A	02.08.2007
		CA2640339 A1	19.03.2013
		CA2640339 C	12.04.2011
		BRPI0706952 A2	02.08.2007
		AU2007209290 A1	18.09.2008
		AU2007209290 A 8	21.07.2011
		AP2258 A	01.08.2007
		EP1813276 A1	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2013/070272

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/485 (2006.01)

A61P25/36 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	EP 1810714 A1 (HERMANN HOLGER LARS) 25/07/2007, página 4, columna 5, párrafo 26, reivindicaciones.	1-15
X	EP 1897544 A1 (HERMANN HOLGER LARS ET AL.) 12/03/2008, columna 8, párrafo 33, 34 y 35, reivindicaciones.	1-15
A	WO 03013479 A1 (EURO CELTIQUE SA ET AL.) 20/02/2003, Páginas 10, líneas 15-33	1-15
A	US 2011027455 A1 (BOEHM GARTH) 03/02/2011, ,Página 5, párrafo 42, página 6, párrafos 52 y 53.	1-15

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos 1211 Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.		
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.		
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio,	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia,
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
23/07/2013

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
29-JULIO-2013 (29/07/2013)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

Funcionario autorizado
H. Aylagas Cancio

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

Nº de fax: 91 349 53 04

Nº de teléfono 91 3498563

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2013/070272

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	US 2012 10 1118 A 1 (FLEISCHER WOLFGANG ET AL.) 26/04/2012, Reivindicaciones	1-15

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2013/070272

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
EP1810714 A1	25.07.2007	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
EP1 897544 A1	12.03.2008	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
WO030 13479 A1	20.02.2003	US2012201761 A1	09.08.2012
		US201 1230510 A1	22.09.2011
		US20070 14732 A1	18.01.2007
		US8017148 B2	13.09.2011
		MXPA04001208 A	08.07.2004
		US2003068371 A1	10.04.2003
		US7842307 B2	30.11.2010
		US2003068392 A1	10.04.2003
		US7332182 B2	19.02.2008
		US2003124185 A1	03.07.2003
		US7144587 B2	05.12.2006
		RU2004106611 A	20.03.2005
		JP2005501067 A	13.01.2005
		HU0401195 A2	28.10.2004
		HU0401195 A3	28.11.2006
		EP1414418 A1	06.05.2004
		DE20220910U U 1	05.08.2004
		CA2456322 A1	20.02.2003
		BR0212019 A	09.08.2005
		AU2002319774B B2	21.04.2005
-----	-----	-----	-----
US201 1027455 A1	03.02.2011	US20 103 10608 A1	09.12.2010
		US201 1014280 A1	20.01.2011
		AU2009251081 A1	21.01.2010
		AU2009251081B B2	12.07.2012
		NO20051855 A	13.06.2005
		WO2004026283 A1	01.04.2004
		US2004131552 A1	08.07.2004
		US7815934 B2	19.10.2010
		EP2422775 A2	29.02.2012
		EP2422775 A3	18.04.2012
		EP2422773 A2	29.02.2012
		EP2422773 A3	18.04.2012
		EP2422772 A2	29.02.2012
		EP2422772 A3	18.04.2012
		EP1551372 A1	13.07.2005
		EP1551372 A4	01.08.2007
		CN1703200 A	30.11.2005
		CN1703200B B	29.02.2012
		CA2499550 A1	01.04.2004
		AU2003270778 A1	08.04.2004
		AU2003270778B B2	08.10.2009
-----	-----	-----	-----
US2012101118 A1	26.04.2012	RS52428 B	28.02.2013
		JP2012255019 A	27.12.2012
		HRP20120619T TI	31.10.2012
		CO6220959 A2	19.11.2010
		HK1 123748 A1	26.10.2012

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2013/070272

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
		KR20080091265 A	09.10.2008
		ZA200806965 A	29.07.2009
		MA30310 B 1	01.04.2009
		TW200808318 A	16.02.2008
		AR059194 A1	12.03.2008
		US2009 169626 A1	02.07.2009
		SI1986650T T 1	30.11.2012
		SG169353 A1	30.03.2011
		PT1986650E E	24.08.2012
		PL1986650T T 3	30.11.2012
		NZ570358 A	12.01.2012
		KR201 10122775 A	10.11.2011
		JP2009524626 A	02.07.2009
		GEP20125578 B	25.07.2012
		ES2389223T T 3	24.10.2012
		WO2007085637 A1	02.08.2007
		EP23 11458 A1	20.04.2011
		EP2308494 A1	13.04.2011
		EP1986650 A1	05.11.2008
		EP1986650 B 1	13.06.2012
		EA200801758 A1	27.02.2009
		EA017635 B1	28.02.2013
		DK1986650T T 3	13.08.2012
		DE202007019381U	20.02.2012
		U1	25.02.2009
		CN101374521 A	02.08.2007
		CA2640339 A1	19.03.2013
		CA2640339 C	12.04.2011
		BRPI0706952 A2	02.08.2007
		AU2007209290 A1	18.09.2008
		AU2007209290 A 8	21.07.2011
		AP2258 A	01.08.2007
		EP1813276 A1	