

WO 2013/178846 A1

(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 A1

(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.

## 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 10 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.

20

#### **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.

25

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 30 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 5 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 10 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 15 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 20 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.

25 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., 30 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

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 25 sustitutivo en pacientes con dependencia a sustancias opioides, que sea efectiva y a 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 .

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, 15 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 médicaamente 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.

30

Las sales farmacéuticamente aceptables de la diacetilmorfina 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

- 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  
5 sal hidrocloruro.

### **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.

10 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.

15 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  
20 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,  
25 se emplea ácido clorhídrico.

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

### **30 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.

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*, 20<sup>a</sup> edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2000 [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 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.

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, latosa monohidrato, fosfato cálcico, hidrógeno fosfato de calcio anhidro, hidrógenofosfato de 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 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, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, 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, matodextrina, etilcelulosa, metilcelulosa, polimetacrilatos,

- 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*, 4<sup>a</sup> 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 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, expresado como peso equivalente de hidrocloruro de diacetilmorfina, y entre 0,97 y 20,8 mg de naloxona, expresado como peso equivalente de hidrocloruro 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.

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

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 hidrocloruro de diacetilmorfina, y entre 0,97 y 20,8 mg de hidrocloruro de naloxona, más preferiblemente entre 100 mg y 300 mg de hidrocloruro de diacetilmorfina y entre 3,9 y 12,5 mg de hidrocloruro de naloxona, y aún más preferiblemente 200 mg de hidrocloruro de diacetilmorfina y 8 mg de hidrocloruro de naloxona.  
10

15 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 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.

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

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

30 En una realización preferida el contenido de hidrógenofosfato de calcio y de lacto 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 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 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 Panamericana, pág. 117-129.  
10  
15

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.

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.  
20  
25

### Ejemplos

Ejemplo 1: Comprimidos de diacetilmorfina y naloxona

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

- 10 -

| <b>Componentes</b>                     | <b>Cantidad (mg)</b> | <b>Función</b>   |
|--|----------------------|------------------|
| 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       |
| Esterato 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, 5 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.
- 10 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 15 diacetilmorfina:naloxona es de 25,28:1 .

#### Ejemplo 2: Comprimidos de diacetilmorfina y naloxona

Se prepararon los comprimidos siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito 20 en el Ejemplo 1 utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

- 11 -

| <b>Componentes</b>                     | <b>Cantidad (mg)</b> | <b>Función</b>   |
|--|----------------------|------------------|
| 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 .

- 12 -

## 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 .  
10
- 2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la diacetilmorfina está en forma de su sal hidrocloruro.
- 3.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque la naloxona está en forma de su sal hidrocloruro.  
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 hidrocloruro de diacetilmorfina.  
20
- 5.- Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque la forma de dosificación unitaria contiene entre 100 mg y 300 mg de hidrocloruro de diacetilmorfina.  
25
- 6.- Composición según la reivindicación 5, caracterizada porque la forma de dosificación unitaria contiene 200 mg de hidrocloruro de diacetilmorfina.  
7.- Composición según la reivindicación 6, caracterizada porque la forma de dosificación unitaria contiene 200 mg de hidrocloruro de diacetilmorfina, y 8 mg de hidrocloruro 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 5 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 10 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.

15 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 20 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 2012101118 A1 (FLEISCHER WOLFGANG ET AL.)<br>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  |  |
| WO03013479 A1                              | 20.02.2003       | US2012201761 A1<br>US2011230510 A1<br>US2007014732 A1<br>US8017148 B2<br>MXPA04001208 A<br>US2003068371 A1<br>US7842307 B2<br>US2003068392 A1<br>US7332182 B2<br>US2003124185 A1<br>US7144587 B2<br>RU2004106611 A<br>JP2005501067 A<br>HU0401195 A2<br>HU0401195 A3<br>EP1414418 A1<br>DE20220910U U1<br>CA2456322 A1<br>BR0212019 A<br>AU2002319774B B2             | 09.08.2012<br>22.09.2011<br>18.01.2007<br>13.09.2011<br>08.07.2004<br>10.04.2003<br>30.11.2010<br>10.04.2003<br>19.02.2008<br>03.07.2003<br>05.12.2006<br>20.03.2005<br>13.01.2005<br>28.10.2004<br>28.11.2006<br>06.05.2004<br>05.08.2004<br>20.02.2003<br>09.08.2005<br>21.04.2005               |
| US2011027455 A1                            | 03.02.2011       | US2010310608 A1<br>US2011014280 A1<br>AU2009251081 A1<br>AU2009251081B B2<br>NO20051855 A<br>WO2004026283 A1<br>US2004131552 A1<br>US7815934 B2<br>EP2422775 A2<br>EP2422775 A3<br>EP2422773 A2<br>EP2422773 A3<br>EP2422772 A2<br>EP2422772 A3<br>EP1551372 A1<br>EP1551372 A4<br>CN1703200 A<br>CN1703200B B<br>CA2499550 A1<br>AU2003270778 A1<br>AU2003270778B B2 | 09.12.2010<br>20.01.2011<br>21.01.2010<br>12.07.2012<br>13.06.2005<br>01.04.2004<br>08.07.2004<br>19.10.2010<br>29.02.2012<br>18.04.2012<br>29.02.2012<br>18.04.2012<br>29.02.2012<br>18.04.2012<br>13.07.2005<br>01.08.2007<br>30.11.2005<br>29.02.2012<br>01.04.2004<br>08.04.2004<br>08.10.2009 |
| US2012101118 A1                            | 26.04.2012       | RS52428 B<br>JP2012255019 A<br>HRP20120619T TI<br>CO6220959 A2<br>HK1123748 A1  | 28.02.2013<br>27.12.2012<br>31.10.2012<br>19.11.2010<br>26.10.2012   |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ES2013/070272

| Patent document cited<br>in the search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>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 T1              | 30.11.2012          |
|   |                     | SG169353 A1                | 30.03.2011          |
|   |                     | PT1986650E E               | 24.08.2012          |
|   |                     | PL1986650T T3              | 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 T3              | 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 T3              | 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 A8            | 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 n° |
|------------|--|--|
| X          | EP 1810714 A1 (HERMANN HOLGER LARS) 25/07/2007,<br>página 4, columna 5, párrafo 26, reivindicaciones.          | 1-15                                   |
| X          | EP 1897544 A1 (HERMANN HOLGER LARS ET AL.)<br>12/03/2008, columna 8, párrafo 33, 34 y 35,<br>reivindicaciones. | 1-15                                   |
| A          | WO 03013479 A1 (EURO CELTIQUE SA ET AL.)<br>20/02/2003, Páginas 10, líneas 15-33                               | 1-15                                   |
| A          | US 2011027455 A1 (BOEHM GARTH) 03/02/2011,<br>,Página 5, párrafo 42, página 6, párrafos 52<br>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 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

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado

H. Aylagas Cancio

Nº de teléfono 91 3498563

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional nº

PCT/ES2013/070272

| C (Continuación). |  | DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES     |
|-------------------|--|--|
| Categoría *       | Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes     | Relevante para las reivindicaciones nº |
| A                 | US 2012101118 A1 (FLEISCHER WOLFGANG ET AL.)<br>26/04/2012, Reivindicaciones | 1-15                                   |

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2013/070272

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

| 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<br>US201 1230510 A1<br>US20070 14732 A1<br>US8017148 B2<br>MXPA04001208 A<br>US2003068371 A1<br>US7842307 B2<br>US2003068392 A1<br>US7332182 B2<br>US2003124185 A1<br>US7144587 B2<br>RU2004106611 A<br>JP2005501067 A<br>HU0401195 A2<br>HU0401195 A3<br>EP1414418 A1<br>DE20220910U U1<br>CA2456322 A1<br>BR0212019 A<br>AU2002319774B B2             | 09.08.2012<br>22.09.2011<br>18.01.2007<br>13.09.2011<br>08.07.2004<br>10.04.2003<br>30.11.2010<br>10.04.2003<br>19.02.2008<br>03.07.2003<br>05.12.2006<br>20.03.2005<br>13.01.2005<br>28.10.2004<br>28.11.2006<br>06.05.2004<br>05.08.2004<br>20.02.2003<br>09.08.2005<br>21.04.2005               |
| US201 1027455 A1                                      | 03.02.2011           | US20103 10608 A1<br>US201 1014280 A1<br>AU2009251081 A1<br>AU2009251081B B2<br>NO20051855 A<br>WO2004026283 A1<br>US2004131552 A1<br>US7815934 B2<br>EP2422775 A2<br>EP2422775 A3<br>EP2422773 A2<br>EP2422773 A3<br>EP2422772 A2<br>EP2422772 A3<br>EP1551372 A1<br>EP1551372 A4<br>CN1703200 A<br>CN1703200B B<br>CA2499550 A1<br>AU2003270778 A1<br>AU2003270778B B2 | 09.12.2010<br>20.01.2011<br>21.01.2010<br>12.07.2012<br>13.06.2005<br>01.04.2004<br>08.07.2004<br>19.10.2010<br>29.02.2012<br>18.04.2012<br>29.02.2012<br>18.04.2012<br>29.02.2012<br>18.04.2012<br>13.07.2005<br>01.08.2007<br>30.11.2005<br>29.02.2012<br>01.04.2004<br>08.04.2004<br>08.10.2009 |
| US2012101118 A1                                       | 26.04.2012           | RS52428 B<br>JP2012255019 A<br>HRP20120619T TI<br>CO6220959 A2<br>HK1 123748 A1   | 28.02.2013<br>27.12.2012<br>31.10.2012<br>19.11.2010<br>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 T1                        | 30.11.2012           |
|   |                      | SG169353 A1                          | 30.03.2011           |
|   |                      | PT1986650E E                         | 24.08.2012           |
|   |                      | PL1986650T T3                        | 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 T3                        | 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 T3                        | 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 A8                      | 21.07.2011           |
|   |                      | AP2258 A                             | 01.08.2007           |
|   |                      | EP1813276 A1                         | -----                |