



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 151**

51 Int. Cl.:
A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07121574 .3**

96 Fecha de presentación : **15.08.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1894562**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden un antagonista opioide.**

30 Prioridad: **15.08.2002 US 403711 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2011

73 Titular/es: **EURO-CELTIQUE S.A.**
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU

72 Inventor/es: **Oshlack, Benjamin;**
Huang, Hua-Pin;
Gullapalli, Rampurna y
Machonis, Meredith

74 Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 358 151 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**ÁMBITO DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere a composiciones de sustrato farmacéutico que comprenden a un agente terapéuticamente activo, un recubrimiento que constituye una barrera a la difusión y comprende a un polímero aniónico y un recubrimiento que comprende a un material hidrofóbico y queda aplicado como recubrimiento sobre dicho recubrimiento que constituye una barrera a la difusión.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Es conocida en el arte farmacéutico la técnica de preparar composiciones que proporcionan una liberación controlada de sustancias farmacológicamente activas contenidas en las composiciones tras administración oral a humanos y animales. Las formulaciones de liberación controlada que son conocidas en la técnica incluyen especialmente a los miembros del grupo que consta de pellets recubiertos, cápsulas y tabletas recubiertas y resinas de intercambio iónico, en donde la lenta liberación del medicamento activo es provocada mediante una descomposición selectiva del recubrimiento de la preparación o bien mediante combinación con una matriz especial para afectar a la liberación de una droga. Algunas formulaciones de liberación controlada proporcionan una correspondiente liberación secuencial de una 15 unidosis de un compuesto activo a periodos predeterminados tras la administración.

Uno de los requisitos para una composición farmacéutica aceptable es la de que la misma debe ser estable, para que así no presente una considerable descomposición del ingrediente activo durante el periodo de tiempo que transcurre entre la fabricación de la composición y el uso de la misma por parte del paciente.

20 En ciertos casos se ha comprobado que ciertos ingredientes activos pueden tender a salirse o rezumar a través de los recubrimientos de ciertas formas posológicas durante el proceso de fabricación, lo cual puede redundar en la liberación inmediata del agente activo al tener lugar la administración del mismo cuando lo que se desea es una liberación controlada del agente activo. Adicionalmente, en ciertos casos la fuga o filtración del agente activo puede redundar en la práctica liberación del agente activo, cuando lo que se desea es que no se produzca liberación alguna o que prácticamente no se produzca liberación alguna del agente activo.

25 La WO 01/58447 da a conocer una forma posológica de liberación controlada que contiene un agonista opioide, un antagonista opioide y un material de liberación controlada, liberando dicha forma posológica durante un intervalo de dosificación una cantidad analgésica o subanalgésica del agonista opioide junto con una cantidad de dicho antagonista opioide eficaz para atenuar un efecto secundario de dicho agonista opioide.

30 Hay en la técnica necesidad de desarrollar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada en las que el ingrediente activo que está presente en la formulación no migre a través del recubrimiento de liberación controlada durante el proceso de fabricación y/o en el almacenamiento antes de la administración de la formulación.

OBJETOS Y BREVE EXPOSICIÓN DE LA INVENCION

35 Es un objeto de la presente invención el de aportar una formulación farmacéutica de liberación controlada que tenga una mejorada estabilidad del agente terapéutico en la formulación mediante la inclusión de un polímero aniónico en la formulación.

Es un objeto adicional de ciertas realizaciones de la presente invención el de aportar una formulación farmacéutica oral de liberación controlada que tenga una reducida migración de agente terapéutico a través del recubrimiento de liberación controlada durante el proceso de fabricación y/o en el almacenamiento antes de la administración de la formulación.

40 Es un objeto adicional de ciertas realizaciones de la presente invención el de aportar una formulación farmacéutica oral que comprenda un sustrato que tenga un agente terapéutico, un recubrimiento que constituya una barrera a la difusión y comprenda un polímero aniónico aplicado como recubrimiento sobre el sustrato, y un recubrimiento que comprenda un material hidrofóbico aplicado como recubrimiento sobre el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión.

45 Estos objetos y otros son alcanzados por la presente invención, que está dirigida en parte a una formulación farmacéutica que comprende un agente terapéutico, un recubrimiento que constituye una barrera a la difusión y un recubrimiento que comprende un material hidrofóbico.

La presente invención está dirigida a una formulación de sustrato como la que se define en la reivindicación 1.

En ciertas realizaciones preferidas, la formulación farmacéutica comprende una formulación realizada en forma de perlas inertes farmacéuticamente aceptables.

50 En ciertas realizaciones, el recubrimiento que comprende al material hidrofóbico proporciona la liberación controlada del agente terapéutico.

En ciertas realizaciones, el recubrimiento que comprende al material hidrofóbico da lugar al secuestro del agente

terapéutico.

El agente terapéutico es un antagonista opioide protonado, como p. ej. una droga que está cargada positivamente.

5 La formulación farmacéutica de la presente invención comprende un sustrato que comprende un antagonista opioide, un recubrimiento que constituye una barrera a la difusión y comprende un polímero aniónico aplicado como recubrimiento sobre el sustrato, y un recubrimiento que comprende un material hidrofóbico aplicado como recubrimiento sobre dicho recubrimiento que constituye una barrera a la difusión.

10 En ciertas realizaciones, la formulación farmacéutica de la presente invención comprende un sustrato que comprende un analgésico opioide, un recubrimiento que constituye una barrera a la difusión y comprende un polímero aniónico aplicado como recubrimiento sobre el sustrato, y un recubrimiento que comprende un material hidrofóbico aplicado como recubrimiento sobre dicha barrera a la difusión que da lugar a la liberación controlada del analgésico opioide.

A los efectos de la presente invención, la expresión “liberación controlada” significa que el agente terapéutico es liberado desde la formulación a una velocidad controlada de forma tal que se mantienen en sangre a lo largo de un prolongado periodo de tiempo unos niveles terapéuticamente beneficiosos (pero inferiores a los niveles tóxicos) del agente, proporcionando así p. ej. un efecto terapéutico de 8 a 24 horas de duración.

15 A los efectos de la presente invención, el vocablo “secuestrado” significa que el agente terapéutico no es liberado o bien prácticamente no es liberado cuando la forma posológica se administra intacta. Por ejemplo, la Publicación Nº WO 01/58451 al amparo del PCT da a conocer una forma posológica oral que comprende un antagonista opioide secuestrado que no es liberado o bien prácticamente no es liberado cuando la forma posológica es administrada intacta.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 La presente invención está dirigida a mejorar la estabilidad de una formulación farmacéutica oral de liberación controlada que comprende un agente terapéutico mediante la inclusión de un polímero aniónico en la formulación. La formulación de la presente invención preferiblemente tiene tres componentes. El primer componente es un sustrato que comprende uno o varios agentes terapéuticos. El agente terapéutico está preferiblemente aplicado como recubrimiento sobre el sustrato. El segundo componente es una capa de polímero aniónico que queda aplicada como recubrimiento sobre el sustrato que comprende al agente terapéutico (quedando p. ej. aplicada como recubrimiento sobre el agente terapéutico). El tercer componente es un recubrimiento que comprende un material hidrofóbico y queda aplicado como recubrimiento sobre el segundo componente. El tercer componente puede dar lugar a la liberación controlada del agente terapéutico, o bien y como alternativa puede dar lugar al secuestro del agente terapéutico. El agente terapéutico es un antagonista opioide protonado (p. ej. cargado positivamente), y el polímero aniónico del segundo componente, que tiene una afinidad para con la molécula de droga protonada, se une al agente terapéutico e impide la difusión del mismo a través del recubrimiento hidrofóbico de la formulación durante el proceso de fabricación y/o en el almacenamiento antes de la administración. La difusión del agente a través del recubrimiento hidrofóbico es especialmente problemática durante el proceso de fabricación, cuando el material hidrofóbico es aplicado al sustrato en forma de una dispersión acuosa. En consecuencia, el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión es útil en tales realizaciones para impedir o reducir la migración durante la aplicación de la dispersión acuosa de material hidrofóbico.

35 Los agentes terapéuticos que se contempla usar en las formulaciones de la presente invención son preferiblemente drogas protonadas (p. ej. cargadas positivamente) que tienen afinidad para con el polímero aniónico de la capa de polímero aniónico. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico de la presente invención es un antagonista narcótico (como p. ej. naltrexona, naloxona y nalorfona) y/o un analgésico opiáceo (como p. ej. anileridina, buprenorfina, codeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorфона, levorfanol, morfina, meperidina, oxicodona, oximorфона y tramadol). En ciertas realizaciones alternativas, el agente terapéutico puede ser seleccionado de entre los miembros del grupo que consta p. ej. de drogas cardiovasculares (como p. ej. acebutolol, amiodarona, clonidina, enalapril, guanfacina, hidralacina, mecamilamina, nicardipina, nifenalol, procainamida, quinidina, sotalol i verapamilo), antihistaminas (como p. ej. antazolina, bromofeniramina, carbinoxamina, cetiricina, clorfeniramina, clemastina, difenhidramina, doxilamina y prometacina), drogas respiratorias (como p. ej. dextrometorfano, pseudoefedrina y albuterol), estimulantes del CNS (CNS = sistema nervioso central) (como p. ej. anfetamina, cafeína, metilfenidato y sibutramina), drogas antivirales/antibacterianas/antimaláricas (como p. ej. amantadina, amikacina, amodiaquina, becampicilina, cloroquina, primaquina y quinina), antidepresivos (como p. ej. acepromacina, amitriptilina, bupropión, desipramina, doxepina, fluoxetina, imipramina, nefazodona, nortriptilina, fenelcina, protriptilina, sertralina, trazodona, trimipramina y venlafaxina), anestésicos (como p. ej. bupivacaína, cloroprocaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, procaína y tetracaína), depresores del CNS (buspirona, clordiazepóxido, flurazepam, hidroxicina, midazolam y zolpidem), mezclas de los mismos, sales de los mismos y cosas similares. En ciertas realizaciones, el agente comprende a un antagonista opioide. En ciertas realizaciones, el agente comprende tanto a un analgésico como a un antagonista opioide. En realizaciones preferidas, la molécula de droga está en forma de la sal ácida de la molécula de droga.

55 Preferiblemente el agente terapéutico es aplicado al sustrato. Los sustratos recubiertos con el agente terapéutico pueden prepararse p. ej. disolviendo el agente terapéutico en un solvente tal como agua y luego aplicando por pulverización la solución a los sustratos, que serán p. ej. perlas nu pariel de 18/20. Un método preferido para aplicar el agente terapéutico al sustrato es el que hace uso de una película de polímero. Un ejemplo de una película de polímero

que puede ser usada en la presente invención incluye por ejemplo y sin carácter limitativo a los materiales que pertenecen al grupo que consta de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, mezclas de los mismos y materiales similares. El polímero puede ser disuelto o dispersado en un medio acuoso u orgánico con el agente terapéutico, y puede ser entonces aplicado como recubrimiento sobre los sustratos. Además del agente terapéutico, la película de polímero puede contener cargas, pigmentos y colorantes opcionales de los que son conocidos en la técnica.

Como se describe más adelante, para aplicar el recubrimiento que comprende al agente terapéutico al sustrato pueden emplearse técnicas de recubrimiento convencionales tales como las de recubrimiento por pulverización o recubrimiento por volteo en rotación en tambor. La cantidad de agente terapéutico que se aplique al sustrato puede variar en dependencia de la concentración que se desee en el producto acabado. Preferiblemente, la cantidad del peso de la película que incluye al agente terapéutico y se aplica sobre el sustrato es la que da lugar a una ganancia de peso de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 50% en peso, y más preferiblemente la que da lugar a una ganancia de peso de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 30%.

Los sustratos a usar en la presente invención incluyen, por ejemplo y sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de perlas, microesferas, pepitas, pellets, perlas de resina de intercambio iónico, otros sistemas multiparticulados y sustratos similares. Preferiblemente los sustratos de la presente invención son perlas inertes farmacéuticamente aceptables. Las perlas están típicamente hechas de un material o de una mezcla de materiales que, aunque sin carácter limitativo, se seleccionan de entre los miembros del grupo que consta de sucrosa, manitol, lactosa, dextrosa, sorbitol, celulosa, almidón, mezclas de los mismos y materiales similares. El tamaño preferido de las perlas inertes está situado dentro de la gama de tamaños que va desde 0,1 mm hasta aproximadamente 2,5 mm. Las perlas inertes son preferiblemente perlas prefabricadas de las que son conocidas en la técnica (como p. ej. perlas PG non-pareil). En ciertas realizaciones, los sustratos a usar en la presente invención pueden incluir a un sistema multiparticulado matriz, lo cual puede comprender al agente terapéutico en una pluralidad de matrices de liberación inmediata, o bien a una formulación de matriz comprimida (como p. ej. una tableta de matriz) que comprenda al agente terapéutico en una matriz de liberación inmediata o controlada.

Según la presente invención, los sustratos que comprenden al agente terapéutico son entonces recubiertos con el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión. En una realización preferida en la que el sustrato es una perla, la formulación comprende una pluralidad de perlas recubiertas con el agente terapéutico, que son luego recubiertas con un recubrimiento que constituye una barrera a la difusión.

El recubrimiento que constituye una barrera a la difusión comprende a un polímero aniónico y opcionalmente a otros excipientes. Los ejemplos de polímeros aniónicos a usar en la presente invención incluyen por ejemplo y sin carácter limitativo a los miembros del grupo que consta de polímeros y copolímeros de ácido acrílico, polímeros y copolímeros de ácido metacrílico, polímeros de recubrimiento entérico no acrílicos, mezclas de los mismos y sustancias similares. En lugar del polímero aniónico o además del mismo son también útiles según la presente invención derivados de celulosa (como p. ej. carboximetilcelulosa), almidones (almidón carboximetílico), gomas (goma de xantano), mezclas de los mismos y sustancias similares que tengan afinidad para con el agente terapéutico protonado incluido en la formulación.

Los ejemplos de polímeros y copolímeros de ácido acrílico y de polímeros y copolímeros de ácido metacrílico incluyen, por ejemplo y sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de carboxipolimetileno, poli(ácido acrílico), poli(acrilamida), copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida y ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico consta de uno o varios copolímeros de amoniometacrilato. Los copolímeros de amoniometacrilato son perfectamente conocidos en la técnica y están descritos en NF XVII como copolímeros plenamente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario.

Pueden también ser útiles a efectos de la presente invención ciertos polímeros tipo éster de ácido metacrílico de una familia de copolímeros sintetizados a partir de metacrilato de dietilaminoetilo y otros ésteres metacrílicos neutros, también conocidos como metacrilatos poliméricos o copolímeros de ácido metacrílico, que son suministrados comercialmente con la marca Eudragit® por la Röhm Tech, Inc. Hay varios tipos distintos de Eudragit®. Por ejemplo, el Eudragit® E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que se hincha y se disuelve en medios ácidos. El Eudragit® L es un copolímero de ácido metacrílico que no se hincha a un pH aproximadamente < 5,7 y es soluble a un pH aproximadamente > 6. El Eudragit® S no se hincha a un pH aproximadamente < 6,5 y es soluble a un pH aproximadamente > 7. El Eudragit® RL y el Eudragit® RS son hinchables en agua, y la cantidad de agua que es absorbida por estos polímeros es dependiente del pH, si bien las formas posológicas recubiertas con Eudragit® RL y RS son independientes del pH.

El recubrimiento que constituye una barrera a la difusión puede comprender una mezcla de dos lacas de resina acrílica que son suministradas comercialmente por la Rohm Pharma bajo los nombres comerciales Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D, respectivamente. El Eudragit® RL30D y el Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y

metacrílicos con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario, siendo la relación molar de grupos amonio a los restantes ésteres (met)acrílicos neutros de 1:20 en el Eudragit® RL30D y de 1:40 en el Eudragit® RS30D. El peso molecular medio es de aproximadamente 150.000.

5 Ciertos polímeros de recubrimiento entérico no acrílicos que son adecuados para ser usados en el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión según la presente invención incluyen, por ejemplo y sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, trimelitato de acetato de celulosa, acetoftalato de celulosa, tereftalato de acetato de celulosa, ftalato de alcohol polivinílico, mezclas de los mismos y polímeros similares.

10 Pueden incluirse en el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión otros ingredientes opcionales tales como por ejemplo plastificantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, cargas, etc. como los que se describen de aquí en adelante. En ciertas realizaciones preferidas, el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión incluye a un plastificante como se describe más adelante.

15 El recubrimiento que constituye una barrera a la difusión es aplicado a los sustratos que comprenden al agente terapéutico en una cantidad de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 20% en peso, y preferiblemente de poco más o menos un 1 a poco más o menos un 10% en peso de los sustratos que comprenden al agente terapéutico. Como en el caso de la aplicación del agente terapéutico a los sustratos, el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión puede ser aplicado pulverizando una adecuada solución o dispersión que comprenda al polímero aniónico empleando una adecuada mezcla de solventes y usando técnicas conocidas en el ramo. El recubrimiento que constituye
20 una barrera a la difusión preferiblemente impide la migración o reduce la cantidad de migración del agente terapéutico desde la forma posológica al tener una afinidad para con el agente terapéutico protonado del sustrato.

Tras haber sido los sustratos que comprenden al agente terapéutico recubiertos con el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión, los mismos son entonces recubiertos con un recubrimiento que comprende un material hidrofóbico. Preferiblemente el material hidrofóbico da lugar a la liberación controlada del agente terapéutico, o al secuestro del
25 agente terapéutico.

Ciertos materiales hidrofóbicos a incluir en el recubrimiento incluyen, por ejemplo y sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de materiales y polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, mezclas de los mismos y materiales similares.

30 En ciertas realizaciones el material hidrofóbico comprende a un material celulósico o a polímeros celulósicos, incluyendo alquicelulosas. Simplemente a modo de ejemplo, un polímero alquicelulósico preferido es la etilcelulosa, si bien el artesano apreciará que otros polímeros de celulosa y/o alquicelulosa pueden ser empleados fácilmente, ya sea en solitario o bien en cualquier combinación, como la totalidad o parte del recubrimiento hidrofóbico según la invención.

35 Una dispersión acuosa de etilcelulosa que está disponible comercialmente es el producto llamado Aquacoat® (de la FMC Corp., de Philadelphia, Pennsylvania, EE.UU.). El Aquacoat® se prepara disolviendo la etilcelulosa en solvente orgánico inmiscible con agua y luego emulsionándola en agua en presencia de un agente superficactivo y de un estabilizador. Tras homogeneización para generar gutículas submicrométricas, se procede a evaporar el solvente orgánico bajo vacío para así formar un pseudolátex. El plastificante no es incorporado al pseudolátex durante la fase de fabricación. Así, antes de usarlo como recubrimiento, es necesario mezclar íntimamente el Aquacoat® con un plastificante adecuado antes de proceder al uso.

40 Otra dispersión acuosa de etilcelulosa está disponible comercialmente en forma del producto llamado Surelease® (de la Colorcon, Inc., de West Point, Pennsylvania, EE.UU.). Este producto se prepara incorporando plastificante a la dispersión durante el proceso de fabricación. Una masa fundida en caliente hecha a base de un polímero, un plastificante (sebacato de dibutilo) y un estabilizador (ácido oleico) se prepara en forma de una mezcla homogénea, que es luego diluida con una solución alcalina para así obtener una dispersión acuosa que puede ser directamente aplicada
45 a sustratos.

En ciertas realizaciones el material hidrofóbico comprende a un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable como los que se ha indicado anteriormente que son deseables, incluyendo los mismos, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de copolímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida y ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

50 El ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico consta de uno o varios copolímeros de aminiometacrilato. A fin de obtener un perfil de disolución deseable, puede ser necesario incorporar dos o más copolímeros de aminiometacrilato que tengan distintas propiedades físicas, tal como distintas relaciones molares de los grupos amonio cuaternario a los ésteres (met)acrílicos neutros.

Ciertos polímeros tipo éster de ácido metacrílico son útiles para preparar recubrimientos dependientes del pH que

5 pueden ser usados según la presente invención. Por ejemplo, hay una familia de copolímeros que se sintetizan a partir de metacrilato de dietilaminoetil y otros ésteres metacrílicos neutros, siendo dichos copolímeros también conocidos como copolímeros de ácido metacrílico o metacrilatos poliméricos, que son suministrados comercialmente en forma del producto llamado Eudragit®, de la Röhm Tech, Inc. Como se ha descrito anteriormente, hay varios tipos distintos de Eudragit®.

10 En ciertas realizaciones preferidas, el recubrimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica que son suministradas comercialmente por la Rohm Pharma bajo los nombres comerciales Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D como se ha descrito anteriormente. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de Eudragit® RL/RS son insolubles en agua y en los fluidos digestivos. Sin embargo, los recubrimientos formados a base de las mismas son hinchables y permeables en soluciones acuosas y en los fluidos digestivos.

15 Las dispersiones de Eudragit® RL/RS de la presente invención pueden hacerse mediante mezcla en cualquier proporción que se desee a fin de obtener finalmente una formulación de liberación controlada que tenga un perfil de disolución deseable. Pueden obtenerse deseables formulaciones de liberación controlada por ejemplo mediante un recubrimiento retardante hecho a base de un 100% de Eudragit® RL, un 50% de Eudragit® RL y un 50% de Eudragit® RS, y un 10% de Eudragit® RL y un 90% de Eudragit® RS. Naturalmente, un experto en la materia será consciente de que pueden también usarse otros polímeros acrílicos, tales como por ejemplo el Eudragit® L.

20 En ciertas realizaciones en las que el recubrimiento comprende a una dispersión acuosa de un material hidrofóbico tal como por ejemplo una alquilcelulosa o un polímero acrílico, la inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa de material hidrofóbico mejorará adicionalmente las propiedades físicas del recubrimiento de liberación controlada. Por ejemplo, debido al hecho de que la etilcelulosa tiene una relativamente alta temperatura de transición vítrea y no forma películas flexibles bajo condiciones de recubrimiento normales, es preferible incorporar un plastificante a un recubrimiento de liberación controlada que contenga un recubrimiento de etilcelulosa antes de usarlo como material de recubrimiento. Generalmente, la cantidad de plastificante que se incluye en una solución de recubrimiento es de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 50 por ciento en peso del material hidrofóbico. La concentración del plastificante, sin embargo, puede ser correctamente determinada tan sólo tras detenida experimentación con la solución de recubrimiento y el método de aplicación de los que se trate específicamente.

25 Los ejemplos de plastificantes adecuados para etilcelulosa incluyen, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de plastificantes hidrosolubles tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo y triacetina, si bien es posible que puedan usarse otros plastificantes hidrosolubles (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, etc.).

30 Los ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención incluyen, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo y posiblemente 1,2-propilenglicol. Otros plastificantes que han demostrado ser adecuados para acrecentar la elasticidad de las películas hechas a base de películas acrílicas tales como soluciones de laca Eudragit® RL/RS incluyen a los miembros del grupo que consta de polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para ser usado en la presente invención.

35 En ciertas realizaciones en las que una dispersión acuosa de un polímero hidrofóbico tal como una alquilcelulosa es aplicada al sustrato, el sustrato recubierto es curado a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del polímero plastificado y a una humedad relativa superior a la de las condiciones ambientales, hasta ser alcanzado un punto final en el cual la formulación recubierta alcanza un perfil de disolución que prácticamente no se ve afectado por la exposición a las condiciones de almacenamiento, p. ej. de elevada temperatura y/o humedad. Generalmente, en tales formulaciones el tiempo de curado es de aproximadamente 24 horas o más, y las condiciones de curado pueden ser, por ejemplo, las de aproximadamente 60°C y una humedad relativa de aproximadamente un 85%. Se expone información detallada relativa a la estabilización de formulaciones de este tipo en las Patentes U.S. Núms. 5.273.760, 5.681.585 y 5.472.712.

40 En las formulaciones en las que un recubrimiento de liberación controlada que comprende una dispersión acuosa de un polímero acrílico es aplicado al sustrato, se prefiere que el sustrato recubierto con el recubrimiento de liberación controlada sea curado a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del polímero plastificado hasta ser alcanzado un punto final en el cual la formulación recubierta con el recubrimiento de liberación controlada alcanza un perfil de disolución que prácticamente no se ve afectado por la exposición a las condiciones de almacenamiento, p. ej. de elevada temperatura y/o humedad. Generalmente, el tiempo de curado es de aproximadamente 24 horas o más, y la temperatura de curado puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 45°C. Se expone información detallada relativa a la estabilización de las formulaciones de este tipo en las Patentes U.S. Núms. 5.286.493, 5.580.578 y 5.639.476.

45 El perfil de liberación controlada de las formulaciones recubiertas de la invención puede ser alterado por ejemplo variando la cantidad de recubrimiento con la dispersión acuosa de material hidrofóbico, alterando la manera de añadir el plastificante a la dispersión acuosa de material hidrofóbico, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrofóbico, mediante la inclusión de adicionales ingredientes o excipientes, alterando el método de fabricación, usando

combinaciones de dichas estrategias y haciendo cosas similares.

Además del plastificante y del sistema solvente (como p. ej. agua), las soluciones de recubrimiento de la presente invención preferiblemente contienen un colorante para proporcionar elegancia y distinción de producto. El color puede ser por ejemplo añadido a la dispersión acuosa de material hidrofóbico. Puede por ejemplo añadirse color al Aquacoat mediante el uso de dispersiones de color basadas en alcohol o en propilenglicol, escamas de aluminio molidas y opacificantes tales como dióxido de titanio, añadiendo el color con cizallamiento a la solución de polímero hidrosoluble y usando luego bajo cizallamiento para el Aquacoat plastificado. Como alternativa puede usarse cualquier método adecuado para dar color a las formulaciones de la presente invención. Los ingredientes adecuados para dar color a la formulación cuando se usa una dispersión acuosa de un polímero acrílico incluyen a los miembros del grupo que consta de dióxido de titanio y pigmentos de color, tales como pigmentos de óxido de hierro. La incorporación de pigmentos puede sin embargo incrementar el efecto retardante del recubrimiento de liberación controlada.

La dispersión acuosa plastificada (p. ej. una solución o suspensión) de material hidrofóbico puede ser aplicada al sustrato que comprende al agente terapéutico mediante pulverización usando para ello cualquier equipo de pulverización adecuado de los que son conocidos en la técnica. La dispersión puede ser aplicada a los sustratos recubiertos con la barrera a la difusión y que comprenden al agente terapéutico en un tambor de recubrimiento convencional, o bien y como alternativa, usando un sistema automatizado tal como un granulador CF, como por ejemplo un granulador FREUND CF, un procesador de lecho fluidizado GLATT, un AEROMATIC, un ACCELA-COTA modificado o cualquier otro equipo de recubrimiento de perlas adecuadamente automatizado.

Preferiblemente se aplican 2-25 ml de la solución/suspensión por capa por kilogramo de sustrato. En un sistema automatizado la cantidad total de solución/suspensión aplicada al sustrato es la misma como la aplicada en un tambor de recubrimiento convencional, exceptuando que la solución/suspensión es aplicada continuamente.

Preferiblemente, cuando se usa un tambor de recubrimiento por volteo en rotación el recubrimiento es aplicado a razón de 20-30 capas entre los distintos pasos de secado hasta haber sido aplicadas todas las capas. Entre aplicaciones los sustratos pueden ser secados por espacio de más de 12 horas a una temperatura de 50°C – 60°C, siendo la más adecuada la temperatura de secado de 55°C.

En un sistema de recubrimiento automatizado la tasa de aplicación de solución/suspensión puede ser de 0,5-10 g/kg de sustrato/min.

En un método preferido se usa un sistema Wurster de lecho fluidizado en el cual un chorro de aire que es inyectado por debajo fluidifica el sustrato y efectúa un secado mientras el recubrimiento de polímero acrílico es aplicado por pulverización. En ciertas realizaciones se aplica al sustrato recubierto con la barrera a la difusión y que comprende al agente terapéutico una cantidad de la dispersión acuosa de material hidrofóbico suficiente para obtener una predeterminada liberación controlada del agente terapéutico (es decir, de la droga) cuando el sustrato recubierto es expuesto a soluciones acuosas, como p. ej. fluido gástrico.

En ciertas realizaciones se aplica opcionalmente a los sustratos una adicional capa exterior de un material pelculígeno, tal como Opadry®, tras haber sido los sustratos recubiertos con el recubrimiento hidrofóbico. En caso de aplicarse, esta capa exterior se pone preferiblemente a fin de reducir considerablemente la aglomeración de las perlas.

Tras haber sido los sustratos (como p. ej. perlas) recubiertos con la barrera a la difusión recubiertos exteriormente con el recubrimiento hidrofóbico, los sustratos recubiertos (como p. ej. las perlas de liberación controlada) que han quedado formados pueden ser introducidos en cápsulas de gelatina dura o blanda. Como alternativa, los sustratos recubiertos pueden ser comprimidos para así formar con los mismos tabletas, usando para ello un aglutinante y/o un agente endurecedor de los que son comúnmente empleados en la fabricación de tabletas, tales como por ejemplo y sin carácter limitativo los miembros del grupo que consta de la celulosa microcristalina que se vende bajo la Marca de Fábrica "AVICEL" o un polvo cocrystalizado de dextrinas altamente modificadas (3% en peso) y sucrosa que se vende bajo la Marca de Fábrica "DI-PAC", de forma tal que se mantenga la velocidad de disolución específica de los sustratos de liberación controlada (como p. ej. perlas).

Después de haber formado con la mezcla una tableta, puede ser deseable aplicar un recubrimiento muy delgado a la superficie externa de la tableta. Cuando se le aplique, la función del recubrimiento es la de favorecer la integridad de la tableta. El recubrimiento puede comprender un polímero, tal como alcohol polivinílico o un polivinilpirrolidol, que mantiene a la tableta intacta pero no inhibe la absorción capilar por parte de la tableta una vez puesta la misma en el entorno acuoso de uso (como p. ej. el sistema gastrointestinal), si bien el tiempo de disolución puede verse ligeramente incrementado cuando se aplique un recubrimiento a la tableta.

En ciertas realizaciones, las formulaciones de la presente invención pueden adicionalmente incluir un lubricante que puede ser mezclado con cualquiera de los recubrimientos antes de su aplicación. Los lubricantes adecuados incluyen por ejemplo a los miembros del grupo que consta de talco, estearato de magnesio, estearato sódico, ácido esteárico, estearato cálcico, oleato de magnesio, ácido oleico, oleato potásico, ácido caprílico, estearilfumarato sódico y palmitato de magnesio, mezclas de los mismos y materiales similares. Generalmente, cuando esté presente un lubricante, la cantidad de lubricante será de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%, y preferiblemente de poco más o

menos un 0,1% a poco más o menos un 5%.

5 En ciertas realizaciones, las formulaciones de la presente invención pueden adicionalmente incluir un aglutinante. El aglutinante puede ser cualquier aglutinante farmacéuticamente aceptable de los que son conocidos para los expertos en la materia. Tales aglutinantes incluyen por ejemplo a los miembros del grupo que consta de polivinilpirrolidona, gomas naturales y sintéticas, incluyendo a la goma arábica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, pululana, dextrina, almidón, mezclas de los mismos y aglutinantes similares. El aglutinante puede ser mezclado con cualquiera de los recubrimientos antes de la aplicación, o bien puede ser disuelto o dispersado en una solución acuosa u orgánica, o en una mezcla de las mismas. Son especialmente preferidas las soluciones o dispersiones acuosas de aglutinante. Los agentes aglutinantes adecuados de los que se considera en general que son hidrosolubles incluyen a los miembros del grupo que consta de polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y almidón de maíz. Son conocidos para los expertos en la materia muchos otros agentes aglutinantes hidrosolubles que serían adecuados para ser usados en conjunción con la presente invención.

10 En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención adicionalmente comprenden un soporte farmacéuticamente aceptable. Generalmente, los soportes a usar aquí son, por ejemplo y sin carácter limitativo, miembros del grupo que consta de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, lactosa, dextrosa, sucrosa, almidón, sorbitol, manitol, mezclas de los mismos y sustancias similares. Otros ejemplos de soportes y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados para hacer formas posológicas orales están descritos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

15 Otros ingredientes opcionales que pueden ser incluidos en las formulaciones de la presente invención incluyen a deslizantes tales como talco, dióxido de titanio, estearato de magnesio, dióxido de silicio, sebacato de dibutilo, hidróxido amónico, ácido oleico, sílice coloidal, mezclas de los mismos y materiales similares, que pueden ser mezclados con cualesquiera de los recubrimientos antes de la aplicación y/o pueden ser disueltos o dispersados en un solvente acuoso y/u orgánico antes de la aplicación.

20 En ciertas realizaciones, las formulaciones de la presente invención adicionalmente incluyen un agente modificador de la liberación. Los agentes modificadores de la liberación que funcionan como formadores de poros pueden ser orgánicos o inorgánicos, e incluyen a materiales que en el entorno de uso pueden ser separados del recubrimiento de liberación controlada por disolución, extracción o lixiviación. Los formadores de poros pueden comprender a uno o varios materiales hidrofílicos tales como hidroxipropilmetilcelulosa. En ciertas realizaciones preferidas, el agente modificador de la liberación es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos y mezclas de cualesquiera de las sustancias anteriormente mencionadas.

25 Los recubrimientos de liberación controlada de la presente invención pueden también incluir agentes promotores de la erosión tales como almidón y gomas.

30 Los recubrimientos de liberación controlada de la presente invención pueden también incluir materiales útiles para hacer lámina microporosa en el entorno de uso, tales como policarbonatos que consten de poliésteres lineales de ácido carbónico en los cuales los grupos carbonato sean recurrentes en la cadena polimérica.

35 Los recubrimientos de liberación controlada de la presente invención pueden también incluir unos medios de salida que comprendan al menos un pasaje, un orificio o algo similar. El pasaje puede formarse por métodos tales como los que se dan a conocer en las Patentes U.S. Núms. 3.845.770, 3.916.889, 4.063.064 y 4.088.864. El pasaje puede tener cualquier forma, tal como una forma redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular, etc.

40 En ciertas realizaciones puede ser necesario incluir un estabilizador en la formulación de la presente invención para impedir la degradación del agente terapéutico. Por ejemplo, un producto de degradación de clorhidrato de naltrexona incluye a título de ejemplo y sin carácter limitativo a los miembros del grupo que consta de 10-hidroxinaltrexona, 10-cetonaltrexona, 2,2' bisnaltrexona (pseudonaltrexona), óxidos de 2,2' bisnaltrexona, dióxidos de 2,2' bisnaltrexona, aducto aldólico de naltrexona y 10-hidroxinaltrexona, aducto aldólico de naltrexona y 10-cetonaltrexona, naltrexona-N-óxido, 10-hidroxinaltrexona-N-óxido, 10-cetonaltrexona-N-óxido, semiquinonas de naltrexona, peróxidos radicales libres de naltrexona, aducto aldólico de naltrexona, aductos aldólicos de naltrexona acoplados en la posición 7,6, aductos aldólicos de naltrexona acoplados en la posición 6,5, aducto con enlace éter de naltrexona, aducto con enlace éter de naltrexona y 10-hidroxinaltrexona, aducto con enlace éter de naltrexona y 10-cetonaltrexona, naltrexona deshidrogenada, hidroxinaltrexona, cetonalnaltrexona, sales de los mismos y mezclas de los mismos y sustancias similares.

45 Los estabilizadores a usar en esta invención para impedir la degradación del clorhidrato de naltrexona, p. ej., incluyen por ejemplo y sin carácter limitativo a los miembros del grupo que consta de ácidos orgánicos, ácidos carboxílicos, sales ácidas de aminoácidos (como p. ej. cisteína, L-cisteína, clorhidrato de cisteína, clorhidrato de glicina o diclorhidrato de cistina), metabisulfito sódico, ácido ascórbico y sus derivados, ácido málico, ácido isoascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido palmítico, carbonato sódico, carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato cálcico, fosfato de hidrógeno y calcio, dióxido de azufre, sulfito sódico, bisulfato sódico, tocoferol, así como sus derivados hidrosolubles y liposolubles, tales como p. ej. tocofersolan o acetato de tocoferol, sulfitos, bisulfitos y sulfitos de hidrógeno o metal alcalino, metal alcalinotérreo y otros metales, ésteres PHB (ésteres PHB = ésteres del ácido parahidroxibenzoico), galatos,

5 hidroxianisol butilado (BHA) o hidroxitolueno butilado (BHT) y 2,6-di-t-butil-alfa-dimetilamino-p-cresol, t-butilhidroquinona, di-t-amilhidroquinona, di-t-butilhidroquinona, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, pirocatecol, pirogalol, propil/galato y ácido nordihidroguayarático, así como ácidos grasos inferiores, ácidos frutales, ácidos fosfóricos, ácidos sórbicos y benzoicos así como sus sales, ésteres, derivados y compuestos isoméricos, palmitato de
 10 ascorbilo, lecitinas, derivados de benceno mono- y polihidroxilados, ácido etilendiaminotetracético y sus sales, ácido citracónico, conidendrina, carbonato de dietilo, metilendioxi-fenoles, cefalinas, ácido β,β' -ditiopropiónico, bifenilo y otros derivados fenílicos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas, el estabilizador es BHT. En otras realizaciones preferidas, el estabilizador es ácido ascórbico. La totalidad o parte del ácido ascórbico puede ser sustituida por un ascorbato metálico o amónico, como p. ej. ascorbato(s) de sodio, potasio y/o yodo. Se prefiere el ascorbato sódico.

Además de los ingredientes anteriormente mencionados, las composiciones de la presente invención pueden también contener cantidades adecuadas de otros materiales, como p. ej. adyuvantes para la granulación, colorantes y saborizantes de los que son convencionales en la técnica farmacéutica. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para darle el efecto deseado a la composición deseada.

15 En ciertas realizaciones de la presente invención, el agente terapéutico puede también ser incluido en un recubrimiento de liberación inmediata de la formulación. El recubrimiento de liberación inmediata del agente terapéutico se incluye en una cantidad que sea eficaz para reducir el tiempo que transcurre hasta ser alcanzada la máxima concentración del agente terapéutico en la sangre (p. ej. en el plasma). En ciertas realizaciones, la capa de liberación inmediata se aplica como recubrimiento sobre el recubrimiento de liberación controlada. Por otro lado, la capa de liberación inmediata puede ser aplicada como recubrimiento sobre la superficie de las tabletas o cápsulas de la formulación final. Un experto en la
 20 materia aún reconocería otras maneras alternativas de incorporar una forma de liberación inmediata del agente terapéutico a la formulación. En ciertas realizaciones alternativas puede aplicarse como recubrimiento sobre el recubrimiento de liberación controlada que comprende al polímero hidrofóbico una capa de liberación inmediata que comprenda un agente terapéutico distinto del agente terapéutico del sustrato de liberación controlada.

25 La presente invención está adicionalmente dirigida a un procedimiento para la preparación de las formulaciones farmacéuticas orales que aquí se describen, y como se define en la reivindicación 14.

En una realización preferida el agente terapéutico es aplicado al sustrato. A continuación de ello, el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión es aplicado sobre dicho sustrato encima del agente terapéutico. Preferiblemente el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión es aplicado hasta ser alcanzada una ganancia de peso que va desde aproximadamente un 0,1 hasta un 30%, y preferiblemente desde poco más o menos un 1 hasta un 20%. Entonces se aplica el recubrimiento hidrofóbico sobre el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión.

Los recubrimientos, incluyendo al recubrimiento con el agente terapéutico, son preferiblemente aplicados por medio de un proceso de recubrimiento pelicular, ya sea en un aparato de lecho fluidizado o bien en un proceso de recubrimiento por volteo en rotación en tambor o en un proceso de atomización, o bien y como alternativa en un proceso de recubrimiento en prensa.

En ciertas realizaciones preferidas, las capas de recubrimiento se aplican sobre el sustrato por medio de un proceso de recubrimiento pelicular, pulverizando una dispersión polimérica acuosa o una dispersión polimérica en solvente orgánico o hidroorgánico con un contenido de sólidos de entre un 1 y un 50% en peso, y preferiblemente de entre un 1 y un 25%.

40 Pueden también prepararse esferoides que comprendan al agente terapéutico, por ejemplo añadiendo un agente esferonizante a las composiciones de sustrato que se han descrito anteriormente antes o después de haber recubierto los sustratos con el recubrimiento de liberación controlada.

Las formulaciones de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, las formulaciones comprenden una pluralidad de los sustratos de liberación controlada resultantes para así contar con una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico. En ciertas realizaciones preferidas, el agente terapéutico está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación controlada eficaz al ser la misma ingerida y al entrar la misma en contacto con un fluido ambiental, como p. ej. fluido gástrico o un medio de disolución.

Puede variar en gran medida la forma final de las preparaciones farmacéuticas hechas de acuerdo con la invención. Así, se contemplan tabletas, capletas, cápsulas, bolsitas y formas similares. Se prefieren las tabletas, las capletas y las cápsulas.

Se describe más plenamente a continuación la presente invención haciendo referencia a los ejemplos acompañantes.

EJEMPLO 1 (COMPARATIVO)

En el Ejemplo 1 se prepararon perlas con naltrexona HCl que tenían la composición que se detalla en la Tabla 1:

TABLA 1

	Ingredientes	Cant./unidad (mg)	Cant./lote (g)
Paso 1. Aplicación de la droga por capas	Naltrexona HCl anhidra	0,658	12,15
	Perlas non-pareil (tamaño 30/35)	79,788	1473,0
	Opadry Clear (Transparente) (Hidroxipropilmetilcelulosa)	0,775	14,73
Paso 2. Capa de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	3,023	55,8
	Citrato de trietilo	0,756	13,95
	Monoestearato de glicerilo	0,284	5,25
Paso 3. Capa de liberación controlada	Eudragit RS30D (seco)	32,5	600,0
	Citrato de trietilo	6,5	120,0
	Cab-o-sil	1,625	30,0
Paso 4. Capa de sellado	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	4,062	75,0
Total (en seco)		130	2400

Procedimiento de Fabricación de las Perlas

1. Disolver la naltrexona HCl y el Opadry Clear (Clear = Transparente) en agua. Aplicar por pulverización la solución de la droga a las perlas non-pareil en un recubridor de lecho fluidizado con inserto Wurster.
- 5 2. Dispersar el Eudragit L30D, el citrato de trietilo y el monoestearato de glicerilo en agua. Aplicar por pulverización la dispersión a las perlas cargadas con la droga en el recubridor de lecho fluidizado.
3. Dispersar el Eudragit RS30D, el citrato de trietilo y el cabosil en agua. Aplicar por pulverización la dispersión a las perlas en el recubridor de lecho fluidizado.
- 10 4. Disolver el Opadry Clear en agua. Aplicar por pulverización la solución a las perlas en el recubridor de lecho fluidizado.
5. Curar las perlas a 40°C por espacio de 24 horas.

EJEMPLO 2 (COMPARATIVO)

En el Ejemplo 2 se prepararon perlas con Naltrexona HCl como en el Ejemplo 1 (el BHT fue añadido (disuelto) en el paso 1), teniendo las mismas la composición que se detalla en la siguiente Tabla 2:

TABLA 2

	Ingredientes	Cant./unidad (mg)	Cant./lote (g)
Paso 1. Aplicación de la droga por capas	Naltrexona HCl anhidra	0,658	12,15
	Perlas non-pareil (tamaño 30/35)	79,788	1473,0
	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	0,775	14,31
	BHT	0,029	0,54
Paso 2. Capa de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	3,023	55,8
	Citrato de trietilo	0,756	13,95
	Monoestearato de glicerilo	0,284	5,25
Paso 3. Capa de liberación controlada	Eudragit RS30D (seco)	32,5	600,0
	Citrato de trietilo	6,5	120,0
	Cab-o-sil	1,625	30,0
Paso 4. Capa de sellado	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	4,062	75,0
Total (en seco)		130,0	2400,0

EJEMPLO 3 (COMPARATIVO)

En el Ejemplo 3 se prepararon perlas de Naltrexona HCl como en el Ejemplo 1 (el ácido ascórbico fue añadido (disuelto) en el Paso 1), teniendo las mismas la composición que se detalla en la Tabla 3:

TABLA 3

	Ingredientes	Cant./unidad (mg)
Paso 1. Aplicación de la droga por capas	Naltrexona HCl anhidra	0,584
	Perlas non-pareil (tamaño 30/35)	80,26
	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	0,341
	Ácido ascórbico	0,065
Paso 2. Capa de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	3,023
	Citrato de trietilo	0,756
	Monoestearato de glicerilo	0,284
Paso 3. Capa de liberación controlada	Eudragit RS30D (seco)	32,5
	Citrato de trietilo	6,5
	Cab-o-sil	1,625
Paso 4. Capa de sellado	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	3,532
	Cab-o-sil	0,531
Total (en seco)		130,0

EJEMPLO 4

En el Ejemplo 4 se prepararon perlas con Naltrexona HCl como en el Ejemplo 1 (el ácido ascórbico y el ascorbato sódico fueron añadidos (disueltos) en el paso 1), teniendo las mismas la composición que se detalla en siguiente Tabla 4:

5

TABLA 4

	Ingredientes	Cant./unidad (mg)
Paso 1. Aplicación de la droga por capas	Naltrexona HCl anhidra	2,00
	Perlas non-pareil (tamaño 30/35)	39,08
	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	2,00
	Ascorbato sódico	0,067
	Ácido ascórbico	0,133
Paso 2. Capa de barrera a la difusión	Eudragit L 55	2,164
	Citrato de trietilo	0,433
	Cab-O-Sil	0,108
Paso 3. Capa de liberación controlada	Eudragit RS	17,475
	Citrato de trietilo	3,495
	Cab-O-Sil	0,874
Paso 4. Capa de sellado	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	1,899
	Cab-O-Sil	0,271
Total		69,998

EJEMPLO 5

En el Ejemplo 5 se preparó una formulación como en el Ejemplo 4 (se usó monoestearato de glicerol en lugar del cabosil), teniendo la misma la formulación que se detalla en la siguiente Tabla 5:

TABLA 5

	Ingredientes	Cant./unidad (mg)
Paso 1. Aplicación de la droga por capas	Naltrexona HCl anhidra	2,00
	Perlas non-pareil (tamaño 30/35)	38,98
	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	2,00
	Ascorbato sódico	0,067
	Ácido ascórbico	0,133
Paso 2. Capa de barrera a la difusión	Eudragit L 55	2,159
	Citrato de trietilo	0,432
	Monoestearato de glicerilo	0,216
Paso 3. Capa de liberación controlada	Eudragit RS	17,475
	Citrato de trietilo	3,495
	Cab-O-Sil	0,874
Paso 4. Capa de sellado	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	1,899
	Cab-O-Sil	0,271
Total		70,001

EJEMPLO 6

Se preparan según la fórmula y el procedimiento siguientes perlas de liberación controlada de oxycodona:

TABLA 6**Fórmula Perlas con Oxidodona HCl**

	Ingredientes	Cant./unidad* (mg)
Paso 1. Aplicación de la droga en capas	Oxicodona HCl	10,5
	Perlas non-pareil (tamaño 30/35)	45,349
	Opadry Clear	2,5
Paso 2. Capa de liberación controlada	Eudragit RS30D (seco)	7,206
	Eudragit RL30D (seco)	0,379
	Citrato de trietilo	1,517
	Cabosil	0,379
Paso 3. Capa de sellado	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	1,899
	Cabosil	0,271
Total		70,0

Procedimiento de Fabricación de las Perlas

1. Disolver la oxicodona HCl y el Opadry (HPMC) (HPMC = hidroxipropilmetilcelulosa) en agua. Aplicar por pulverización la solución de la droga a las perlas non-pareil en un recubridor de lecho fluidizado con inserto Wurster.
2. Dispersar el Eudragit RS, el Eudragit RL, el citrato de trietilo y el Cabosil en agua. Aplicar por pulverización la dispersión a las perlas en el recubridor de lecho fluidizado.
3. Disolver el Opadry en agua. Aplicar por pulverización la solución a las perlas en el recubridor de lecho fluidizado.
4. Curar las perlas a 45°C por espacio de 24 horas.

10 EJEMPLO 7

Se preparan según la fórmula y el procedimiento siguientes perlas de liberación controlada de oxicodona con un recubrimiento de polímero aniónico:

TABLA 7**Fórmula Perlas con Oxycodona HCl**

	Ingredientes	Cant./unidad* (mg)
Paso 1. Aplicación de la droga en capas	Oxycodona HCl	10,5
	Perlas non-pareil (tamaño 30/35)	45,349
	Opadry Clear	2,5
Paso 2. Recubrimiento de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	2,0
	Citrato de trietilo	0,4
	Cabosil	0,1
	Eudragit RS30D (seco)	7,206
Paso 3. Capa de liberación controlada	Eudragit RL30D (seco)	0,379
	Citrato de trietilo	1,517
	Cabosil	0,379
	Opadry Clear	1,899
Paso 4. Capa de sellado	(Hidroxipropilmetilcelulosa)	
	Cabosil	0,271
Total		72,5

Procedimiento de Fabricación de las Perlas

1. Disolver la oxycodona HCl y el Opadry (HPMC) en agua. Aplicar por pulverización la solución de la droga a las perlas non-pareil en un recubridor de lecho fluidizado con inserto Wurster.
- 5 2. Dispersar el Eudragit L30D, el citrato de trietilo y el Cabosil en agua. Aplicar por pulverización la dispersión a las perlas en el recubridor de lecho fluidizado.
3. Dispersar el Eudragit RS, el Eudragit RL, el citrato de trietilo y el Cabosil en agua. Aplicar por pulverización la dispersión a las perlas en el recubridor de lecho fluidizado.
4. Disolver el Opadry en agua. Aplicar por pulverización la solución a las perlas en el recubridor de lecho fluidizado.
- 10 5. Curar las perlas a 45°C por espacio de 24 horas.

Sería de esperar que la disolución del Ejemplo 7 fuese más lenta que la disolución del Ejemplo 6 debido a la inclusión del recubrimiento de polímero aniónico.

EJEMPLO 8 (COMPARATIVO)

- 15 En el Ejemplo 8 se prepararon perlas con naltrexona sin una capa de barrera a la difusión, teniendo las mismas la composición que se detalla en la siguiente Tabla 8:

TABLA 8

	Ingredientes	Cant./unidad (mg)	Cant./lote (g)
Paso 1. Aplicación de la droga en capas	Naltrexona HCl anhidra	1,000	14,00
	Perlas non-pareil (tamaño 30/35)	47,998	672,00
	Plasdon C-30 (Povidona)	0,500	7,00
	Talco, USP	0,500	7,00
Paso 2. Capa de sellado	Opadry Clear (Hidroxiopropilmetilcelulosa)	2,500	35,00
Paso 3. Capa de liberación sostenida	Eudragit RS30D (seco)	8,814	123,40
	Sebacato de dibutilo	1,764	24,70
	Talco, USP	4,407	61,70
	Tween 80	0,018	0,25
Paso 4. Capa de sellado	Opadry Clear (Hidroxiopropilmetilcelulosa)	2,500	35,00
Total (en seco)		70,001	980,05

Procedimiento de Fabricación de las Perlas

- 5 1. Disolver la naltrexona HCl y la Plasdon en agua. Dispersar el talco en la solución de droga. Aplicar por pulverización la dispersión de droga a las perlas non-pareil en el recubridor de lecho fluidizado con inserto Wurster.
2. Disolver el Opadry Clear en agua. Aplicar por pulverización la solución a las perlas cargadas con droga en el recubridor de lecho fluidizado.
- 10 3. Dispersar el Eudragit RS30D, el sebacato de dibutilo, el Tween 80 y el talco en agua. Aplicar por pulverización la dispersión a las perlas en el recubridor de lecho fluidizado.
4. Disolver el Opadry Clear en agua. Aplicar por pulverización la solución a las perlas en el recubridor de lecho fluidizado.

Ejemplo 9

15 En el Ejemplo 9, las formulaciones del Ejemplo 8 y de los Ejemplos 1-5 fueron sometidas al ensayo de disolución usando el método de disolución que se describe a continuación.

Método de Disolución

1. Aparato – USP Tipo II (de paletas), 50 rpm a 37°C.
2. Tiempo de muestreo – a las 1, 2, 4, 12, 24 y 36 horas (a las 1, 2, 4, 8 y 18 horas para el Ejemplo 8).
3. Medio – 900 ml de tampón de fosfato pH 6,5.
- 20 4. Método analítico – cromatografía de líquidos de alta resolución.

Se detallan en la siguiente Tabla 9 los resultados del ensayo de disolución para el Ejemplo 8:

Tabla 9

Tiempo (h)	% Disuelto
1	2,0
2	22,0
4	43,0
8	59,0
18	74,0

Se detallan en la siguiente Tabla 10 los resultados del ensayo de disolución para los Ejemplos 1-5

Tabla 10

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Tiempo (h)	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto
1	0,0	0,9	0,0	0,4	0,4
2	0,2	4,7	0,0	0,6	0,6
4	0,1	5,1	0,0	0,7	0,8
8	0,4	5,8	0,0	0,8	1,0
12	0,6	8,0	0,2	1,0	1,2
24	1,0	15,2	0,5	1,4	1,5
36	2,3	19,1	1,2	2,2	2,8

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica que comprende:

un sustrato que comprende a un antagonista opioide, en donde el antagonista opioide está protonado;

un recubrimiento que constituye una barrera a la difusión y comprende a un polímero aniónico aplicado como recubrimiento sobre dicho sustrato; y

un recubrimiento que comprende a un material hidrofóbico aplicado como recubrimiento sobre dicho recubrimiento que constituye una barrera a la difusión, en donde el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión es aplicado en una cantidad de un 0,1 a un 20% en peso del sustrato que comprende a dicho antagonista opioide;

con la excepción de las formulaciones siguientes:

A) Perlas non-pareil (tamaño 30/35) (39,98 mg), primeramente recubiertas con naltrexona HCl (2,1 mg), hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (0,4 mg), ascorbato sódico (0,027 mg) y ácido ascórbico (0,05 mg), luego recubiertas con un copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (2,164 mg), citrato de trietilo (0,433 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (0,108 mg), luego recubiertas con copolímero de amoniometacrilato Tipo B (Eudragit RS30D®) (17,475 mg), citrato de trietilo (3,495 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (0,874 mg), y finalmente recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (1,899 mg) y sílice ahumada (0,271 mg);

B) Perlas non-pareil (tamaño 30/35) (67,264 mg), primeramente recubiertas con naltrexona HCl (0,609 mg) e hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (0,547 mg), luego recubiertas con un copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (2,545 mg), citrato de trietilo (0,636 mg) y monoestearato de glicerilo (0,239 mg), luego recubiertas con copolímero de amoniometacrilato Tipo B (Eudragit RS30D®) (43,789 mg), citrato de trietilo (8,758 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (2,189 mg), y finalmente recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (2,053 mg) y sílice ahumada (1,368 mg);

C) Perlas non-pareil (tamaño 30/35) (79,788 mg), primeramente recubiertas con naltrexona HCl (0,658 mg) e hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (0,775 mg), luego recubiertas con un copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) y monoestearato de glicerilo (0,284 mg), luego recubiertas con copolímero de amoniometacrilato Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (1,625 mg), y finalmente recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (4,062 mg);

D) Perlas non-pareil (tamaño 30/35) (79,788 mg), primeramente recubiertas con naltrexona HCl (0,658 mg), hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (0,775 mg) e hidroxitolueno butilado (BHT) (0,029 mg), luego recubiertas con un copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) y monoestearato de glicerilo (0,284 mg), luego recubiertas con copolímero de amoniometacrilato Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (1,625 mg), y finalmente recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (4,062 mg);

E) Perlas non-pareil (tamaño 30/35) (80,179 mg), primeramente recubiertas con naltrexona HCl (0,584 mg), hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (0,341 mg), ascorbato sódico (0,065 mg) y EDTA (0,065 mg), luego recubiertas con un copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) y monoestearato de glicerilo (0,284 mg), luego recubiertas con copolímero de amoniometacrilato Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (1,625 mg), y finalmente recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (4,062 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (1,625 mg);

F) Perlas non-pareil (tamaño 30/35) (80,26 mg), primeramente recubiertas con naltrexona HCl (0,584 mg), hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (0,341 mg) y ácido ascórbico (0,065 mg), luego recubiertas con un copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) y monoestearato de glicerilo (0,284 mg), luego recubiertas con copolímero de amoniometacrilato Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (1,625 mg), y finalmente recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (3,532 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (0,531 mg); y

G) Perlas non-pareil (tamaño 30/35) (80,211 mg), primeramente recubiertas con naltrexona HCl (0,61 mg), hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (0,919 mg), galato de propilo (0,00581 mg) y EDTA (0,00349 mg), luego recubiertas con un copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,022 mg), citrato de trietilo (0,755 mg) y monoestearato de glicerilo (0,29 mg), luego recubiertas con copolímero de amoniometacrilato Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,534 mg), citrato de trietilo (6,507 mg) y

sílice ahumada (Cabosil®) (1,627 mg), y finalmente recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (3,538 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (0,529 mg).

2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el sustrato comprende al antagonista opioide aplicado como recubrimiento sobre un núcleo.
- 5 3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, en donde el núcleo es una perla inerte farmacéuticamente aceptable.
4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el antagonista está dispersado en multiparticulados de matriz.
- 10 5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 por ciento en peso del sustrato.
6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el antagonista opioide está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz.
7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende a una pluralidad de dichos sustratos.
- 15 8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 7, en donde dicha pluralidad de dichos sustratos comprende a una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista opioide.
9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el recubrimiento que comprende al material hidrofóbico da lugar a la liberación controlada del antagonista opioide.
- 20 10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el recubrimiento que comprende al material hidrofóbico da lugar al secuestro del antagonista opioide.
11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el material hidrofóbico es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de un material celulósico, un polímero celulósico, un polímero o copolímero acrílico, un polímero o copolímero metacrílico, y mezclas de los mismos.
- 25 12. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho antagonista opioide es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de naltrexona, naloxona y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.
13. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el polímero aniónico es un material de recubrimiento entérico no acrílico que es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, trimelitato de acetato de celulosa, acetofalato de celulosa, tereftalato de acetato de celulosa, ftalato de alcohol polivinílico, y mezclas de los mismos.
- 30 14. Procedimiento que es para preparar una formulación farmacéutica y comprende los pasos de:
 - a) formar un sustrato que comprende a un antagonista opioide, en donde el antagonista opioide está protonado;
 - 35 b) aplicar un recubrimiento que constituye una barrera a la difusión y comprende a un polímero aniónico a dicho sustrato; y
 - c) aplicar un recubrimiento que comprende a un material hidrofóbico sobre dicho recubrimiento que constituye una barrera a la difusión, en donde el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión es aplicado en una cantidad de un 0,1 a un 20% en peso del sustrato que comprende a dicho antagonista opioide;
 - 40

con la excepción de un procedimiento para preparar una de las formulaciones siguientes:

 - A) Perlas non-pareil (tamaño 30/35) (39,98 mg), primeramente recubiertas con naltrexona HCl (2,1 mg), hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (0,4 mg), ascorbato sódico (0,027 mg) y ácido ascórbico (0,05 mg), luego recubiertas con un copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (2,164 mg), citrato de trietilo (0,433 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (0,108 mg), luego recubiertas con copolímero de amoniometacrilato Tipo B (Eudragit RS30D®) (17,475 mg), citrato de trietilo (3,495 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (0,874 mg), y finalmente recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (1,899 mg) y sílice ahumada (0,271 mg);
 - 45
 - B) Perlas non-pareil (tamaño 30/35) (67,264 mg), primeramente recubiertas con naltrexona HCl (0,609 mg) e hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (0,547 mg), luego recubiertas con un copolímero de ácido
 - 50

- metacrílico – acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (2,545 mg), citrato de trietilo (0,636 mg) y monoestearato de glicerilo (0,239 mg), luego recubiertas con copolímero de amoniometacrilato Tipo B (Eudragit RS30D®) (43,789 mg), citrato de trietilo (8,758 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (2,189 mg), y finalmente recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (2,053 mg) y sílice ahumada (1,368 mg);
- 5
- C) Perlas non-pareil (tamaño 30/35) (79,788 mg), primeramente recubiertas con naltrexona HCl (0,658 mg) e hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (0,775 mg), luego recubiertas con un copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) y monoestearato de glicerilo (0,284 mg), luego recubiertas con copolímero de amoniometacrilato Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (1,625 mg), y finalmente recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (4,062 mg);
- 10
- D) Perlas non-pareil (tamaño 30/35) (79,788 mg), primeramente recubiertas con naltrexona HCl (0,658 mg), hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (0,775 mg) e hidroxitolueno butilado (BHT) (0,029 mg), luego recubiertas con un copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) y monoestearato de glicerilo (0,284 mg), luego recubiertas con copolímero de amoniometacrilato Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (1,625 mg), y finalmente recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (4,062 mg);
- 15
- E) Perlas non-pareil (tamaño 30/35) (80,179 mg), primeramente recubiertas con naltrexona HCl (0,584 mg), hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (0,341 mg), ascorbato sódico (0,065 mg) y EDTA (0,065 mg), luego recubiertas con un copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) y monoestearato de glicerilo (0,284 mg), luego recubiertas con copolímero de amoniometacrilato Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (1,625 mg), y finalmente recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (4,062 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (1,625 mg);
- 20
- F) Perlas non-pareil (tamaño 30/35) (80,26 mg), primeramente recubiertas con naltrexona HCl (0,584 mg), hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (0,341 mg) y ácido ascórbico (0,065 mg), luego recubiertas con un copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) y monoestearato de glicerilo (0,284 mg), luego recubiertas con copolímero de amoniometacrilato Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (1,625 mg), y finalmente recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (3,532 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (0,531 mg); y
- 25
- G) Perlas non-pareil (tamaño 30/35) (80,211 mg), primeramente recubiertas con naltrexona HCl (0,61 mg), hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (0,919 mg), galato de propilo (0,00581 mg) y EDTA (0,00349 mg), luego recubiertas con un copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,022 mg), citrato de trietilo (0,755 mg) y monoestearato de glicerilo (0,29 mg), luego recubiertas con copolímero de amoniometacrilato Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,534 mg), citrato de trietilo (6,507 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (1,627 mg), y finalmente recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Clear®) (3,538 mg) y sílice ahumada (Cabosil®) (0,529 mg).
- 30
- 35
- 40
15. El procedimiento de la reivindicación 14, en donde dicho antagonista opioide es aplicado a dicho sustrato.
16. El procedimiento de la reivindicación 14, en donde el sustrato es una perla inerte farmacéuticamente aceptable.
17. El procedimiento de la reivindicación 14, en donde el sustrato es un multiparticulado de matriz.
18. El procedimiento de la reivindicación 14, en donde el recubrimiento que constituye una barrera a la difusión está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 20 por ciento en peso del sustrato.
- 45
19. El procedimiento de la reivindicación 14, en donde el antagonista opioide está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz.
20. El procedimiento de la reivindicación 14, en donde dicha formulación comprende a una pluralidad de dichos sustratos.
- 50
21. El procedimiento de la reivindicación 14, en donde dicha pluralidad de dichos sustratos comprende a una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista opioide.
22. El procedimiento de la reivindicación 14, en donde el recubrimiento que comprende al material hidrofóbico da lugar a la liberación controlada del antagonista opioide.

23. El procedimiento de la reivindicación 14, en donde el recubrimiento que comprende al material hidrofóbico da lugar al secuestro del antagonista opioide.
24. El procedimiento de la reivindicación 14, en donde dicho antagonista opioide es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de naltrexona, naloxona o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.
25. La formulación farmacéutica de la reivindicación 14, en donde el polímero aniónico es un material de recubrimiento entérico no acrílico seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, trimelitato de acetato de celulosa, acetoftalato de celulosa, tereftalato de acetato de celulosa, ftalato de alcohol polivinílico, y mezclas de los mismos.