

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 612**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07809672 .4**
- 96 Fecha de presentación: **19.06.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2034975**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:
19.06.2006 US 814949 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.07.2012

73 Titular/es:
**Alpharma Pharmaceuticals, LLC
440 Route 22 East
Bridgewater, NJ 08807, US**

72 Inventor/es:
**MATTHEWS, Frank;
BOEHM, Garth;
TANG, Lijuan y
LIANG, Alfred**

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 385 612 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas.

5 **Solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad de la patente US nº de serie 60/814.949, presentada el 19 de junio de 2006.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una subunidad secuestrante que comprende un antagonista y un agente de bloqueo, y composiciones relacionadas y procedimientos de utilización, tal como en la prevención del abuso de un agente terapéutico.

15 **Antecedentes de la invención**

Los opioides, también denominados agonistas de los opioides, son una clase de fármacos que muestran propiedades similares a las del opio o la morfina. Los opioides se utilizan principalmente como analgésicos moderados a fuertes, pero presentan muchos otros efectos farmacológicos, así como, entre ellos, somnolencia, depresión respiratoria, cambios de humor y confusión mental, sin una pérdida resultante de la conciencia. Debido a estos otros efectos farmacológicos, los opioides se han relacionado con dependencias y abuso. Por lo tanto, una cuestión importante asociada a la utilización de los opioides es apartar estos fármacos del uso ilícito, por ejemplo de un adicto.

25 La dependencia física puede desarrollarse tras las administraciones repetidas o el uso prolongado de los opioides. La dependencia física se manifiesta gradualmente tras detener el uso de los opioides o se manifiesta repentinamente (por ejemplo en unos pocos minutos) tras la administración de un antagonista de narcótico (denominada "abstinencia precipitada"). Dependiendo del fármaco respecto al que se ha determinado una dependencia y de la duración de la utilización y la dosis, los síntomas de abstinencia varían en número y tipo, 30 duración y severidad. Entre los síntomas más comunes del síndrome de abstinencia se incluyen anorexia, pérdida de peso, dilatación pupilar, escalofríos alternando con sudoración excesiva, calambres abdominales, náusea, vómitos, espasmos musculares, hiperirritabilidad, lagrimeo, rinorrea, piel de gallina y una frecuencia cardíaca incrementada. Los síndromes de abstinencia naturales se inician 24 a 48 horas después de la última dosis, alcanzan la máxima intensidad aproximadamente el tercer día y pueden no empezar a reducirse hasta la tercera semana. Los 35 síndromes de abstinencia precipitada producidos por la administración de un antagonista de los opioides varían en su intensidad y duración dependiendo de la dosis y del antagonista específico, aunque su duración generalmente varía de unos cuantos minutos a varias horas.

40 La dependencia psicológica o la adicción a los opioides se caracteriza por un comportamiento de búsqueda de las drogas dirigida a conseguir euforia y escapar de, por ejemplo, presiones psicosocioeconómicas. Un adicto continuará administrándose opioides con fines no médicos aunque se esté autodestruyendo.

Aunque los opioides, tales como la morfina, la hidromorfona, la hidrocodona y la oxicodona resultan efectivos en el control del dolor, se ha producido un incremento de su abuso por individuos psicológicamente dependientes de los 45 opioides o que los utilizan inapropiadamente con fines no terapéuticos. La experiencia previa con otros opioides ha demostrado que el potencial de abuso es menor cuando los opioides se administran en combinación con un antagonista de narcótico, especialmente en pacientes que son ex-adictos (Weinhold *et al.*, Drug and Alcohol Dependence 30:263-274, 1992, y Mendelson *et al.*, Clin. Pharm. Ther. 60:105-114, 1996). Sin embargo, estas combinaciones no contienen el antagonista de los opioides que se encuentra en una forma secuestrada. Por el 50 contrario, el antagonista de los opioides se libera en el sistema gastrointestinal al administrarse oralmente, resultando disponible para su absorción, basándose en la fisiología del huésped para metabolizar diferencialmente el agonista y el antagonista y anular los efectos agonistas.

Entre los intentos anteriores para controlar el potencial de abuso asociado a los analgésicos opioides se incluyen, 55 por ejemplo, la combinación de pentazocina y naloxona en comprimidos, comercializado en los Estados Unidos como Talwin[®]Nx de Sanofi-Winthrop, Canterbury, Australia. Talwin[®]Nx contiene una cantidad de hidrocloreuro de pentazocina equivalente a 50 mg de base y de hidrocloreuro de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. Talwin[®]Nx está indicado en el alivio del dolor moderado a severo. La cantidad de naloxona presente en esta combinación presenta una actividad baja en el caso de que se administre por vía oral, e interfiere mínimamente con la acción 60 farmacológica de la pentazocina. Sin embargo, dicha cantidad de naloxona administrada por vía parenteral presenta una acción antagonista profunda de los analgésicos narcóticos. De esta manera, la inclusión de naloxona está destinada a reducir una forma de uso indebido de la pentazocina oral, que se produce en el caso de que la forma de dosificación se solubilizase y se inyecte. Por lo tanto, esta dosis presenta un menor potencial de uso indebido por vía parenteral que las formulaciones orales de pentazocina anteriores. Sin embargo, todavía está sometido al uso 65 indebido y abuso por parte de pacientes por vía oral, por ejemplo al administrarse el paciente múltiples dosis de una vez. Una terapia de combinación fija que comprende tilidina (50 mg) y naloxona (4 mg) se ha encontrado disponible

en Alemania para el control del dolor severo desde 1978 (Valoron[®]N, Goedecke). La justificación de la combinación de estos fármacos es el alivio eficaz del dolor y la prevención de la adicción a la tilidina mediante antagonismos inducidos por la naloxona en los receptores de la tilidina. En Nueva Zelanda en 1991 se introdujo una combinación fija de buprenorfina y naloxona (Terngesic[®]Nx, Reckitt & Colman) para el tratamiento del dolor.

La solicitud de patente internacional nº PCT/US01/04346 (patente WO nº 01/58451) de Euroceltique, S.A., describe la utilización de una composición que contiene un antagonista de los opioides sustancialmente no liberador y un agonista de los opioides liberador en forma de subunidades separadas que se combinan en una forma de dosificación farmacéutica, por ejemplo una comprimido o cápsula. Sin embargo, debido a que el agonista y el antagonista se encuentran en subunidades separadas, pueden separarse con facilidad. Además, al proporcionar el agonista y el antagonista en subunidades separadas, los comprimidos resultan más difíciles de formar debido a la sensibilidad mecánica de algunas subunidades que comprenden un agente secuestrante.

Los beneficios de la forma de dosificación resistente al abuso son especialmente grandes en relación a las formas de dosificación oral de los agonistas de los opioides fuertes (por ejemplo la morfina, la hidromorfona, la oxiconona y la hidrocodona), que proporcionan analgésicos valiosos pero que presentan una tendencia al abuso. Lo anterior resulta particularmente cierto para los productos agonistas de los opioides de liberación sostenida, que presentan una dosis grande de un agonista de los opioides deseable destinado a ser liberado durante un periodo de tiempo en cada unidad de dosificación. Los toxicómanos toman dicho producto de liberación sostenida y triturar, muelen, extraen o dañan de otro modo el producto de manera que el contenido completo de la forma de dosificación se encuentre disponible para la absorción inmediata.

Dichas formas de dosificación de liberación sostenida resistentes al abuso han sido descritas en la técnica (ver, por ejemplo, las solicitudes de patente US nº 2003/0124185 y nº 2003/0044458). Sin embargo, se cree que se liberan durante el tiempo (habitualmente un periodo inferior a 24 horas) cantidades sustanciales del antagonista de los opioides u otro antagonista presente en las formas secuestradas, a medida que permea agua a través de la forma secuestrada hasta el núcleo. La elevada presión osmótica en el interior del núcleo de la forma secuestrada provoca que el antagonista de los opioides o antagonista resulte expulsado de la forma secuestrada, provocando de esta manera que el antagonista de los opioides o antagonista resulte liberado de la forma secuestrada.

A partir de las desventajas expuestas anteriormente de las formas secuestradas de la técnica anterior, existe una necesidad en la técnica de una forma secuestrada de un antagonista de los opioides u otro antagonista que no resulte sustancialmente liberado de la forma secuestrada debido a la presión osmótica. La invención proporciona dicha forma secuestrante de un antagonista de los opioides o antagonista. Este objetivo y otros objetivos y ventajas de la invención, así como características inventivas adicionales, resultarán evidentes a partir de la descripción de la invención proporcionada en la presente memoria.

Breve resumen de la invención

En la presente memoria está prevista una composición farmacéutica que comprende un antagonista, un agonista, un recubrimiento de sellado y un polímero secuestrante, en la que el antagonista, agonista, recubrimiento de sellado y por lo menos un polímero secuestrante son todos componentes de una única unidad, y en la que el recubrimiento de sellado forma una capa que separa físicamente el antagonista del agonista. En una forma de realización está prevista una composición farmacéutica multicapa que comprende un agonista y un antagonista de la misma, en la que el agonista y el antagonista no se encuentran en contacto mutuo en la forma intacta de la composición, en la que el agonista resulta sustancialmente liberado y el antagonista resulta sustancialmente secuestrado tras la administración en un ser humano. También están previstos unos procedimientos para la preparación de dicha composición farmacéutica. En otra forma de realización se proporciona un procedimiento para medir la cantidad de antagonista o derivado del mismo en una muestra biológica, siendo liberado el antagonista o derivado a partir de una composición farmacéutica *in vivo*, comprendiendo el procedimiento el procedimiento de palas USP a 37°C, 100 rpm, pero comprendiendo además la incubación en un tampón que contiene un surfactante.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Liberación de naltrexona (NT) a partir de pellets recubiertos con Eudragit[®] RS sin SLS.

Figura 2. Efecto de los niveles de SLS en la capa de Eudragit[®] RS sobre la liberación de naltrexona (NT).

Figura 3. Efecto de los niveles de SLS en la capa de Eudragit[®] RS sobre la liberación de naltrexona (NT).

Figura 4. Efecto de los niveles de talco en la capa de Eudragit[®] RS sobre la liberación de naltrexona (NT).

Figura 5. Perfil de disolución de la naltrexona frente a la neutralización de Eudragit[®] RS con 26% (v/v) de talco.

Figura 6. Perfil de disolución de la naltrexona frente al nivel de talco con una neutralización de 41% del Eudragit[®] RS.

Figura 7. Niveles plasmáticos de naltrexona para la solución de naltrexona (NTX).

Figura 8. Niveles plasmáticos de 6- β -naltrexol para la solución de naltrexona (NTX).

Figura 9. Niveles plasmáticos de naltrexona para PI-1460 y PI-1461.

Figura 10. Niveles plasmáticos de 6- β -naltrexol para PI-1460 y PI-1461.

Figura 11. Niveles plasmáticos de naltrexona para PI-1462 y PI-1463.

Figura 12. Niveles plasmáticos de 6- β -naltrexol para PI-1462 y PI-1463.

Figura 13. Niveles plasmáticos de naltrexona (NT) para PI-1465 y PI-1466.

Figura 14. Niveles plasmáticos de naltrexona para PI-1465 y PI-1466.

Figura 15. Niveles plasmáticos de 6- β -naltrexol para PI-1465 y PI-1466.

Figura 16. Niveles plasmáticos de naltrexona para PI-1465 y PI-1466 (en ayuno y alimentado).

Figura 17. Niveles plasmáticos de 6- β -naltrexol para PI-1465 y PI-1466 (en ayuno y alimentado).

Figura 18. Niveles plasmáticos de naltrexona para PI-1495 y PI-1496 (en ayuno y alimentado).

Figura 19. Niveles plasmáticos de 6- β -naltrexol para PI-1495 y PI-1496 (en ayuno y alimentado).

Figura 20. Niveles plasmáticos de naltrexona para PI-1510 (en ayuno y alimentado).

Figura 21. Niveles plasmáticos de 6- β -naltrexol para PI-1510 (en ayuno y alimentado).

Figuras 22A y B. Procedimiento ejemplificativo de preparación de una composición farmacéutica multicapa de naltrexona-morfina.

Descripción detallada de la invención

Están previstos en la presente memoria unas composiciones y unos procedimientos para administrar múltiples agentes activos en un mamífero en una forma y modo que minimice los efectos mutuos de cada uno de los activos *in vivo*. En determinadas formas de realización, se formulan por lo menos dos agentes activos como parte de una composición farmacéutica. Un primer agente activo puede proporcionar un efecto terapéutico *in vivo*. El segundo agente activo puede ser un antagonista del primer agente activo y puede resultar útil en la prevención de la utilización indebida de la composición. Por ejemplo, en el caso de que el primer agente activo sea un narcótico, el segundo agente activo puede ser un antagonista del narcótico. La composición sigue intacta durante el uso normal por parte de los pacientes y el antagonista no resulta liberado. Sin embargo, tras la manipulación de la composición, el antagonista puede resultar liberado, evitando de esta manera que el narcótico presente su efecto pretendido. En determinadas formas de realización, todos los agentes activos se encuentran contenidos en una única unidad, tal como una perla, en forma de capas. Los agentes activos pueden formularse con una barrera sustancialmente impermeable, en forma de, por ejemplo, una composición de liberación controlada, de manera que se minimice la liberación del antagonista a partir de la composición. En determinadas formas de realización, el antagonista se libera en ensayos *in vitro* pero no resulta liberado sustancialmente *in vivo*. La liberación *in vitro* e *in vivo* del agente activo a partir de la composición puede medirse mediante cualquiera de entre varias técnicas bien conocidas. Por ejemplo, puede determinarse la liberación *in vivo* mediante la medición de los niveles plasmáticos del agente activo o de metabolitos del mismo (es decir, AUC, Cmax).

En una forma de realización, la invención proporciona una subunidad secuestrante que comprende un antagonista de los opioides y un agente bloqueante, en la que el agente bloqueante impide sustancialmente la liberación del antagonista de los opioides a partir de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo que es superior a 24 horas. Esta subunidad secuestrante se incorpora en una única unidad farmacéutica que también incluye un agonista de los opioides. De esta manera, la unidad farmacéutica incluye una parte de núcleo sobre la que se aplica el antagonista de los opioides. A continuación, se aplica un recubrimiento de sellado sobre el antagonista. Seguidamente se aplica sobre el recubrimiento de sellado una composición que comprende el agente farmacéuticamente activo. A continuación puede aplicarse una capa adicional que contenga el mismo agente bloqueante o uno diferente, de manera que se libere el agonista de los opioides en el tracto digestivo durante el tiempo (es decir, una liberación controlada). De esta manera, el antagonista de los opioides y el agonista de los opioides se encuentran contenidos ambos dentro de una única unidad farmacéutica, que típicamente presenta la forma de una perla.

La expresión "subunidad secuestrante" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier medio para contener un antagonista y para impedir, o sustancialmente impedir, la liberación del mismo en el tracto gastrointestinal al encontrarse intacto, es decir, en el caso de que no se manipule. La expresión "agente bloqueante" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a los medios por los que la subunidad secuestrante puede impedir sustancialmente la liberación del antagonista. El agente bloqueante puede ser un polímero secuestrante, por ejemplo, tal como se describe con mayor detalle a continuación.

Las expresiones "impide sustancialmente", "impide" o cualquier término o expresión derivada de las mismas, tal como se utilizan en la presente memoria, se refieren a que el antagonista no resulta sustancialmente liberado a partir de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal. La expresión "sustancialmente no liberado" se refiere a que el antagonista puede resultar liberado en una cantidad reducida, pero de manera que la cantidad liberada no afecta, o no afecta significativamente, a la eficacia analgésica en el caso de que la forma de dosificación se administre por vía oral en un huésped, por ejemplo en un mamífero (por ejemplo un ser humano), según lo previsto. Las expresiones "impide sustancialmente", "impide" o cualquier término o expresión derivada de las mismas, tal como se utilizan en la presente memoria, no implican necesariamente una prevención completa o al 100%. Por el contrario, existen grados variables de prevención que el experto ordinario en la materia reconocerá como potencialmente beneficiosos. A este respecto, el agente bloqueante impide sustancialmente o impide la liberación del antagonista en el grado de que se impide la liberación de por lo menos aproximadamente 80% del antagonista a partir de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo superior a 24 horas. Preferentemente, el agente bloqueante impide la liberación de por lo menos aproximadamente 90% del antagonista a partir de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo superior a 24 horas. Más preferentemente, el agente bloqueante evita la liberación de por lo menos aproximadamente 95% del antagonista a partir de la subunidad secuestrante. Más preferentemente, el agente bloqueante impide la liberación de por lo menos aproximadamente 99% del antagonista a partir de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo superior a 24 horas.

En el contexto de la presente invención, puede medirse *in vitro* la cantidad del antagonista liberada tras la administración oral mediante el ensayo de disolución descrito en la United States Pharmacopeia (USP26), en el capítulo <711> Disolución. Por ejemplo, mediante la utilización de 900 ml de HCl 0,1 N, aparato 2 (palas), 75 rpm, a 37°C, para medir la liberación en diversos tiempos a partir de la unidad de dosificación. Otros procedimientos para medir la liberación de un antagonista a partir de una subunidad secuestrante durante un periodo de tiempo dado son conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, USP26).

Sin vincularse a ninguna teoría en particular, se cree que la subunidad secuestrante de la invención supera las limitaciones de las formas secuestradas de un antagonista conocido de la técnica en el aspecto de que la subunidad secuestrante de la invención reduce la liberación controlada osmóticamente del antagonista a partir de la subunidad secuestrante. Además, se cree que la subunidad secuestrante de la presente invención reduce la liberación del antagonista durante un periodo de tiempo más prolongado (por ejemplo superior a 24 horas) comparado con las formas secuestradas de antagonistas conocidas en la técnica. El hecho de que la subunidad secuestrada de la invención proporcione un bloqueo más prolongado de la liberación del antagonista resulta particularmente relevante ya que podría producirse la abstinencia precipitada después del tiempo durante el que se libere y actúe el agente terapéutico. Es bien conocido que el tiempo de tránsito por el tracto gastrointestinal varía mucho de individuo a individuo dentro de la población. Por lo tanto, el residuo de la forma de dosificación puede quedar retenido en el tracto durante más de 24 horas, y en algunos casos durante más de 48 horas. También es bien conocido que los analgésicos opioides provocan una reducción de la motilidad intestinal, prolongando adicionalmente el tiempo de tránsito por el tracto gastrointestinal. En la actualidad, algunas formas de liberación sostenidas que presentan un efecto durante un periodo de tiempo de 24 horas han sido aprobadas por la Food and Drug Administration. A este respecto, la subunidad secuestrante de la presente invención proporciona un bloqueo de la liberación del antagonista durante un periodo de tiempo que es superior a 24 horas en el caso de que la subunidad secuestrante no haya sido manipulada.

La subunidad secuestrante de la invención está diseñada para impedir sustancialmente la liberación del antagonista en caso de encontrarse intacta. El término "intacta" se refiere a que la forma de dosificación no ha sido manipulada. El término "manipulación" pretende incluir cualquier manipulación por medios mecánicos, térmicos y/o químicos, que modifique las propiedades físicas de la forma de dosificación. La manipulación puede realizarse, por ejemplo, mediante aplastamiento, cizallamiento, trituración, masticación, disolución en un solvente, calentamiento (por ejemplo a más de aproximadamente 45°C) o cualquier combinación de los mismos. En el caso de que la subunidad secuestrante de la invención haya sido manipulada, el antagonista resulta inmediatamente liberado de la subunidad secuestrante.

El término "subunidad" pretende incluir una composición, mezcla, partícula, etc., que pueda proporcionar una forma de dosificación (por ejemplo una forma de dosificación oral) en combinación con otra subunidad. La subunidad puede presentar la forma de una perla, pellet, gránulo, esferoide o similar, y puede combinarse con subunidades adicionales iguales o diferentes, en forma de cápsula, comprimido o similar, proporcionando una forma de dosificación, por ejemplo una forma de dosificación oral. La subunidad también puede ser parte de una única unidad

de mayor tamaño, formando parte de dicha unidad, tal como una capa. Por ejemplo, la subunidad puede ser un núcleo recubierto con un antagonista y un recubrimiento de sellado; esta subunidad seguidamente puede recubrirse con composiciones adicionales, incluyendo un agente farmacéuticamente activo, tal como un agonista de los opioides.

La expresión "antagonista de un agente terapéutico" se refiere a cualquier fármaco o molécula, natural o sintético, que se une a la misma molécula diana (por ejemplo un receptor) del agente terapéutico, pero que no produzca una respuesta terapéutica, intracelular o *in vivo*. A este respecto, el antagonista de un agente terapéutico se une al receptor del agente terapéutico, impidiendo de esta manera que el agente terapéutico actúe sobre el receptor. En el caso de los opioides, un antagonista podría evitar que el huésped experimentase la euforia provocada por la droga.

El antagonista puede ser cualquier agente que anule el efecto del agente terapéutico o produzca un estímulo o efecto desagradable o doloroso, que disuadirá o provocará la evitación de la manipulación de la subunidad secuestrante o de las composiciones que las comprenden. Deseablemente, el antagonista no perjudica al huésped al ser administrado o consumido, pero presenta propiedades que disuaden de su administración o consumo, por ejemplo al masticarlo y tragarlo, o al triturarlo y aspirarlo, por ejemplo. El antagonista puede presentar un sabor u olor fuerte o desagradable, proporcionar una sensación de quemazón u hormigueo, provocar una respuesta de lagrimeo, náusea, vómitos o cualquier otra sensación desagradable o repugnante, o pigmentar los tejidos, por ejemplo. Preferentemente, el antagonista se selecciona de entre el grupo constituido por un antagonista de un agente terapéutico, un agente amargante, un pigmento, un agente gelificante y un irritante. Entre los antagonistas ejemplares se incluyen capsaicina, pigmento, agentes amargantes y eméticos. El antagonista puede comprender un único tipo de antagonista (por ejemplo una capsaicina), múltiples formas de un único tipo de antagonista (por ejemplo una capsaicina y un análogo de la misma) o una combinación de diferentes tipos de antagonista (por ejemplo uno o más agentes amargantes y uno o más agentes gelificantes). Deseablemente, la cantidad de antagonista en la subunidad secuestrante de la invención no resulta tóxica para el huésped.

En el caso en que el agente terapéutico sea un agonista de los opioides, el antagonista preferentemente es un antagonista de los opioides, tal como naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfan, derivados o complejos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos. Más preferentemente, el antagonista de los opioides es naloxona o naltrexona. La expresión "antagonista de los opioides" pretende incluir uno o más antagonistas de los opioides, solos o en combinación, y además pretende incluir antagonistas parciales, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estereoisómeros de los mismos, éteres de los mismos, ésteres de los mismos y combinaciones de los mismos. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sales metálicas, tales como sal sódica, sal potásica, sal de cesio y similares; sales de metal alcalino-térreo, tales como sal cálcica, sal de magnesio y similares; sales de amina orgánica, tales como sal trietilamina, sal piridina, sal picolina, sal etanolamina, sal trietanolamina, sal dicitlohexilamina, sal N,N-dibenciletilendiamina, y similares; sales de ácido inorgánico, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, y similares; sales de ácido orgánico, tales como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, y similares; sulfonatos, tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y similares; sales de aminoácido, tales como arginato, asparaginato, glutamato, y similares. En determinadas formas de realización, la cantidad del antagonista de los opioides puede ser de entre aproximadamente 10 ng y aproximadamente 275 mg. En una forma de realización preferida, en el caso de que el antagonista sea naltrexona, preferentemente la forma de dosificación intacta libera menos de 0,125 mg en menos de 24 horas, liberando 0,25 mg o más de naltrexona tras 1 hora en el caso de que la forma de dosificación se triture o se mastique.

En una forma de realización preferida, el antagonista de los opioides comprende naloxona. La naloxona es un antagonista de los opioides, que prácticamente no presenta efectos agonistas. Las dosis subcutáneas de hasta 12 mg de naloxona no producen efectos subjetivamente discernibles, y 24 mg de naloxona sólo provocan una ligera somnolencia. Las dosis pequeñas (0,4 a 0,8 mg) de naloxona administradas por vía intramuscular o intravenosa en el ser humano previenen o revierten rápidamente los efectos de los agonistas de los opioides de tipo morfina. Se ha informado de que un mg de naloxona por vía intravenosa bloquea completamente el efecto de 25 mg de heroína. Los efectos de la naloxona se observan prácticamente de inmediato tras la administración intravenosa. El fármaco se absorbe tras la administración oral, pero se ha informado de que se metaboliza en una forma inactiva con rapidez en su primer paso a través del hígado, de manera que se ha informado que presenta una potencia significativamente inferior que en el caso de que se administre por vía parenteral. Las dosis orales superiores a 1 g se ha informado que resultan metabolizadas prácticamente por completo en menos de 24 horas. SE ha informado de que se absorbe 25% de la naloxona administrada por vía sublingual (Weinberg *et al.*, Clin. Pharmacol. Ther. 44:335-340, 1988).

En otra forma de realización preferida, el antagonista de los opioides comprende naltrexona. En el tratamiento de pacientes previamente adictos a los opioides, la naltrexona se ha utilizando en dosis orales grandes (superiores a 100 mg) para evitar los efectos euforizantes de los agonistas de los opioides. Se ha informado de que la naltrexona ejerce una fuerte acción bloqueante preferente de los sitios mu frente a los delta. La naltrexona es conocida como un congénere sintético de la oximorfona sin propiedades agonistas de los opioides, y difiere en estructura de la oximorfona en la sustitución del grupo metilo situado en el átomo de nitrógeno de la oximorfona por un grupo ciclopropilmetilo. La sal hidrocloreuro de la naltrexona es soluble en agua hasta una concentración de aproximadamente 100 mg/cm³. Las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de la naltrexona han sido

evaluadas en múltiples estudios animales y clínicos. Ver, por ejemplo, Gonzalez *et al.*, *Drugs* 35:192-213, 1988. Tras la administración oral, la naltrexona resulta rápidamente absorbida (en 1 hora) y presenta una biodisponibilidad oral comprendida entre 5% y 40%. El grado de unión a proteínas de la naltrexona es de aproximadamente 21% y el volumen de distribución tras la administración de una sola dosis, de 16,1 l/kg.

5 La naltrexona se encuentra comercialmente disponible en forma de comprimido (Revia[®], DuPont (Wilmington, Del.)) para el tratamiento de la dependencia del alcohol y para el bloqueo de los opioides administrados exógenamente. Ver, por ejemplo, Revia (comprimidos de hidrocloreuro de naltrexona), Physician's Desk Reference, 51a edición, Montvale, N.J., y Medical Economics 51:957-959, 1997. Una dosis de 50 mg de Revia[®] bloquea los efectos farmacológicos de 25 mg de heroína administrada I.V. durante un máximo de 24 horas. Es conocido que, 10 coadministrada con morfina, heroína u otros opioides de manera crónica, la naltrexona bloquea la aparición de dependencia física a los opioides. Se cree que el procedimiento por el que la naltrexona bloquea los efectos de la heroína es mediante la unión competitiva a los receptores de opioide. La naltrexona se ha utilizado para tratar la adicción a narcóticos mediante el bloqueo completo de los efectos de los opioides. Se ha descubierto que la 15 utilización con más éxito de la naltrexona para una adicción a narcóticos es con los adictos a narcóticos que presentan un buen pronóstico, como parte de un programa integral ocupacional o de rehabilitación que incluya el control del comportamiento u otros procedimientos de mejora del cumplimiento. Para el tratamiento de la dependencia de narcóticos con naltrexona, resulta deseable que el paciente se encuentre libre de opioides durante por lo menos 7 a 10 días. La dosis inicial de naltrexona para dichos fines típicamente ha sido de aproximadamente 20 25 mg, y si no se producen signos de abstinencia, la dosis puede incrementarse a 50 mg al día. Se considera que una dosis diaria de 50 mg produce un bloqueo clínico adecuado de las acciones de los opioides administrados por vía parenteral. La naltrexona se ha utilizado para el tratamiento del alcoholismo como complemento a procedimientos sociales y psicoterapéuticos. Entre otros antagonistas de los opioides preferentes se incluyen, por ejemplo, la ciclazocina y la naltrexona, los cuales presentan sustituciones ciclopropilmetilo en el nitrógeno y 25 conservan gran parte de su eficacia por vía oral y presentan un efecto más prolongado, con duraciones de hasta 24 horas tras la administración oral.

El antagonista también puede ser un agente amargante. La expresión "agente amargante" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier agente que proporcione un sabor desagradable al huésped con la inhalación 30 y/o deglución de una forma de dosificación manipulada que comprenda la subunidad secuestrante. Con la inclusión de un agente amargante la ingesta de la forma de dosificación manipulada produce un sabor amargo con la inhalación o la administración oral que, en determinadas formas de realización, estropea o reduce el placer euforizante obtenido de la forma de dosificación manipulada y preferentemente evita el abuso de la forma de dosificación.

35 Pueden utilizarse diversos agentes amargantes, entre ellos, por ejemplo, aunque sin limitarse a ellos, los aceites saborizantes naturales, artificiales y sintéticos y los compuestos aromáticos y/o aceites saborizantes, oleorresinas y extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutos y similares, y combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos representativos aunque no limitativos de aceites saborizantes se incluyen el aceite de menta verde, el aceite de hierbabuena, el aceite de eucalipto, el aceite de nuez moscada, la pimienta, el macis, el aceite de almendras 40 amargas, el mentol y similares. También son agentes amargantes útiles los sabores de frutas artificiales, naturales y sintéticos, tales como los aceites de cítricos, incluyendo el limón, la naranja, la lima y el pomelo, las esencias frutales, y similares. Entre los agentes amargantes adicionales se incluyen los derivados de sacarosa (por ejemplo el octaacetato de sacarosa), los derivados de clorosacarosa, el sulfato de quinina, y similares. Un agente amargante preferente para la utilización en la invención es el benzoato de denatonio NF-anhidro, comercializado bajo el nombre Bitrex[™] (MacFarlan Smith Limited, Edinburgh, Reino Unido). Puede añadirse un agente amargante a la formulación en una cantidad inferior a aproximadamente 50% en peso, preferentemente inferior a aproximadamente 10% en peso, más preferentemente inferior a aproximadamente 5% en peso de la forma de dosificación, y más preferentemente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,1 y 1,0 por ciento en peso de la forma de 50 dosificación, dependiendo del agente o agentes amargantes particulares utilizados.

Alternativamente, el antagonista puede ser un pigmento. El término "pigmento" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier agente que provoca la decoloración del tejido que entre en contacto. A este respecto, en el caso de que la subunidad secuestrante sea manipulada y se aspire el contenido, el pigmento 55 decolorará los tejidos nasales y tejidos circundantes de los mismos. Los pigmentos preferentes son aquellos que pueden unirse fuertemente a las proteínas del tejido subcutáneo y que son bien conocidos en la técnica. Los pigmentos útiles en aplicaciones que comprenden desde, por ejemplo, los colorantes alimentarios a los tatuajes, son pigmentos ejemplificativos que resultan adecuados para la invención. Entre los pigmentos colorantes alimentarios se incluyen, aunque sin limitación, FD&C Verde n° 3 y FD&C Azul n° 1, así como cualquier otro color FD&C o D&C. Dichos pigmentos alimentarios se encuentran comercializados mediante compañías tales como Voigt Global 60 Distribution (Kansas City, Mo.).

El antagonista alternativamente puede ser un irritante. El término "irritante" tal como se utiliza en la presente memoria incluye un compuesto utilizado para proporcionar una sensación irritante, por ejemplo de quemazón o molesta, al abusador que se ha administrado una forma de dosificación manipulada de la invención. La utilización de un irritante desanimará al abusador de manipular la forma de dosificación y posteriormente inhalar, inyectar o

deglutir la forma de dosificación manipulada. Preferentemente, el irritante resulta liberado al manipular la forma de dosificación y produce un efecto de quemazón o irritante en el usuario con la inhalación, inyección y/o deglución de la forma de dosificación manipulada. Pueden utilizarse diversos irritantes, entre ellos, por ejemplo, y sin limitación, la capsaicina, un análogo de la capsaicina con propiedades de tipo similar a las de la capsaicina, y similares. Entre algunos de los análogos o derivados de la capsaicina se incluyen, por ejemplo, y sin limitación, la resiniferatoxina, la tinitoxina, la heptanoilisobutilamida, el heptanoilo, la guaiacilamida, otras isobutilamidas o guaiacilamidas, la dihidrocapsaicina, el octiléster de homovanillilo, la vanillilamida de nonanoilo u otros compuestos de la clase conocida como vanilloides. La resiniferatoxina se describe en, por ejemplo, la patente US nº 5.290.816. La patente US nº 4.812.446 describe análogos de capsaicina y procedimientos para la preparación de los mismos. Además, la patente US nº 4.424.205 cita a Newman, "Natural and Synthetic Pepper-Flavored Substances", publicado en 1954, en donde se menciona la acritud de los análogos de tipo capsaicina. Ton *et al.*, British Journal of Pharmacology 10:175-182, 1955, expone las acciones farmacológicas de la capsaicina y análogos de la misma. Con la inclusión de un irritante (por ejemplo la capsaicina) en la forma de dosificación, el irritante produce una sensación de quemazón o molestia en el abusador que disuade de la inhalación, inyección o administración oral de la forma de dosificación manipulada, y preferentemente evita el abuso de la forma de dosificación. Entre las composiciones de capsaicina adecuadas se incluyen la capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-noneamida) o los análogos de la misma a una concentración de entre aproximadamente 0,00125% y 50% en peso, preferentemente de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 7,5% en peso, y más preferentemente de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5% en peso.

El antagonista también puede ser un agente gelificante. La expresión "agente gelificante" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier agente que proporciona una cualidad similar a un gel a la forma de dosificación manipulada, lo que enlentece la absorción del agente terapéutico, que se ha formulado con la subunidad secuestrante, de manera que es menos probable que el huésped consiga un efecto euforizante rápido. En determinadas formas de realización preferidas, al manipular la forma de dosificación y exponerla a una cantidad reducida (por ejemplo menos de aproximadamente 10 ml) de un líquido acuoso (por ejemplo agua), la forma de dosificación resultará inadecuada para la inyección o inhalación o ambas. Tras la adición del líquido acuoso, la forma de dosificación alterada preferentemente se vuelve espesa y viscosa, provocando que resulte inadecuada para la inyección. La expresión "inadecuado para la inyección" se define para los fines de la invención como que implica una dificultad sustancial para inyectar la forma de dosificación (por ejemplo por el dolor producido durante la administración o la dificultad para pasar la forma de dosificación por una jeringa) debido a la viscosidad proporcionada a la forma de dosificación, reduciendo de esta manera el potencial de abuso del agente terapéutico en la forma de dosificación. En determinadas formas de realización, el agente gelificante se encuentra presente en una cantidad suficiente en la forma de dosificación para que los intentos de evaporación (mediante la aplicación de calor) de una mezcla acuosa de la forma de dosificación con el fin de producir una concentración más alta del agente terapéutico producen una sustancia altamente viscosa que resulta inadecuada para la inyección. Al inhalar nasalmente la forma de dosificación manipulada, el agente gelificante puede adquirir una textura gelatinosa al administrarlo en los conductos nasales, debido a la humedad de las membranas mucosas. Lo anterior también provoca que dichas formulaciones resulten difíciles de administrar por vía nasal, ya que el gel se pegará al conducto nasal y minimizará la absorción de la sustancia abusable. Pueden utilizarse diversos agentes gelificantes, entre ellos, por ejemplo, aunque sin limitación, azúcares o alcoholes derivados de azúcares, tales como manitol, sorbitol y similares, almidón y derivados del almidón, derivados de la celulosa, tales como la celulosa microcristalina, la carboximetilcelulosa sódica, la metilcelulosa, la etilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa, las atapulgitas, las bentonitas, las dextrinas, alginatos, carragenano, goma tragacanto, goma acacia, goma guar, goma xantano, pectina, gelatina, caolín, lecitina, aluminosilicato de magnesio, los carbómeros y los carbopoles, la polivinilpirrolidona, el polietilenglicol, el óxido de polietileno, el alcohol polivinílico, el dióxido de silicio, los surfactantes, los sistemas mixtos de surfactante/agente humectante, los emulsionantes, otros materiales poliméricos, y las mezclas de los mismos, etc. En determinadas formas de realización preferidas, el agente gelificante es la goma xantano. En otras formas de realización preferidas, el agente gelificante de la invención es la pectina. La pectina o las sustancias pécticas útiles para la presente invención incluyendo no sólo pectatos purificados o aislados, sino también fuentes de pectina natural en crudo, tales como manzanas, cítricos o residuos de remolacha azucarera, que han sido sometidos, en caso necesario, a esterificación o desesterificación, por ejemplo con álcalis o enzimas. Preferentemente, las pectinas utilizadas en la presente invención se derivan de frutos cítricos, tales como lima, limón, pomelo y naranja. Con la inclusión de un agente gelificante en la forma de dosificación, el agente gelificante preferentemente proporciona una cualidad gelatinosa a la forma de dosificación al manipular, lo que estropea o dificulta el placer euforizante rápido obtenido debido a la consistencia gelatinosa de la forma de dosificación manipulada en contacto con la membrana mucosa, y en determinadas formas de realización, evita el abuso de la forma de dosificación al minimizar la absorción, por ejemplo en los conductos nasales. Puede añadirse un agente gelificante a la formulación en una proporción de agente gelificante a agonista de los opioides de entre aproximadamente 1:40 y aproximadamente 40:1 en peso, preferentemente de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 30:1 en peso, y más preferentemente de entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 10:1 en peso del agonista de los opioides. En determinadas otras formas de realización, la forma de dosificación forma un gel viscoso que presenta una viscosidad de por lo menos aproximadamente 10 cP tras la manipulación de la forma de dosificación por disolución en un líquido acuoso (entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 ml, y preferentemente entre 1 y aproximadamente 5 ml). Más preferentemente, la mezcla resultante presentará una viscosidad de por lo menos aproximadamente 60 cP.

El "agente bloqueante" impide, o impide sustancialmente, la liberación del antagonista en el tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo que es superior a 24 horas, por ejemplo de entre 24 y 25 horas, 30 horas, 35 horas, 40 horas, 45 horas, 48 horas, 50 horas, 55 horas, 60 horas, 65 horas, 70 horas, 72 horas, 75 horas, 80 horas, 85 horas, 90 horas, 95 horas ó 100 horas, etc. Preferentemente, el periodo de tiempo durante el que se impide, o impide sustancialmente, la liberación del antagonista en el tracto gastrointestinal es de por lo menos aproximadamente 48 horas. Más preferentemente, el agente bloqueante impide, o impide sustancialmente, la liberación durante un periodo de tiempo de por lo menos aproximadamente 72 horas.

El agente bloqueante de la subunidad secuestrante de la presente invención puede ser un sistema que comprende un primer material impermeable al antagonista y un núcleo. La expresión "material impermeable al antagonista" se refiere a cualquier material que es sustancialmente impermeable al antagonista, de manera que el antagonista resulta sustancialmente no liberado de la subunidad secuestrante. La expresión "sustancialmente impermeable" tal como se utiliza en la presente memoria no implica necesariamente una impermeabilidad completa o al 100%. Por el contrario, existen grados variables de impermeabilidad que el experto ordinario en la materia reconocerá como potencialmente beneficiosos. A este respecto, el material impermeable a antagonistas impide sustancialmente o impide la liberación del antagonista en el grado de que se impide liberación de por lo menos aproximadamente 80% del antagonista a partir de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo superior a 24 horas. Preferentemente, el material impermeable al antagonista impide la liberación de por lo menos aproximadamente 90% del antagonista a partir de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo que es superior a 24 horas. Más preferentemente, el material impermeable al antagonista impide la liberación de por lo menos aproximadamente 95% del antagonista a partir de la subunidad secuestrante. Más preferentemente, el material impermeable al antagonista impide la liberación de por lo menos aproximadamente 99% del antagonista a partir de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo que es superior a 24 horas. El material impermeable al antagonista impide, o impide sustancialmente, la liberación del antagonista en el tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo que es superior a 24 horas, y deseablemente, durante por lo menos aproximadamente 48 horas. Más deseablemente, el material impermeable al antagonista impide, o impide sustancialmente, la liberación del agente aversivo a partir de la subunidad secuestrante durante un periodo de tiempo de por lo menos aproximadamente 72 horas.

Preferentemente, el primer material impermeable al antagonista comprende un material hidrófobo, de manera que el antagonista no resulta liberado, o no resulta sustancialmente liberado, durante su tránsito por el tracto gastrointestinal al administrarlo por vía oral tal como se pretende, sin que se haya manipulado. Los materiales hidrófobos adecuados para la utilización en la invención se describen en la presente memoria y se indican posteriormente. El material hidrófobo preferentemente es un material hidrófobo farmacéuticamente aceptable.

También resulta preferente que el primer material impermeable al antagonista comprenda un polímero insoluble en el tracto gastrointestinal. El experto ordinario en la materia apreciará que un polímero que es insoluble en el tracto gastrointestinal evitará la liberación del antagonista tras la ingestión de la subunidad secuestrante. El polímero puede ser una celulosa o un polímero acrílico. Deseablemente, la celulosa se selecciona de entre el grupo constituido por etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, triacetato de celulosa y combinaciones de los mismos. La etilcelulosa incluye, por ejemplo, una que presenta un contenido de etoxi de entre aproximadamente 44% y aproximadamente 55%. La etilcelulosa puede utilizarse en forma de una dispersión acuosa, una solución alcohólica o una solución en otros solventes adecuados. La celulosa puede presentar un grado de sustitución (G.S.) en la unidad anhidroglucosa de entre más de cero y hasta 3, inclusive. La expresión "grado de sustitución" se refiere al número medio de grupos hidroxilo en la unidad anhidroglucosa del polímero de celulosa que resultan sustituidos por un grupo sustituyente. Entre los materiales representativos se incluyen un polímero seleccionado de entre el grupo constituido por acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alcanilato de monocelulosa, alcanilato de dicelulosa, alquenilato de tricelulosa, aroilato de monocelulosa, aroilato de dicelulosa y aroilato de tricelulosa.

Entre las celulosas más específicas se incluyen el propionato de celulosa con un G.S. de 1,8 y un contenido de propilos de entre 39,2 y 45 y un contenido de hidroxilo de entre 2,8 y 5,4%; acetato-butirato de celulosa con un G.S. de 1,8, un contenido de acetilos de entre 13% y 15% y un contenido de butirilos de entre 34% y 39%; acetato-butirato de celulosa con un contenido de acetilos de entre 2% y 29%, un contenido de butirilos de entre 17% y 53% y un contenido de hidroxilo de entre 0,5% y 4,7%; triacilato de celulosa con un G.S. de entre 2,9 y 3, tal como triacetato de celulosa, trivalerato de celulosa, trilaurato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trisuccinato de celulosa y trioctanoato de celulosa; diacilatos de celulosa con un G.S. de entre 2,2 y 2,6, tales como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dipentanoato de celulosa y coésteres de celulosa, tales como acetato-butirato de celulosa, acetato-octanoato-butirato de celulosa y acetato-propionato de celulosa. Entre los polímeros de celulosa adicionales que pueden utilizarse para preparar la subunidad secuestrante se incluyen acetaldehído de acetato de dimetilcelulosa, etilcarbamato de acetato de celulosa, metilcarbamato de acetato de celulosa y acetato de celulosa-acetato de dimetilaminocelulosa.

El polímero acrílico preferentemente se selecciona de entre el grupo constituido por polímeros metacrílicos, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de 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), copolímeros de metacrilato de glicidilo y combinaciones de los mismos. Un polímero acrílico útil para la preparación de una subunidad secuestrante de la invención incluye resinas acrílicas que comprenden copolímeros sintetizados a partir de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (por ejemplo el copolímero de éster de alquilo inferior de ácido acrílico y éster de alquilo inferior de ácido metacrílico) que contienen entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 0,03 moles de un grupo tri(alquilo inferior)amónio por mol del monómero acrílico y metacrílico utilizado. Un ejemplo de una resina acrílica adecuada es el copolímero de metacrilato de amonio NF21, un polímero fabricado por Rohm Pharma GmbH, Darmstadt, Alemania, y comercializado bajo la marca comercial Eudragit®. Eudragit® es un copolímero de acrilato de etilo (EA) insoluble en agua, metacrilato de metilo (MM) y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (TAM) en el que la proporción molar de TAM a los componentes restantes (EA y MM) es de 1:40. Las resinas acrílicas, tales como Eudragit®, pueden utilizarse en forma de una dispersión acuosa o de una solución en solventes adecuados. Entre los polímeros acrílicos preferentes se incluyen los copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un contenido reducido de grupos de amonio cuaternario, tales como Eudragit® RL PO (tipo A) y Eudragit® RS PO (tipo B; tal como se utiliza en la presente memoria, "Eudragit® RS") (tal como describen en las monografías: Copolímero de Metacrilato de Amonio tipo A Ph. Eur., Copolímero de Metacrilato de Amonio tipo B Ph. Eur., Copolímero de Metacrilato de Amonio, tipo A y B USP/NF, y Copolímero de Aminoalquilmetacrilato RS JPE).

En otra forma de realización preferida, el material impermeable al antagonista se selecciona de entre el grupo constituido por ácido poliláctico, ácido poliglicólico, un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, y combinaciones de los mismos. En otras formas de realización determinadas, el material hidrófobo incluye un polímero biodegradable que comprende un poli(ácido láctico/glicólico) ("PLGA"), un poliláctido, un poliglicólido, un polianhídrido, un poliortoéster, policaprolactonas, polifosfacenos, polisacáridos, polímeros proteicos, poliésteres, polidioxanona, poligluconato, copolímeros de ácido poliláctico-óxido de polietileno, poli(hidroxitbutirato), polifosfoéster o combinaciones de los mismos. Preferentemente, el polímero biodegradable comprende un poli(ácido láctico/glicólico), un copolímero de ácidos láctico y glicólico, que presenta un peso molecular de entre aproximadamente 2.000 y aproximadamente 500.000 daltons. La proporción de ácido láctico a ácido glicólico es preferentemente de entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 25:75, siendo más preferente una proporción de ácido láctico a ácido glicólico de aproximadamente 65:35.

Puede prepararse poli(ácido láctico/glicólico) mediante los procedimientos indicados en la patente US nº 4.293.539 (Ludwig *et al.*). Brevemente, Ludwig prepara el copolímero mediante condensación de ácido láctico y ácido glicólico en presencia de un catalizador de polimerización fácilmente eliminable (por ejemplo una resina de intercambio iónico fuerte, tal como Dowex HCR-W2-H). La cantidad de catalizador no resulta crítica para la polimerización, pero típicamente es de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 partes en peso respecto al peso total de la combinación de ácido láctico y ácido glicólico. La reacción de polimerización puede llevarse a cabo sin solventes a una temperatura de entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 250°C durante aproximadamente 48 a 96 horas, preferentemente bajo presión reducida para facilitar la eliminación del agua y los productos secundarios. A continuación, se recupera el poli(ácido láctico/glicólico) mediante filtración de la mezcla fundida de reacción en un solvente orgánico, tal como diclorometano o acetona, y después se filtra para eliminar el catalizador.

Entre los plastificadores adecuados para la utilización en la subunidad secuestrante se incluyen, por ejemplo, trietilcitrato de acetilo, tributilcitrato de acetilo, citrato de trietilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo (DBP), citrato de acetil-tri-N-butilo (ATBC) o sebacato de dibutilo, que pueden mezclarse con el polímero. También pueden utilizarse otros aditivos, tales como agentes colorantes, en la preparación de la presente subunidad secuestrante de la invención.

En determinadas formas de realización, pueden incluirse aditivos en las composiciones para mejorar las características secuestrantes de la subunidad secuestrante. Tal como se describe posteriormente, la proporción de aditivos o componentes con respecto a otros aditivos o componentes puede modificarse para potenciar o retrasar el secuestro mejorado del agente contenido dentro de la subunidad. Pueden incluirse diversas cantidades de un aditivo funcional (es decir, un aditivo neutralizador de la carga) para modificar la liberación de un antagonista, particularmente en el caso de que se utilice un núcleo soluble en agua (es decir, una esfera de azúcar). Por ejemplo, se ha determinado que la inclusión de una cantidad de aditivo neutralizador de la carga reducida respecto al polímero secuestrante en una relación peso por peso puede provocar una liberación reducida del antagonista.

En determinadas formas de realización, un surfactante puede servir de aditivo neutralizador de la carga. Dicha neutralización puede, en determinadas formas de realización, reducir el hinchado del polímero secuestrante mediante hidratación de los grupos con carga positiva contenidos. También pueden utilizarse surfactantes (iónicos o no iónicos) en la preparación de la subunidad secuestrante. Resulta preferente que el surfactante sea iónico. Entre los agentes ejemplares adecuados se incluyen, por ejemplo, sulfonatos de alquilarilo, sulfatos de alcohol, sulfosuccinatos, sulfosuccinatos, sarcosinatos o tauratos y otros. Entre los ejemplos adicionales se incluyen, aunque sin limitación, aceite de ricino etoxilado, cloruro de benzalconio, glicéridos poliglicolizados, monoglicéridos

acetilados, ésteres de sorbitán de ácido graso, poloxámeros, ésteres de polioxietilén ácido graso, derivados de polioxoetileno, monoglicéridos o derivados etoxilados de los mismos, diglicéridos o derivados polioxietileno de los mismos, docusato sódico, laurilsulfato sódico, sulfosuccinato dioctilsódico, laurilsarcosinato sódico y metilcocoiltaurato sódico, laurilsulfato de magnesio, trietanolamina, cetrimida, laurato de sacarosa y otros ésteres de sacarosa, ésteres de glucosa (dextrosa), simeticona, ocoxinol, sulfosuccinato dioctilsódico, glicéridos poliglicolizados, sulfonato de dodecibenceno sódico, sulfosuccinato dialquilsódico, alcoholes grasos, tales como gliceril-ésteres de laurilo, cetilo y esterilo, ácido cólico o derivados del mismo, lecitinas y fosfolípidos. Estos agentes típicamente se caracterizan por ser iónicos (es decir, aniónicos o catiónicos) o no iónicos. En determinadas formas de realización descritas en la presente memoria, preferentemente se utiliza un surfactante aniónico, tal como el laurilsulfato sódico (SLS) (patentes US nº 5.725.883 y nº 7.201.920, EP nº 502642A1; Shokri *et al.*, Pharm. Sci., The effect of sodium lauryl sulphate on the release of diazepam from solid dispersions prepared by cogrinding technique, 2003. Wells *et al.*, Effect of Anionic Surfactants on the Release of Chlorpheniramine Maleate From an Inert, Heterogeneous Matrix. Drug Development and Industrial Pharmacy 18(2):175-186, 1992. Rao *et al.*, "Effect of Sodium Lauryl Sulfate on the Release of Rifampicin from Guar Gum Matrix", Indian Journal of Pharmaceutical Science, 404-406, 2000; Knop *et al.*, Influence of surfactants of different charge and concentration on drug release from pellets coated with an aqueous dispersion of quaternary acrylic polymers. STP Pharma Sciences 7(2):507-512, 1997. Otros agentes adecuados son conocidos en la técnica.

Tal como se muestra en la presente memoria, el SLS resulta particularmente útil en combinación con Eudragit RS en el caso de que la subunidad secuestrante se construya sobre un sustrato de esfera de azúcar. La inclusión de SLS a razón de menos de aproximadamente 6,3% en una relación peso por peso respecto al polímero secuestrante (es decir, Eudragit RS) puede proporcionar una función neutralizadora de la carga (teóricamente una neutralización de 20% y 41%, respectivamente), y de esta manera, enlentecer significativamente la liberación del agente activo encapsulado de esta manera (es decir, el antagonista naltrexona). La inclusión de más de aproximadamente 6,3% de SLS respecto al polímero secuestrante aparentemente incrementa la liberación del antagonista a partir de la subunidad secuestrante. Con respecto al SLS utilizado conjuntamente con Eudragit[®] RS, resulta preferente que el SLS se encuentre presente en una proporción de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4% ó 5%, y típicamente menos de 6%, en base p/p respecto al polímero secuestrante (es decir, Eudragit[®] RS). En formas de realización preferidas, el SLS puede encontrarse presente en una proporción de aproximadamente 1,6% o de aproximadamente 3,3% respecto al polímero secuestrante. Tal como se ha comentado anteriormente, muchos agentes (es decir, surfactantes) pueden sustituir el SLS en las composiciones dadas a conocer en la presente memoria.

Entre los agentes adicionalmente útiles se incluyen aquellos que pueden bloquear físicamente la migración del antagonista respecto de la subunidad y/o incrementar la hidrofobicidad de la barrera. Un agente ejemplar es el talco, que se utiliza comúnmente en composiciones farmacéuticas (Pawar *et al.*, Agglomeration of Ibuprofen With Talc by Novel Crystallo-Co-Agglomeration Technique, AAPS PharmSciTech. 5(4):artículo 55, 2004). Tal como se muestra en los Ejemplos, el talco resulta especialmente útil en el caso de que la subunidad secuestrante se construya sobre un núcleo de esfera de azúcar. Puede utilizarse cualquier forma de talco, con la condición de que no afecte negativamente a la función de la composición. La mayor parte del talco se obtiene de la alteración de la dolomita (CaMg(CO₃)₂) o de la magnesita (MgO) en presencia de sílice disuelto en exceso (SiO₂) o mediante la alteración de la serpentina o la cuarcita. El talco puede incluir minerales tales como la tremolita (CaMg₃(SiO₃)₄), la serpentina (3MgO·2SiO₂·2H₂O), la antofilita (Mg₇(OH)₂·(Si₄O₁₁)₂), la magnesita, la mica, la clorita, la dolomita, la forma calcita del carbonato de calcio (CaCO₃), el óxido de hierro, el carbón, el cuarzo y/o el óxido de magnesio. La presencia de dichas impurezas puede resultar aceptable en las composiciones indicadas en la presente memoria con la condición de que la función del talco se conserve. Resulta preferente que el talco sea de grado USP. Tal como se ha indicado anteriormente, la función del talco tal como se describe en la presente memoria es incrementar la hidrofobicidad y por lo tanto la funcionalidad del polímero secuestrante. Pueden utilizarse muchos sustitutos del talco en las composiciones indicadas en la presente memoria, según determinará el experto en la materia.

Se ha determinado que la proporción de talco a polímero secuestrante puede suponer una gran diferencia de funcionalidad de las composiciones indicadas en la presente memoria. Por ejemplo, los ejemplos descritos posteriormente demuestran que la proporción de talco a polímero secuestrante (p/p) resulta importante con respecto a las composiciones diseñadas para prevenir la liberación de la naltrexona a partir de las mismas. Se muestra en ellos que la inclusión de una cantidad aproximadamente equivalente (en una base de peso por peso) de talco y Eudragit[®] RS resulta en un perfil de liberación de la naltrexona muy bajo. En contraste, las proporciones talco:Eudragit[®] RS significativamente más bajas (69% p/p) o más altas (151% p/p) resultan en una liberación incrementada de la naltrexona. De esta manera, en los casos en que se utilicen talco y Eudragit[®] RS, resulta preferente que el talco se encuentre presente en una proporción aproximada de 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120% ó 125% p/p respecto al Eudragit[®] RS. Tal como se ha indicado anteriormente, la proporción más beneficiosa para otros aditivos o componentes variará y puede determinarse utilizando procedimientos experimentales estándares.

En determinadas formas de realización, tal como en las que se utiliza un núcleo soluble en agua, resulta útil incluir agentes que puedan afectar a la presión osmótica de la composición (es decir, un agente regulador de la presión osmótica) (ver, en general, las patentes WO nº 2005/046561 y nº 2005/046649 A2 referentes a Eudramode[®]). Este agente se aplica preferentemente a la capa de Eudragit[®] RS/talco indicada anteriormente. En una unidad

farmacéutica que comprende una unidad secuestrante con una capa superpuesta de un agente activo (es decir, una preparación de agonista de liberación controlada), el agente regulador de la presión osmótica preferentemente se sitúa inmediatamente debajo de la capa de agente activo. Entre los agentes reguladores de la presión osmótica adecuados pueden incluirse, por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o los iones cloruro (es decir, procedentes de NaCl) o una combinación de HPMC e iones cloruro (es decir, procedentes de NaCl). Entre otros iones que pueden resultar útiles se incluyen el bromuro o el yoduro. La combinación de cloruro sódico y HPMC puede prepararse en agua o en una mezcla de etanol y agua, por ejemplo. HPMC se utiliza comúnmente en las composiciones farmacéuticas (ver, por ejemplo, las patentes US nº 7.226.620 y nº 7.229.982). En determinadas formas de realización, el HPMC puede presentar un peso molecular de entre aproximadamente 10.000 y aproximadamente 1.500.000, y típicamente de entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 10.000 (HPMC de bajo peso molecular). La gravedad específica del HPMC típicamente es de entre aproximadamente 1,19 y aproximadamente 1,31, con una gravedad específica media de aproximadamente 1,26 y una viscosidad de aproximadamente 3.600 a 5.600. El HPMC puede ser un polímero sintético soluble en agua. Entre los ejemplos de polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa comercialmente disponible adecuados se incluyen Methocel K100 LV y Methocel K4M (Dow). Otros aditivos de HPMC son conocidos en la técnica y pueden resultar adecuados en la preparación de las composiciones indicadas en la presente memoria. Tal como se muestra en los Ejemplos, la inclusión de NaCl (con HPMC) se ha encontrado que afecta positivamente al secuestro de la naltrexona por el Eudragit® RS. En determinadas formas de realización resulta preferente que el aditivo neutralizador de carga (es decir, el NaCl) se incluye en una proporción inferior a aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10% en una base peso por peso con respecto al polímero secuestrante. En otras formas de realización preferidas, el aditivo neutralizador de carga se encuentra presente en una proporción de aproximadamente 4% en una base peso por peso con respecto al polímero secuestrante.

De esta manera, en una forma de realización, se proporciona una subunidad secuestrante construida sobre un sustrato de esfera de azúcar que comprende un polímero secuestrante (es decir, Eudragit® RS) en combinación con varios agentes optimizantes, incluyendo el laurilsulfato sódico (SLS), a modo de agente neutralizador de carga para reducir el hinchado de la película mediante hidratación de los grupos con carga positiva en el polímero; talco para crear un obstáculo impermeable sólido frente al transporte de la naltrexona a través de la película y a modo de agente potenciador de la hidrofobicidad, y un ión cloruro (es decir, en forma de NaCl) a modo de agente reductor de la presión osmótica. La proporción de cada uno de los ingredientes adicionales respecto al polímero secuestrante se encontró inesperadamente que resultaba importante para la función de la subunidad secuestrante. Por ejemplo, los Ejemplos proporcionan una unidad secuestrante que incluye un polímero secuestrante y los agentes optimizantes SLS en una proporción inferior al 6%, preferentemente de entre 1% y 4%, y todavía más preferentemente de 1,6% ó 3,3% en una base p/p respecto al Eudragit RS; el talco se encuentra en una cantidad aproximadamente igual a la del Eudragit® RS (en una base p/p) y el NaCl se encuentra presente en una proporción de aproximadamente 4% en una base p/p respecto al Eudragit® RS.

Los procedimientos de preparación de cualquiera de las subunidades secuestrantes de la invención son conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Genaro (editor), 20a edición, y el Ejemplo 2, proporcionado posteriormente. Las subunidades secuestrantes pueden prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado para proporcionar, por ejemplo, perlas, pellets, gránulos, esferoides y similares. Los esferoides o perlas, recubiertos con un principio activo pueden prepararse, por ejemplo, mediante disolución del principio activo en agua y después pulverizando la solución sobre un sustrato, por ejemplo, perlas de Nu Pariel 18/20, utilizando una inserción Wurster. Opcionalmente, también se añaden ingredientes adicionales previamente al recubrimiento de las perlas con el fin de ayudar a la unión del principio activo a los sustratos y/o para colorear la solución, etc. El material de sustrato activo resultante opcionalmente puede recubrirse con un material de barrera para separar el agente terapéuticamente activo de la siguiente capa de material, por ejemplo material retardante de la liberación o secuestrante. Preferentemente, el material de barrera es un material que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, puede utilizarse cualquier formador de película conocido de la técnica. Preferentemente, el material de barrera no afecta a la tasa de disolución del producto final.

Pueden prepararse pellets que comprendan un principio activo, por ejemplo mediante una técnica de peletización de fundido. Típicamente en dichas técnicas el principio activo en forma finamente dividido se combina con un ligante (también en forma particulada) y otros ingredientes inertes opcionales y después la mezcla se peletiza, por ejemplo mediante mezcla mecánica de la mezcla en un agitador de alta cizalla para formar los pellets (por ejemplo pellets, gránulos, esferas, perlas, etc., colectivamente denominadas en la presente memoria "pellets"). A continuación, los pellets pueden tamizarse con el fin de obtener pellets del tamaño requerido. El material ligante preferentemente se encuentra en forma particulada y presenta un punto de fusión superior a aproximadamente 40°C. Entre las sustancias ligantes adecuadas se incluyen, por ejemplo, el aceite de ricino hidrogenado, el aceite vegetal hidrogenado, otras grasas hidrogenadas, alcoholes grasos, ésteres de ácido graso, glicéridos de ácido graso y similares.

El diámetro de apertura del extrusor o abertura de salida también puede ajustarse para modificar el grosor de los filamentos extruidos. Además, la parte de salida del extrusor no necesita ser redonda, puede ser oblonga, rectangular, etc. Los filamentos de salida pueden reducirse a partículas utilizando un alambre de corte caliente, una guillotina, etc.

El sistema multiparticulado extruido en fundido puede encontrarse, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides, pellets o similares, dependiendo del orificio de salida del extrusor. Las expresiones "multiparticulado o multiparticulados extruidos en fundido" y "sistema o sistemas multiparticulados extruidos en fundido" y "partículas extruidas en fundido" se utilizan intercambiamente en la presente memoria e incluyen una pluralidad de subunidades, preferentemente en un intervalo de tamaños y/o formas similares. Los multiparticulados extruidos en fundido preferentemente presenta una longitud de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 12 mm y presentan un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm. Además, los multiparticulados extruidos en fundido puede presentar cualquier forma geométrica dentro de dicho intervalo de tamaños. Alternativamente, el extruido simplemente puede cortarse en las longitudes deseadas y dividirse en dosis unitarias del agente terapéuticamente activo sin necesidad de una etapa de esferonización.

El sustrato también puede prepararse mediante una técnica de granulado. Generalmente, las técnicas de granulado en fundido implican fundir un material hidrófobo normalmente sólido, por ejemplo una cera, e incorporar un principio activo en el mismo. Para obtener una forma de dosificación de liberación sostenida puede resultar necesario incorporar un material hidrófobo adicional.

Puede aplicarse una composición de recubrimiento sobre un sustrato mediante pulverización de la misma sobre el sustrato utilizando cualquier equipo de pulverización adecuado. Por ejemplo puede utilizarse un sistema de lecho fluidizado Wurster en el que un flujo de aire desde la parte inferior fluidiza el material recubierto y realiza el secado, mientras se aplica por pulverización el recubrimiento de polímero insoluble. El grosor del recubrimiento dependerá de las características de la composición de recubrimiento particular, y puede determinarse mediante la utilización de experimentación rutinaria.

La subunidad puede prepararse de cualquiera manera. A título de ejemplo, puede prepararse una subunidad en forma de un pellet o similar mediante coextrusión de un material que comprende el agonista de los opioides y un material que comprende el antagonista de los opioides y/o antagonista en forma secuestrada. Opcionalmente, la composición de agonista de los opioides puede cubrir, por ejemplo sobrerrecubrir, el material que comprende el antagonista y/o antagonista en forma secuestrada. Puede prepararse, por ejemplo, una perla mediante recubrimiento de un sustrato que comprende un antagonista de los opioides y/o un antagonista en forma secuestrada con una solución que comprenda un agonista de los opioides.

Las subunidades secuestrantes de la invención resultan particularmente adecuadas para la utilización en composiciones que comprenden la subunidad secuestrante y un agente terapéutico en forma liberable. A este respecto, la invención también proporciona una composición que comprende cualquiera de las subunidades secuestrantes de la invención y un agente terapéutico en forma liberable. La expresión "forma liberable" pretende incluir las formas de liberación inmediata, de liberación intermedia y de liberación sostenida. El agente terapéutico puede formularse para proporcionar la liberación inmediata del agente terapéutico. En formas de realización preferidas, la composición proporciona la liberación sostenida del agente terapéutico.

El agente terapéutico aplicado sobre la subunidad secuestrante puede ser cualquier medicamento. El agente terapéutico de las composiciones de la presente invención puede ser cualquier agente medicinal utilizado para el tratamiento de una afección o enfermedad, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo de cualquiera de los anteriormente indicados. El agente terapéutico puede ser, por ejemplo, un analgésico (por ejemplo un agonista de los opioides, aspirina, acetaminofeno, fármaco antiinflamatorio no esteroideo ("NSAID"), N-metil-D-aspartato ("NMDA"), antagonistas de receptor, inhibidores de ciclooxigenasa II ("inhibidores de COX-II") y antagonistas de receptor de glicina), un agente antibacteriano, un agente antivírico, un agente antimicrobiano, un agente antiinfeccioso, un agente quimioterapéutico, un agente inmunosupresor, un antitusivo, un expectorante, un descongestionante, un fármaco antihistamínico, un descongestionante, fármaco antihistamínico y similares. Preferentemente, el agente terapéutico es adictivo (física y/o psicológicamente) con la utilización repetida y típicamente conduce al abuso del agente terapéutico. A este respecto, el agente terapéutico puede ser cualquier agonista de los opioides comentado en la presente memoria.

El agente terapéutico puede ser un agonista de los opioides. El término "opioides" pretende incluir un fármaco, hormona u otras sustancia química o biológica, natural o sintética, que presente uno o más efectos sedantes, narcóticos o similares a aquéllas que contienen opio o derivados naturales o sintéticos del mismo. La expresión "agonista de los opioides" en ocasiones utilizada intercambiamente en la presente memoria con las expresiones "opioides" y "analgésico opioide", pretende incluir uno o más agonistas de los opioides, solos o en combinación, y pretende incluir además la base del opioide, antagonistas de agonista mixtos o combinados, agonistas parciales, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estereoisómeros de los mismos, éteres de los mismos, éteres de los mismos y combinaciones de los mismos.

Entre los agonistas de los opioides se incluyen, por ejemplo, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, benzitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidroetorfina, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil-butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina,

etonitaceno, etorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfanol, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tramadol, tilidina, derivados o complejos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos. Preferentemente, el agonista de los opioides se selecciona de entre el grupo constituido por hidrocodona, hidromorfona, oxycodona, dihidrocodeína, codeína, dihidromorfina, morfina, buprenorfina, derivados o complejos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos. Más preferentemente, el agonista de los opioides es morfina, hidromorfona, oxycodona o hidrocodona. En una forma de realización preferida, el agonista de los opioides comprende oxycodona o hidrocodona y se encuentra presente en la forma de dosificación en una cantidad de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 45 mg, y el antagonista de los opioides comprende naltrexona y se encuentra presente en la forma de dosificación en una cantidad de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 mg.

Las dosis equianalgésicas de dichos opioides, en comparación con una dosis de 15 mg de hidrocodona, se indican en la Tabla 1, a continuación:

Tabla I

Dosis equianalgésicas de opioides

Opioide	Dosis calculada (mg)
Oxycodona	13,5
Codeína	90,0
Hidrocodona	15,0
Hidromorfona	3,375
Levorfanol	1,8
Meperidina	135,0
Metadona	9,0
Morfina	27,0

La hidrocodona es un analgésico narcótico y antitusivo semisintético con múltiples acciones en el sistema nervioso y gastrointestinales. Químicamente la hidrocodona es 4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinán-6-ona y también se conoce como dihidrocodeinona. Al igual que otros opioides, la hidrocodona puede crear hábito y puede producir dependencia del tipo morfina. Al igual que otros derivados del opio, una dosis excesiva de hidrocodona deprime la respiración.

La hidrocodona oral también se encuentra disponible en Europa (por ejemplo en Bélgica, Alemania, Grecia, Italia, Luxemburgo, Noruega y Suiza) como agente antitusivo. También se encuentra disponible una formulación parenteral en Alemania como agente antitusivo. Para la utilización como analgésico, el bitartrato de hidrocodona se encuentra disponible comúnmente en los Estados Unidos únicamente en forma de combinación fija con fármacos no opiáceos (por ejemplo ibuprofeno, acetaminofeno, aspirina, etc.) para el alivio del dolor moderado a moderadamente severo.

Una forma de dosificación común de la hidrocodona es en combinación con acetaminofeno y se encuentra disponible comercialmente, por ejemplo, como Lortab[®] en los Estados Unidos de UCB Pharma, Inc. (Bruselas, Bélgica), en forma de comprimidos de hidrocodona/acetaminofeno en dosis de 2,5/500 mg, 5/500 mg, 7,5/500 mg y 10/500 mg. Los comprimidos también se encuentran disponibles en proporciones de 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 650 mg de acetaminofeno y de 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 750 mg de acetaminofeno. La hidrocodona, en combinación con la aspirina, se proporciona en una forma de dosificación oral a adultos generalmente en 1 a 2 comprimidos cada 4 a 6 horas según resulte necesario para aliviar el dolor. La forma de comprimido presenta 5 mg de bitartrato de hidrocodona y 224 mg de aspirina con 32 mg de cafeína, ó 5 mg de bitartrato de hidrocodona y 500 mg de aspirina. Otra formulación comprende bitartrato de hidrocodona e ibuprofeno. El Vicoprofen[®], disponible comercialmente en los Estados Unidos de Knoll Laboratories (Mount Olive, N.J.) es un comprimido que contiene 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 200 mg de ibuprofeno. Se contempla que la invención comprenda todas dichas formulaciones, con la inclusión del antagonista de los opioides y/o antagonista en forma secuestrada como parte de una subunidad que comprende un agonista de los opioides.

La oxycodona, químicamente conocida como 4,5-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfinán-6-ona, es un agonista de los opioides cuya principal acción terapéutica es la analgesia. Entre otros efectos terapéuticos de la oxycodona se incluyen la ansiolítica, la euforia y la sensación de relajación. El mecanismo exacto de su acción analgésica es desconocido, pero se han identificado receptores de opioide en el SNC específicos para compuestos endógenos con actividad de tipo opioide en todo el cerebro y médula espinal y desempeñan un papel en los efectos analgésicos de este fármaco. La oxycodona se encuentra disponible comercialmente en los Estados Unidos, pro ejemplo, como Oxycotin[®] de Purdue Pharma L.P. (Stamford, Conn.), en forma de comprimidos de liberación controlada para la administración oral que contienen 10 mg, 20 mg, 40 mg ó 80 mg de hidrocloreuro de oxycodona, y como OxyIR[™],

también de Purdue Pharma L.P., en forma de cápsulas de liberación inmediata que contienen 5 mg de hidroclicloruro de oxicodona. La invención se contempla que comprenda la totalidad de dichas formulaciones, con la inclusión de un antagonista de los opioides y/o antagonista en forma secuestrada como parte de una subunidad que comprende un agonista de los opioides.

5 La hidromorfona oral se encuentra disponible comercialmente en los Estados Unidos, por ejemplo, como Dilaudid® de Abbott Laboratories (Chicago, Ill.). La morfina oral se encuentra disponible comercialmente en los Estados Unidos, por ejemplo, como Kadian® de Faulding Laboratories (Piscataway, N.J.).

10 Entre los NSAID ejemplificativos se incluyen ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprocina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofen, aminoprofeno, ácido tiapropénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam o isoxicam, y similares. Las dosis útiles de dichos fármacos son bien conocidas.

15 Entre los medicamentos de receptor de NMDA ejemplificativos se incluyen los morfínicos, tales como dextrometorfano o dextrofano, quetamina, d-metadona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y comprenden fármacos que bloquean una consecuencia intracelular mayor de la activación del receptor de NMDA, por ejemplo un gangliósido, tal como (6-aminotexil)-5-cloro-1-naftalensulfonamida. Se indica que estos fármacos inhiben el desarrollo de tolerancia y/o la dependencia de fármacos adictivos, por ejemplo analgésicos narcóticos, tales como la morfina, la codeína, etc., en las patentes US nº 5.321.012 y nº 5.556.838 (ambas de Mayer *et al.*), las cuales es incorporan como referencia en la presente memoria, y para tratar el dolor crónico en la patente US nº 5.502.058 (Mayer *et al.*). El agonista de NMDA puede incluirse solo o en combinación con un anestésico local, tal como la lidocaína, tal como se describe en dichas patentes de Mayer *et al.*

20 Se ha informado en la técnica de los inhibidores de COX-2 y muchos compuestos químicos es conocido que producen la inhibición de la ciclooxigenasa-2. Los inhibidores de COX-2 se describen, por ejemplo, en las patentes US nº 5.616.601, nº 5.604.260, nº 5.593.994, nº 5.550.142, nº 5.536.752, nº 5.521.213, nº 5.475.995, nº 5.639.780, nº 5.604.253, nº 5.552.422, nº 5.510.368, nº 5.436.265, nº 5.409.944 y nº 5.130.311. Entre determinados inhibidores de COX-2 preferentes se incluyen el celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosúlido (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-NMA), MK-966 (también conocido como Vioxx), nabumetona (profármaco de 6-MNA), nimesúlido, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614 ó combinaciones de los mismos. Los niveles de dosis del inhibidor de COX-2 del orden de entre aproximadamente 0,005 mg y aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal al día se ha demostrado que resultan terapéuticamente efectivos en combinación con un analgésico opioide. Alternativamente, puede administrarse entre aproximadamente 0,25 mg y aproximadamente 7 g por paciente y día de un inhibidor de COX-2 en combinación con un analgésico opioide.

25 El tratamiento del dolor crónico mediante la utilización de antagonistas de receptor de glicina y la identificación de dichos fármacos se describe en la patente US nº 5.514.680 (Weber *et al.*).

30 En formas de realización en las que el agonista de los opioides comprende hidroclicloruro de hidromorfona, las formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden incluir dosis analgésicas de entre aproximadamente 8 mg y aproximadamente 50 mg de hidroclicloruro de hidromorfona en cada unidad de dosificación. En las formas de dosificación oral de liberación sostenida en las que el opioide terapéuticamente activo es la hidromorfona, se incluye en una cantidad de entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 64 mg de hidroclicloruro de hidromorfona. En otra forma de realización, el agonista opioide comprende morfina, y las formas de dosificación oral de liberación sostenida de la invención incluyen entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 800 mg de morfina, en peso. En todavía otra forma de realización, el agonista de los opioides comprende oxicodona y las formas de dosificación oral de liberación sostenida incluyen entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 800 mg de oxicodona. En determinadas formas de realización preferidas, las formas de dosificación oral de liberación sostenida incluyen entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 30 mg de oxicodona. Las formulaciones de oxicodona de liberación controlada son conocidas en la técnica. Los documentos siguientes describen diversas formulaciones de oxicodona de liberación sostenida que resultan adecuadas para la utilización en la invención descrita en la presente memoria, y procedimientos para la preparación de las mismas: patentes US nº 5.266.331, nº 5.549.912, nº 5.508.042 y nº 5.656.295. El agonista de los opioides puede comprender tramadol y las formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden incluir entre aproximadamente 25 mg y 800 mg de tramadol en cada unidad de dosificación.

35 El agente terapéutico en forma de liberación sostenida preferentemente es una partícula de agente terapéutico que se combina con un material retardante de la liberación o secuestrante. El material retardante de la liberación o secuestrante preferentemente es un material que permite la liberación del agente terapéutico a una tasa sostenida en un medio acuoso. El material retardante de la liberación o secuestrante puede seleccionarse selectivamente de manera que se alcance, en combinación con las otras propiedades indicadas, una tasa de liberación *in vitro* deseada.

60 En una forma de realización preferida, la forma de dosificación oral de la invención puede formularse para

proporcionar una duración incrementada de la acción terapéutica, permitiendo la dosificación de una vez al día. En general, el material retardante de la liberación o secuestrante se utiliza para proporcionar una duración incrementada de la acción terapéutica. Preferentemente, la dosificación de una vez al día es proporcionada por las formas de dosificación y procedimientos descritos en la solicitud de patente US n° (desconocido) de Boehm, titulada "Sustained-Release Opioid Formulations and Method of Use", presentada el 22 de septiembre de 2003.

Entre los materiales retardantes de la liberación o secuestrantes preferidos se incluyen los polímeros acrílicos, las alquilcelulosas, shellac, zeína, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado y las combinaciones de los mismos. En determinadas formas de realización preferidas, el material retardante de la liberación o secuestrante es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo los copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, los copolímeros de metacrilato de metilo, los metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(anhídrido de ácido metacrílico), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímero poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En determinadas formas de realización preferidas, el polímero acrílico comprende uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidos en la técnica y se describen en NF21, la 21a edición del formulario nacional publicado por la United States Pharmacopeial Convention Inc. (Rockville, Md.) como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácidos acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario. En otras formas de realización preferidas, el material retardante de la liberación o secuestrante es un material alquil-celulósico, tal como etilcelulosa. El experto en la materia apreciará que otros polímeros celulósicos, incluyendo otros polímeros alquil-celulósicos, pueden sustituirse por parte o la totalidad de la etilcelulosa.

También pueden utilizarse agentes modificadores de la liberación, que afectan a las propiedades de liberación del material retardante de liberación o secuestrante. En una forma de realización preferida, el agente modificador de la liberación funciona como un formador de poro. El formador de poro puede ser orgánico o inorgánico, e incluye materiales que pueden disolverse, extraerse o lixiviarse del recubrimiento hacia el ambiente de utilización. El formador de poro puede comprender uno o más polímeros hidrofílicos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa. En determinadas formas de realización preferidas, el agente modificador de la liberación se selecciona de entre hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos y combinaciones de los mismos.

El material retardante de la liberación o secuestrante también puede incluir un agente estimulante de la erosión, tal como el almidón y las gomas; un agente modificador de la liberación que resulta útil para preparar lámina microporosa en el ambiente de utilización, tal como policarbonatos que consisten de poliésteres lineales de ácido carbónico en los que los grupos carbonato se repiten en la cadena del polímero, y/o un polímero semipermeable.

El material retardante de la liberación o secuestrante también puede incluir un medio de salida que comprende por lo menos un paso, orificio o similar. El paso puede formarse mediante procedimientos tales como los dados a conocer en las patentes US n° 3.845.770, n° 3.916.889, n° 4.063.064 y n° 4.088.864. El paso puede presentar cualquier forma, tal como redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular, etc.

En determinadas formas de realización, el agente terapéutico en forma de liberación sostenida puede incluir una pluralidad de sustratos que comprenden el principio activo, recubriendo los sustratos con un recubrimiento de liberación sostenida que comprende un material retardante de la liberación o secuestrante.

Las preparaciones de liberación sostenida de la invención pueden prepararse conjuntamente con cualquier sistema multiparticulado, tal como perlas, perlas de resina de intercambio iónico, esferoides, microesferas, semillas, pellets, gránulos y otros sistemas multiparticulados, con el fin de obtener una liberación sostenida deseada del agente terapéutico. El sistema multiparticulado puede presentarse en una cápsula o en cualquier otra forma de dosificación unitaria adecuada.

En determinadas formas de realización preferidas, puede utilizarse más de un sistema multiparticulado, mostrando cada uno diferentes características, tales como la dependencia del pH de la liberación, tiempo de liberación en diversos medios (por ejemplo ácidos, bases, líquido intestinal simulado), liberación *in vivo*, tamaño y composición.

Para obtener una liberación sostenida del agente terapéutico de una manera suficiente para proporcionar un efecto terapéutico durante el periodo de liberación sostenida, el agente terapéutico puede recubrirse con una cantidad de material retardante de la liberación o secuestrante suficiente para obtener un nivel de ganancia de peso de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 30%, aunque el recubrimiento puede ser mayor o menos dependiendo de las propiedades físicas del agente terapéutico particular utilizado y de la tasa de liberación deseada, entre otros factores. Además, puede utilizarse más de un material retardante de la liberación o secuestrante en el recubrimiento, así como diversos otros excipientes farmacéuticos.

Entre los solventes utilizados típicamente para el material retardante de la liberación o secuestrante se incluyen solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, metanol, etanol, cloruro de metileno y combinaciones de los mismos.

En determinadas formas de realización de la invención, el material retardante de la liberación o secuestrante se encuentra en forma de un recubrimiento que comprende una dispersión acuosa de un polímero hidrófobo. La inclusión de una cantidad efectiva de un plastificador en la dispersión acuosa del polímero hidrófobo mejorará adicionalmente las propiedades físicas de la película. Por ejemplo, debido a que la etilcelulosa presenta una temperatura de transición vítrea relativamente elevada y no forma películas flexibles bajo condiciones de recubrimiento normales, resulta necesario plastificar la etilcelulosa antes de la utilización de la misma como material de recubrimiento. Generalmente, la cantidad de plastificador incluida en una solución de recubrimiento se basa en la concentración del formador de película, por ejemplo, con frecuencia es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 por ciento en peso del formador de película. Sin embargo, las concentraciones del plastificador pueden determinarse mediante experimentación rutinaria.

Entre los ejemplos de plastificadores para la etilcelulosa y otras celulosas se incluyen el sebacato de dibutilo, el ftalato de dietilo, el citrato de trietilo, el citrato de tributilo y la triacetina, aunque resulta posible utilizar otros plastificadores (tales como los monoglicéridos acetilados, los ésteres de ftalato, el aceite de ricino, etc.). Resulta preferente un plastificador que no se lixivie hacia la fase acuosa, tal como DBS.

Entre los ejemplos de plastificadores para los polímeros acrílicos se incluyen los ésteres del ácido cítrico, tales como citrato de trietilo NF21, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo (DBP), citrato de acetiltri-N-butilo (ATBC) y posiblemente 1,2-propilenglicol, polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino y triacetina, aunque resulta posible utilizar otros plastificadores (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, etc.).

El perfil de liberación sostenida del fármaco en las formulaciones de la invención (*in vivo* o *in vitro*) puede alterarse, por ejemplo mediante la utilización de más de un material retardante de la liberación o secuestrante, modificando el grosor del material retardante de liberación o secuestrante, modificando el material retardante de liberación o secuestrante particular utilizado, alterando las cantidades relativas de material retardante de liberación o secuestrante, alternando la manera en la que se añade el plastificador (por ejemplo en el caso de que el recubrimiento de liberación sostenida se derive de una dispersión acuosa de polímero hidrófobo), mediante la modificación de la cantidad de plastificador respecto a la de material retardante, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, mediante la alteración del procedimiento de preparación, etc.

En otras formas de realización determinadas, la forma de dosificación oral puede utilizar una matriz de liberación sostenida multiparticulada. En determinadas formas de realización, la matriz de liberación sostenida comprende un polímero hidrofílico y/o hidrófobo, tal como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas y materiales derivados de proteínas. De estos polímeros, los éteres de celulosa, concretamente las hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas, resultan preferentes. La forma de dosificación oral puede contener entre aproximadamente 1% y aproximadamente 80% (en peso) de por lo menos un polímero hidrofílico o hidrófobo.

El material hidrófobo preferentemente se selecciona de entre el grupo constituido por alquilcelulosa, polímeros y copolímeros de los ácidos acrílico y metacrílico, shellac, zeína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos. Preferentemente, el material hidrófobo es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo los copolímeros de los ácidos acrílico y metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(anhídrido de ácido metacrílico), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En otras formas de realización, el material hidrófobo también puede incluir hidroxialquilcelulosas, tales como hidroxipropilmetilcelulosas y mezclas de los anteriormente indicados.

Los materiales hidrófobos preferentes son insolubles en agua con tendencias hidrófobas más o menos pronunciadas. Preferentemente, el material hidrófobo presenta un punto de fusión de entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 200°C, más preferentemente de entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 90°C. El material hidrófobo puede incluir ceras neutras o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetílico o preferentemente cetoestearílico), ácidos grasos, incluyendo ésteres de ácido graso, glicéridos de ácido graso (monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrófobos e hidrofílicos que presentan esqueletos hidrocarburo. Entre las ceras adecuadas se incluyen la cera de abeja, la cera Glycowax, la cera de ricino, la cera carnauba y las sustancias cerosas, por ejemplo material normalmente sólido a temperatura ambiente y que presenta un punto de fusión de entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 100°C.

Preferentemente, se incluye una combinación de dos o más materiales hidrófobos en las formulaciones de matriz. En el caso de que se incluya un material hidrófobo adicional, preferentemente es una cera natural o sintética, un ácido graso, un alcohol graso, o mezclas de los mismos. Entre los ejemplos se incluyen cera de abeja, cera carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico.

En otras formas de realización, la matriz de liberación sostenida comprende hidrocarburos digeribles de cadena larga (por ejemplo C₈ a C₅₀, preferentemente C₁₂ a C₄₀), sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos,

alcoholes grasos, gliceril-ésteres de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras. Resultan preferentes los hidrocarburos que presentan un punto de fusión de entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 90°C. De estos materiales hidrocarburos de cadena larga, los alcoholes grasos (alifáticos) resultan preferentes. La forma de dosificación oral puede contener hasta aproximadamente 60% (en peso) de por lo menos un hidrocarburo de cadena larga digerible. Además, la matriz de liberación sostenida puede contener hasta 60% (en peso) de por lo menos un polialquilenglicol.

En una forma de realización preferida, la matriz comprende por lo menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua, por lo menos un alcohol alifático C₁₂-C₃₆, preferentemente C₁₄-C₂₂ y, opcionalmente, por lo menos un polialquilenglicol. La hidroxialquilcelulosa o hidroxialquilcelulosas preferentemente son hidroxialquil C₁-C₆-celulosa, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y, preferentemente, hidroxietilcelulosa. La cantidad de la hidroxialquilcelulosa o hidroxialquilcelulosas en la forma de dosificación oral se determina, entre otras cosas, a partir de la tasa exacta de liberación de opioide necesaria. La cantidad del alcohol o alcoholes alifáticos en la presente forma de dosificación oral se encontrará determinada por la tasa exacta de liberación de opioide necesaria. Sin embargo, también dependerá de si el polialquilenglicol o polialquilenglicoles se encuentran presentes o no en la forma de dosificación oral.

En determinadas formas de realización, un agente esferonizante, conjuntamente con el principio activo, puede esferonizarse para formar esferoides. La celulosa microcristalina y la lactosa hidratada impalpable son ejemplos de dichos agentes. Adicionalmente (o alternativamente), los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, preferentemente un polímero acrílico, un copolímero acrílico, tal como un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo o etilcelulosa. En dichas formas de realización, el recubrimiento de liberación sostenida generalmente incluye un material insoluble en agua, tal como (a) una cera, sola o mezclada con un alcohol graso, o (b) shellac o zeína.

La unidad de liberación sostenida puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado. Por ejemplo, una dispersión acuosa plastificada del material retardante de la liberación o secuestrante puede aplicarse sobre la subunidad que comprende el agonista de los opioides. Preferentemente se aplica una cantidad suficiente de la dispersión acuosa de material retardante de la liberación o secuestrante para obtener una liberación sostenida predeterminada del agonista de los opioides al exponer el sustrato recubierto a soluciones acuosas, por ejemplo líquido gástrico, considerando las características físicas del agonista de los opioides, el modo de incorporación del plastificador, etc. Opcionalmente, puede aplicarse un sobrerrecubrimiento adicional de un formador de película, tal como Opadry (Colorcon, West Point, Va.) tras el recubrimiento con el material retardante de liberación o secuestrante.

La subunidad puede curarse con el fin de obtener una tasa de liberación estabilizada del agente terapéutico. En formas de realización que utilizan un recubrimiento acrílico, puede obtenerse preferentemente un producto estabilizado sometiendo la subunidad a curado en un horno a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del polímero acrílico plastificado durante el periodo de tiempo necesario. La temperatura y tiempo óptimos para la formulación concreta pueden determinarse mediante experimentación rutinaria.

Tras la preparación, la subunidad puede combinarse con por lo menos una subunidad adicional y, opcionalmente, con otros excipientes o fármacos para proporcionar una forma de dosificación oral. Además de los ingredientes anteriormente indicados, una matriz de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo diluyentes, lubricantes, ligantes, adyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes y glidantes convencionales en la técnica farmacéutica.

Opcional y preferentemente, la fragilidad mecánica de cualquiera de las subunidades secuestrantes indicadas en la presente memoria es la misma que la fragilidad mecánica del agente terapéutico en forma liberable. A este respecto, la manipulación de la composición de la invención de manera que se obtenga el agente terapéutico resultará en la destrucción de la subunidad secuestrante, de manera que se libere el antagonista y se mezcle con el agente terapéutico. En consecuencia, el antagonista no puede separarse del agente terapéutico y el agente terapéutico no puede administrarse en ausencia del antagonista. Los procedimientos de someter a ensayo la fragilidad mecánica de la subunidad secuestrante y de un agente terapéutico son conocidos en la técnica.

La composición de la invención puede presentarse en cualquier forma de dosificación o formulación adecuada (ver, por ejemplo, *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Pa., Banker y Chalmers, editores, páginas 238 a 250, 1982). Entre las sales farmacéuticamente aceptables de los agentes antagonistas o agoistas comentados en la presente memoria se incluyen sales metálicas tales como sal sódica, sal potásica, sal de cesio y similares; metales alcalino-térreos, tales como sal cálcica, sal magnésica y similares; sales de amina orgánica, tales como sal trietilamina, sal piridina, sal picolina, sal etanolamina, sal trietanolamina, sal dicitlohexilamina, sal N,N'-dibenciletildiamina y similares; sales de ácido inorgánico, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y similares; sales de ácido orgánico, tales como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos, tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; sales de aminoácidos, tales como arginato, asparaginato, glutamato y similares. Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir de: (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad efectiva del inhibidor disuelta en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobres,

comprimidos, pastillas y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, en forma de sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado, y (e) emulsiones adecuadas. Entre las formulaciones líquidas pueden incluirse diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo etanol, alcohol bencílico y los alcoholes de polietileno, con o sin adición de un surfactante farmacéuticamente aceptable. Las formas de cápsula pueden ser del tipo ordinario de cápsula de gelatina dura o blanda que contiene, por ejemplo, surfactantes, lubricantes y rellenos inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Entre las formas de comprimido pueden incluirse uno o más de entre lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de papa, ácido alginico, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponadores, agentes desintegrantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saborizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastilla pueden comprender el principio activo en un saborizante, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, geles, y similares que contiene, además del principio activo, excipientes tales como los conocidos en la técnica.

El experto ordinario en la materia podrá apreciar con facilidad que las composiciones de la invención pueden modificarse en cualquier de entre varias maneras, de manera que se incremente la eficacia terapéutica de la composición mediante la modificación. Por ejemplo, el agente terapéutico o subunidad secuestrante podría conjugarse directa o indirectamente mediante un conector a una fracción localizadora. La práctica de conjugar agentes terapéuticos o subunidades secuestrantes a fracciones localizadoras es conocida de la técnica. Ver, por ejemplo, Wadwa *et al.*, J. Drug Targeting 3:111, 1995, y patente US nº 5.087.616. La expresión "fracción localizadora" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier molécula o agente que reconoce y se une específicamente a un receptor de superficie celular, de manera que la fracción localizadora dirige el transporte del agente terapéutico o subunidad secuestrante a una población de células sobre las que se expresa el receptor. Entre las fracciones localizadoras se incluyen, aunque sin limitación, anticuerpo o fragmentos de los mismos, péptidos, hormonas, factores de crecimiento, citoquinas y cualesquiera otros ligandos naturales o no naturales que se unan a receptores de superficie celular. El término "conector" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier agente o molécula que establezca un puente entre el agente terapéutico o subunidad secuestrante y la fracción localizadora. El experto ordinario en la materia reconocerá que los sitios en el agente terapéutico o subunidad secuestrante que no resultan necesarios para la función del agente o unidad secuestrante son sitios ideales para unir un conector y/o una fracción localizadora, con la condición de que el conector y/o fracción localizadora tras su unión al agente o subunidad secuestrante no interfiera o interfieran con la función del agente terapéutico o subunidad secuestrante.

Con respecto a las composiciones de la presente invención, la composición preferentemente es una forma de dosificación oral. La expresión "forma de dosificación oral" pretende incluir una forma de dosificación unitaria prescrita o destinada a la administración oral que comprende subunidades. Deseablemente, la composición comprende la subunidad secuestrante recubierta con el agente terapéutico en forma liberable, formando de esta manera una subunidad compuesta que comprende la subunidad secuestrante y el agente terapéutico. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la invención proporciona además una cápsula adecuada para la administración oral que comprende una pluralidad de dichas subunidades de compuesto.

Alternativamente, la forma de dosificación oral puede comprender cualquiera de las subunidades secuestrantes de la invención en combinación con una subunidad de agente terapéutico, en la que la subunidad de agente terapéutico comprende el agente terapéutico en forma liberable. A este respecto, la invención proporciona una cápsula adecuada para la administración oral que comprende una pluralidad de subunidades secuestrantes de la invención y una pluralidad de subunidades terapéuticas, comprendiendo cada una un agente terapéutico en forma liberable.

La invención proporciona además comprimidos que comprenden una subunidad secuestrante de la invención y un agente terapéutico en forma liberable. Por ejemplo, la invención proporciona un comprimido adecuado para la administración oral que comprende una primera capa que comprende cualquiera de las subunidades secuestrantes de la invención y una segunda capa que comprende agente terapéutico en forma liberable, en el que la primera capa se recubre con la segunda capa. La primera capa puede comprender una pluralidad de subunidades secuestrantes. Alternativamente, la primera capa puede ser o puede consistir de una única subunidad secuestrante. El agente terapéutico en forma liberable puede presentarse en forma de una subunidad de agente terapéutico y la segunda capa puede comprender una pluralidad de subunidades terapéuticas. Alternativamente, la segunda capa puede comprender una única capa sustancialmente homogénea que comprenda el agente terapéutico en forma liberable.

En el caso de que el agente bloqueante sea un sistema que comprenda un primer material impermeable al antagonista y un núcleo, la subunidad secuestrante puede encontrarse en una de entre varias formas diferentes. Por ejemplo, el sistema puede comprender además un segundo material impermeable al antagonista, en cuyo caso la unidad secuestrante comprende un antagonista, un primer material impermeable al antagonista, un segundo material impermeable al antagonista y un núcleo. En este caso, el núcleo se recubre con el primer material impermeable al antagonista, el cual, a su vez, se recubre con el antagonista, el cual, a su vez, se recubre con el segundo material impermeable al antagonista. El primer material impermeable al antagonista y el segundo material impermeable al antagonista impiden sustancialmente la liberación del antagonista a partir de la subunidad secuestrante en el tracto

gastrointestinal durante un periodo de tiempo que es superior a 24 horas. En algunos casos, resulta preferible que el primer material impermeable al antagonista sea el mismo que el segundo material impermeable al antagonista. En otros casos, el primer material impermeable al antagonista es diferente del segundo material impermeable al antagonista. Se encuentra comprendido dentro de los conocimientos del experto ordinario en la materia determinar si el primer y segundo materiales impermeables al antagonista deberían ser iguales o diferentes. Los factores que influyen sobre la decisión de si los primer y segundo materiales impermeables al antagonista deberían ser iguales o diferentes puede incluir su una capa que debe situarse sobre el material impermeable al antagonista requiere determinadas propiedades para impedir la disolución de parte o la totalidad de la capa impermeable al antagonista durante la aplicación de la siguiente capa, o propiedades para estimular la adhesión de una capa que debe aplicarse sobre la capa impermeable al antagonista.

Alternativamente, el antagonista puede incorporarse en el núcleo, y el núcleo se recubre con el primer material impermeable al antagonista. En este caso, la invención proporciona una subunidad secuestrante que comprende un antagonista, un núcleo y un primer material impermeable al antagonista, en la que el antagonista se incorpora en el núcleo y el núcleo se recubre con el primer material impermeable al antagonista, y en la que el primer material impermeable al antagonista impide sustancialmente la liberación del antagonista a partir de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo superior a 24 horas. El término "incorpora" y las palabras derivadas del mismo, tal como se utilizan en la presente memoria pretenden incluir cualquier medio de incorporación, por ejemplo la dispersión homogénea del antagonista en todo el núcleo, una única capa del antagonista recubierta sobre un núcleo, o un sistema multicapa del antagonista, el cual comprende el núcleo.

En otra forma de realización alternativa, el núcleo comprende un material insoluble en agua, y el núcleo se recubre con el antagonista que, a su vez, se recubre con el primer material impermeable al antagonista. En este caso, la invención proporciona además una subunidad secuestrante que comprende un antagonista, un primer material impermeable al antagonista, y un núcleo, que comprende un material insoluble al agua, en el que el núcleo se recubre con el antagonista, que, a su vez, se recubre con el primer material impermeable al antagonista, y en el que el primer material impermeable al antagonista impide sustancialmente la liberación del antagonista a partir de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo que es superior a 24 horas. La expresión "material insoluble al agua" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier material que es sustancialmente insoluble en agua. La expresión "sustancialmente insoluble en agua" no se refiere necesariamente a una insolubilidad en agua completa o al 100%. Por el contrario, existen grados variables de insolubilidad en agua que el experto ordinario en la materia reconocerá como potencialmente beneficiosos. Entre los materiales insoluble en agua preferentes se incluyen, aunque sin limitación, un fosfato cálcico (por ejemplo hidroxiapatito, apatito, etc.), carbonato cálcico, sulfato cálcico, estearato cálcico y similares. Entre las ceras se incluyen, por ejemplo, cera carnauba, cera de abeja, cera de petróleo, cera de Candelilla y similares.

En una forma de realización, la subunidad secuestrante incluye un antagonista y un recubrimiento de sellado en el que el recubrimiento de sellado forma una capa que físicamente separa el antagonista en la subunidad secuestrante del antagonista que se aplica en una capa sobre la subunidad secuestrante. En una forma de realización, el recubrimiento de sellado comprende uno o más agentes reguladores de la presión osmótica, un aditivo neutralizador de la carga, un aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante, y un primer polímero secuestrante (se han descrito cada uno de ellos anteriormente). En dichas formas de realización, resulta preferente que el agente regulador de la presión osmótica, el aditivo neutralizador de la carga y/o el aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante, respectivamente en caso de encontrarse presentes, se encuentren presentes en proporción al primer polímero secuestrante de manera que no resulte liberado más de 10% del antagonista a partir de la forma de dosificación intacta. En el caso de que se utilice un antagonista de los opioides en la subunidad secuestrante y la forma de dosificación intacta incluya un antagonista de los opioides, resulta preferente que la proporción entre agente regulador de la presión osmótica, aditivo neutralizador de la carga y/o el aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante, respectivamente en caso de encontrarse presentes, en relación al primer polímero secuestrante, resulte suficiente para que el efecto fisiológico del antagonista de los opioides no se reduzca en el caso de que la composición se encuentre en su forma de dosificación intacta o durante la digestión en su curso normal en el paciente. La liberación puede determinarse tal como se ha indicado anteriormente utilizando el procedimiento USP de palas (opcionalmente utilizando un tampón que contiene un surfactante tal como Triton X-100) o medirse del plasma tras la administración en un paciente en estado alimentado o en ayuno. En una forma de realización, se determinan los niveles plasmáticos de naltrexona; en otras, se determinan los niveles plasmáticos de 6- β -naltrexol. Pueden utilizarse ensayos estándares para determinar el efecto del antagonista sobre la función del antagonista (es decir, la reducción del dolor).

La subunidad secuestrante de la invención puede presentar un agente bloqueante que es un anclaje al que se une el antagonista. El término "anclaje" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualesquier medios por los que el antagonista se ancla o une al interior de la subunidad secuestrante, de manera que el antagonista no resulte liberado, a menos que se manipule la subunidad secuestrante. En este caso, se forma un complejo de anclaje-antagonista. El complejo se encuentra recubierto con un material impermeable al anclaje, impidiendo sustancialmente de esta manera la liberación del antagonista a partir de la subunidad. La expresión "material impermeable al anclaje" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier material que impida sustancialmente o que impida que el anclaje permee a través del material. El anclaje preferentemente es una perla

de resina de intercambio iónico.

La invención proporciona además un comprimido adecuado para la administración oral que comprende una única capa que comprende un agente terapéutico en forma liberable y una pluralidad de cualesquiera de las subunidades secuestrantes de la invención dispersadas en toda la capa del agente terapéutico en forma liberable. La invención también proporciona un comprimido en la que el agente terapéutico en forma liberable se encuentra en forma de una subunidad de agente terapéutico y el comprimido comprende por lo menos una mezcla sustancialmente homogénea de una pluralidad de subunidades secuestrantes y una pluralidad de subunidades que comprenden el agente terapéutico.

En formas de realización preferidas, las formas de dosificación oral se preparan para que incluyan una cantidad efectiva de subunidades extruidas en fundido en forma de multipartículas dentro de una cápsula. Por ejemplo, puede introducirse una pluralidad de los multiparticulados extruidos en fundido en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación efectiva tras la ingestión y contacto con el líquido gástrico.

En otra forma de realización preferida, las subunidades, por ejemplo en forma de multiparticulados, pueden comprimirse formando un comprimido oral mediante la utilización de un equipo de tableteo convencional aplicando técnicas estándares. Las técnicas y composiciones para preparar comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (gelatina dura y blanda) y píldoras también se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Aurthur Osol, editor), páginas 1553 a 1593, 1980. Entre los excipientes en formulación de comprimido pueden incluirse, por ejemplo, un diluyente inerte, tal como lactosa, agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz, agentes ligantes, tales como almidón, y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. En todavía otra forma de realización preferida, las subunidades se añaden durante el procedimiento de extrusión y el extruido puede conformarse en comprimidos, tal como se indica en la patente US nº 4.957.681 (Klimesch *et al.*).

Opcionalmente, los sistemas multiparticulados o comprimidos de extrusión en fundido de liberación sostenida pueden recubrirse, o la cápsula de gelatina puede recubrirse adicionalmente, con un recubrimiento de liberación sostenida, tal como los recubrimientos de liberación sostenida indicados en la presente memoria. Dichos recubrimientos resultan particularmente útiles en el caso de que la subunidad comprenda un agonista de los opioides en forma liberable, pero no en forma de liberación sostenida. Entre los recubrimientos preferente se incluye una cantidad suficiente de un material hidrófobo para obtener un nivel de ganancia de peso de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30 por ciento, aunque el sobrerrecubrimiento puede ser mayor, dependiendo de las propiedades físicas del analgésico opioide particular utilizado y de la tasa de liberación deseada, entre otros aspectos.

Las formas de dosificación de extrusión en fundido pueden incluir además combinaciones de multiparticulados de extrusión en fundido que contienen uno o más de los agentes terapéuticamente activos antes de ser encapsulados. Además, las formas de dosificación también pueden incluir una cantidad de un agente terapéutico de liberación inmediata para un efecto terapéutico rápido. El agente terapéutico de liberación inmediata puede incorporarse o recubrirse sobre la superficie de las subunidades tras la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo recubrimiento de liberación controlada o basado en una matriz). Las formas de dosificación también pueden contener una combinación de perlas de liberación controlada y multiparticulados de matriz para alcanzar un efecto deseado.

Las formulaciones de liberación sostenida preferentemente liberan lentamente el agente terapéutico, por ejemplo tras la ingestión y exposición a los líquidos gástricos, y después a los líquidos intestinales. El perfil de liberación sostenida de las formulaciones extruidas en fundido puede alterarse, por ejemplo mediante la modificación de la cantidad de retardante, por ejemplo material hidrófobo; mediante la modificación de la cantidad de plastificador respecto a la de material hidrófobo; mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales; mediante la alteración del procedimiento de preparación, etc.

En otras formas de realización, el material extruido en fundido se prepara sin inclusión de las subunidades, que se añaden posteriormente al extruido. Dichas formulaciones pueden presentar subunidades y otros fármacos mezclados con el material de matriz extruido, y después la mezcla se tabletea con el fin de proporcionar una liberación lenta del agente terapéutico o de otros fármacos. Dichas formulaciones pueden resultar particularmente ventajosas, por ejemplo en el caso de que el agente terapéuticamente activo incluido en la formulación resulte sensible a las temperaturas necesarias para ablandar el material hidrófobo y/o el material retardante.

En determinadas formas de realización, la liberación del antagonista a partir de la subunidad secuestrante o de composiciones se expresa en términos de una proporción de la liberación que se consigue tras la manipulación, por ejemplo mediante trituración o masticación, respecto a la cantidad liberada a partir de la formulación intacta. Por lo tanto, la proporción se expresa como triturado:intacto, y se desea que esta proporción presente un intervalo numérico de por lo menos aproximadamente 4:1 o superior (por ejemplo la liberación del triturado en 1 hora/liberación a partir de intacto en 24 horas). En determinadas formas de realización, la proporción entre agente terapéutico y antagonista, presentes en la subunidad secuestrante, es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 50:1 en peso, preferentemente de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 20:1 en peso o

de entre 15:1 y aproximadamente 30:1 en peso. La proporción en peso entre agente terapéutico y antagonista se refiere al peso de los principios activos. De esta manera, por ejemplo, el peso del agente terapéutico excluye el peso del recubrimiento, matriz u otro componente que secuestra el antagonista, o el peso de otros posibles excipientes asociados a las partículas de antagonista. En determinadas formas de realización preferidas, la proporción es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 10:1 en peso. Debido a que en determinadas formas de realización el antagonista se encuentra en una forma secuestrada, la cantidad de dicho antagonista dentro de la forma de dosificación puede modificarse más ampliamente que en las formas de dosificación de la combinación de agente terapéutico/antagonista, en las que ambas se encuentran disponibles para la liberación tras la administración, debido a que la formulación no depende del metabolismo diferencial o de la eliminación hepática para el funcionamiento correcto. Por motivos de seguridad, la cantidad del antagonista presente en una forma sustancialmente no liberable se selecciona para que no resulte perjudicial para el ser humano, incluso en el caso de que se libere la totalidad bajo condiciones de manipulación.

De esta manera, en determinadas formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista en contacto directo con un recubrimiento de sellado, un agonista en contacto directo con el recubrimiento de sellado y un polímero secuestrante, pero no el antagonista, en la que el antagonista y el agonista se encuentran presentes dentro de una única unidad farmacéutica multicapa. En otras, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una unidad de dosificación farmacéutica que consiste esencialmente de una perla con múltiples capas que comprende un antagonista y un agonista que no se encuentran en contacto directo entre sí. En todavía otras, la composición farmacéutica que comprende una pluralidad de unidades farmacéuticamente activas en la que cada unidad comprende un antagonista, un agonista, un recubrimiento de sellado y un polímero secuestrante, en la que el antagonista y el agonista no se encuentran en contacto directo entre sí. En todavía otras, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un material de soporte farmacéuticamente inerte, tal como una esfera de azúcar, un antagonista en contacto directo con el material de soporte, un recubrimiento de sellado en contacto directo con el antagonista y un agonista, y un polímero secuestrante en contacto directo con el agonista. En formas de realización preferidas, se proporcionan composiciones farmacéuticas de múltiples capas que comprenden un agonista y un antagonista dentro de diferentes capas de la composición, en las que por lo menos 90% a 95% del antagonista se encuentra secuestrado durante como mínimo las 24 horas posteriores a la administración en un ser humano. En una forma de realización particularmente preferente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende naltrexona dentro de una subunidad secuestrante y morfina, encontrándose ésta en contacto con la subunidad pero no la naltrexona, en la que la administración de la composición en un ser humano resulta en la liberación de sustancialmente la totalidad de la morfina de la composición pero menos de 5% a 10% de la naltrexona a partir de la composición en las primeras 24 horas de la administración. También se proporcionan procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas mediante, por ejemplo, la adherencia de un antagonista a un material de soporte farmacéuticamente inerte, el recubrimiento del antagonista con un recubrimiento de sellado que incluya un polímero secuestrante, el recubrimiento del recubrimiento de sellado con un agonista y el recubrimiento del agonista con un material retardante de la liberación o secuestrante. En otra forma de realización se proporciona un procedimiento para medir la cantidad de antagonista o derivado del mismo en una muestra biológica, habiéndose liberado el antagonista o derivado a partir de una composición farmacéutica *in vivo*, comprendiendo el procedimiento el procedimiento USP de palas a 37°C, 100 rpm, pero que comprende además la incubación en un tampón que contiene un surfactante tal como, por ejemplo, Triton X-100.

Una forma de realización particularmente preferente que comprende un fármaco en múltiples capas y que se encuentra descrita en los Ejemplos es una unidad de dosificación multicapa de naltrexona/morfina en una forma de dosificación resistente al abuso. La naltrexona se encuentra contenida en una subunidad secuestrante que comprende un recubrimiento de sellado que comprende Eudragit® RS y los agentes de optimización SLS, talco e iones cloro que conjuntamente impiden la liberación de la naltrexona con la hidratación. Sobre la subunidad secuestrante se encuentra una capa que comprende morfina que resulta liberada con la hidratación en tampón de pH 7,5; sin embargo, la naltrexona sigue dentro de la subunidad secuestrante bajo estas condiciones. En el caso de que se modifique la unidad mediante, por ejemplo, la trituración de la unidad, también se tritura la subunidad secuestrante, provocando la liberación de tanto la morfina como la naltrexona a partir de la misma.

De esta manera, las composiciones resultan particularmente adecuadas para la utilización en la prevención del abuso de un agente terapéutico. A este respecto, la invención también proporciona un procedimiento para impedir el abuso de un agente terapéutico por parte de un ser humano. El procedimiento comprende incorporar el agente terapéutico en cualquiera de las composiciones de la invención. Tras la administración de la composición de la invención en la persona, se evita sustancialmente la liberación del antagonista en el tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo superior a 24 horas. Sin embargo, en el caso de que una persona manipula las composiciones, la subunidad secuestrante, que es mecánicamente frágil, se romperá y de esta manera permitirá que el antagonista resulte liberado. Debido a que la fragilidad mecánica de la subunidad secuestrante es igual a la del agente terapéutico en forma liberable, resulta la mezcla del antagonista con el agente terapéutico de manera que la separación de los dos componentes resulta prácticamente imposible.

Podrá alcanzarse una mejor comprensión de la presente invención y de las muchas ventajas de la misma a partir de los ejemplos siguientes, que se proporcionan a título ilustrativo.

Ejemplos

Las preparaci3n y ejemplos descritos a continuaci3n fueron realmente llevados a cabo. Sin embargo, en determinados casos se expresan en tiempo presente.

5

Ejemplo 1

Evaluaci3n de formulaciones

10 A. Exclusi3n del aditivo neutralizante de carga (SLS)

	RB 380-56	
	Gramos en cada lote	Porcentaje
Esferas de azúcar con recubrimiento de sellado		
Esferas de azúcar	577,9	51,8
Etilcelulosa N50	46,2	4,1
Talco	123,3	11,1
Sebacato de dibutilo	4,6	0,4
Núcleos de naltrexona		
Esferas de azúcar con recubrimiento de sellado	(752,0)	(67,4)
HCl de naltrexona	27,2	2,4
Klucel LF	5,2	0,5
Talco	12,8	1,1
Ácido asc3rbico	2,8	0,3
Pellets de naltrexona		
Núcleos de naltrexona	(800,0)	(71,7)
Eudragit RS	150,0	13,5
Laurilsulfato s3dico	0,0	0,0
Talco	150,0	13,5
Sebacato de dibutilo	15,0	1,3
Total	1.115,0	100,0

Procedimiento de preparaci3n:

- 15 1. Se disolvieron la etilcelulosa y el sebacato de dibutilo en etanol y se dispers3 talco en la soluci3n.
2. La dispersi3n de 1. se pulveriz3 sobre esferas de azúcar en un sistema Wurster para formar esferas de azúcar con un recubrimiento de sellado.
- 20 3. Se disolvieron Klucel LF y ácid3 asc3rbico en una mezcla 20:80 de agua y etanol. Se dispers3 HCl de naltrexona y talco en la soluci3n.
4. La dispersi3n de naltrexona de 3 se pulveriz3 sobre las esferas con recubrimiento de sellado de 2 en un sistema Wurster, formando núcleos de naltrexona.
- 25 5. Se disolvieron Eudragit RS y sebacato de dibutilo en etanol y se dispers3 talco en la soluci3n.
6. La dispersi3n de 5 se pulveriz3 sobre los núcleos de naltrexona de 4 en un sistema Wurster, formando pellets de naltrexona.
- 30 7. Los pellets se secaron a 50°C durante 48 horas.
8. Los pellets resultantes presentaban un grosor de la capa de Eudragit RS de 47 µm.

35 Resultados de liberaci3n de fármaco

Condiciones de disoluci3n: procedimiento USP de palas a 37°C y 100 rpm, 1 hora en 500 ml de HCl 0,1 N seguido de 72 horas en 500 ml de tamp3n fosfato 0,05 M, pH 7,5.

40 Conclusiones: se muestran los resultados en la figura 1. La exclusi3n de SLS del recubrimiento del pellet de naltrexona (Eudragit RS) result3 en una liberaci3n rápida de la naltrexona, con una liberaci3n superior al 90% en 24 horas.

B. Cantidades variables de SLS (grosor de la capa de Eudragit RS de 53 µm)

Número de lote	RB 358-88		RB 358-73		RB 358-83	
	Gramos en cada lote	Porcentaje	Gramos en cada lote	Porcentaje	Gramos en cada lote	Porcentaje
Esferas de azúcar con recubrimiento de sellado						
Esferas de azúcar	646,1	50,1	646,1	50,0	646,1	49,8
Etilcelulosa N50	48,5	3,8	48,5	3,7	48,5	3,7
Talco	126,0	9,8	126,0	9,7	126,0	9,7
Sebacato de dibutilo	4,9	0,4	4,9	0,4	4,9	0,4
Estearato de magnesio	19,4	1,5	19,4	1,5	19,4	1,5
Laurilsulfato sódico	1,9	0,2	1,9	0,1	1,9	0,1
Núcleos de naltrexona						
Esferas de azúcar con recubrimiento de sellado	(846,7)	(65,6)	(846,7)	(65,5)	(846,7)	(65,2)
HCl de naltrexona	29,5	2,3	29,5	2,3	29,5	2,3
Klucel NF	5,9	0,5	5,9	0,5	5,9	0,5
Talco	17,8	1,4	17,8	1,4	17,8	1,4
Pellets de naltrexona						
Núcleos de naltrexona	(900,0)	(69,7)	(900,0)	(69,6)	(900,0)	(69,3)
Eudragit RS	184,6	14,3	184,3	14,3	183,7	14,2
Laurilsulfato sódico	3,0	0,23	6,1	0,47	12,3	0,95
Talco	184,6	14,3	184,3	14,3	183,7	14,2
Sebacato de dibutilo	18,5	1,4	18,4	1,4	18,4	1,4
Total	1.290,7	100,0	1.293,2	100,0	1.298,1	100,0

5 Procedimiento de preparación:

1. Se disolvieron etilcelulosa, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol y después se dispersaron talco y estearato de magnesio en la solución.
- 10 2. La dispersión de 1 se pulverizó sobre esferas de azúcar en un sistema Wurster, formando esferas de azúcar con recubrimiento de sellado.
3. Se disolvió Klucel LF en una mezcla 20:80 de agua y etanol. A continuación, se dispersaron HCl de naltrexona y talco en la solución.
- 15 4. La dispersión de naltrexona de 3 seguidamente se pulverizó sobre las esferas de azúcar con capa de sellado de 2 en un sistema Wurster, formando núcleos de naltrexona.
5. Se disolvieron Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol y se dispersó talco en la solución.
- 20 6. La dispersión de 5 se pulverizó sobre los núcleos de naltrexona de 4 en un sistema Wurster, formando pellets de naltrexona.
7. Los pellets se secaron a 50°C durante 13 a 16,5 horas.
- 25 8. Los pellets resultantes presentaban un grosor de la capa de Eudragit RS de entre 51 y 53 µm.

Resultados de la liberación de fármaco

- 30 Condiciones de disolución: procedimiento USP de palas a 37°C y 100 rpm, 72 horas en 500 ml de tampón fosfato

0,05 M, pH 7,5.

Conclusiones: se muestran los resultados en la figura 2. La adición de una cantidad reducida de SLS (al 1,6% p/p en Eudragit RS) resulta en una neutralización de la carga del Eudragit RS (en teoría una neutralización del 20%) y enlentece significativamente la liberación de la naltrexona. Una adición posterior de SLS (al 3,2% p/p de Eudragit RS) conduce a una neutralización adicional de la carga de Eudragit RS (en teoría una neutralización del 41%) y enlentece drásticamente la liberación de la naltrexona. Una cantidad todavía mayor de SLS (al 6,3% p/p de Eudragit RS), sin embargo, resulta en una liberación superior de naltrexona, posiblemente debido al efecto plastificador del SLS.

3. Diferentes niveles de SLS (grosor de la capa de Eudragit RS: 65 µm)

Número de lote	RB 358-88A		RB 358-73A		RB 358-83A	
	Gramos en cada lote	Porcentaje	Gramos en cada lote	Porcentaje	Gramos en cada lote	Porcentaje
Esferas de azúcar con recubrimiento de sellado						
Esferas de azúcar	646,1	45,5	646,1	45,4	646,1	45,1
Etilcelulosa N50	48,5	3,4	48,5	3,4	48,5	3,4
Talco	126,0	8,9	126,0	8,8	126,0	8,8
Sebacato de dibutilo	4,9	0,3	4,9	0,3	4,9	0,3
Estearato de magnesio	19,4	1,4	19,4	1,4	19,4	1,4
Laurilsulfato sódico	1,9	0,1	1,9	0,1	1,9	0,1
Núcleos de naltrexona						
Esferas de azúcar con recubrimiento de sellado	(846,7)	(59,6)	(846,7)	(59,4)	(846,7)	(59,1)
HCl de naltrexona	29,5	2,1	29,5	2,1	29,5	2,1
Klucel NF	5,9	0,4	5,9	0,4	5,9	0,4
Talco	17,8	1,3	17,8	1,2	17,8	1,2
Pellets de naltrexona						
Núcleos de naltrexona	(900,0)	(63,4)	(900,0)	(63,2)	(900,0)	(62,8)
Eudragit RS	245,8	17,3	245,8	17,3	245,8	17,2
Laurilsulfato sódico	4,0	0,3	8,2	0,6	16,4	1,1
Talco	245,8	17,3	245,8	17,3	245,8	17,2
Sebacato de dibutilo	24,6	1,7	24,6	1,7	24,6	1,7
Total	1.420,2	100,0	1.424,4	100,0	1.432,6	100,0

Procedimiento de preparación:

1. Se disolvieron etilcelulosa, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol; después se dispersaron talco y estearato de magnesio en la solución.
2. La dispersión de 1 se pulverizó sobre esferas de azúcar en un sistema Wurster, formando esferas de azúcar con recubrimiento de sellado.
3. Se disolvió Klucel LF en una mezcla 20:80 de agua y etanol; a continuación, se dispersaron HCl de naltrexona y talco en la solución.
4. La dispersión de naltrexona de 3 seguidamente se pulverizó sobre las esferas de azúcar con capa de sellado de 2 en un sistema Wurster, formando núcleos de naltrexona.
5. Se disolvieron Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol; seguidamente se dispersó talco en la solución.

6. La dispersión de 5 se pulverizó sobre los núcleos de naltrexona de 4 en un sistema Wurster, formando pellets de naltrexona.

7. Los pellets se secaron a 50°C durante 13 a 16,5 horas.

8. Los pellets resultantes presentaban un grosor de la capa de Eudragit RS de entre 63 y 67 µm.

Resultados de liberación de fármaco

Condiciones de disolución: procedimiento USP de palas a 37°C y 100 rpm, 72 horas en 500 ml de tampón fosfato 0,05 M, pH 7,5.

Conclusiones: se muestran los resultados en la figura 3. Tal como se ha indicado anteriormente, existe una proporción óptima de SLS a Eudragit RS.

B. Contenido de talco respecto a polímero Eudragit RS

Número de lote	RB 358-93		RB 358-73A		RB 358-78	
	Gramos en cada lote	Porcentaje	Gramos en cada lote	Porcentaje	Gramos en cada lote	Porcentaje
Esferas de azúcar con recubrimiento de sellado						
Esferas de azúcar	646,1	46,5	646,1	45,4	646,1	43,9
Etilcelulosa N50	48,5	3,5	48,5	3,4	48,5	3,3
Talco	126,0	9,1	126,0	8,8	126,0	8,6
Sebacato de dibutilo	4,9	0,4	4,9	0,3	4,9	0,3
Estearato de magnesio	19,4	1,4	19,4	1,4	19,4	1,3
Laurilsulfato sódico	1,9	0,1	1,9	0,1	1,9	0,1
Núcleos de naltrexona						
Esferas de azúcar con recubrimiento de sellado	(846,7)	(61,0)	(846,7)	(59,4)	(846,7)	(57,5)
HCl de naltrexona	29,5	2,1	29,5	2,1	29,5	2,0
Klucel NF	5,9	0,4	5,9	0,4	5,9	0,4
Talco	17,8	1,3	17,8	1,2	17,8	1,2
Pellets de naltrexona						
Núcleos de naltrexona	(900,0)	(64,8)	(900,0)	(63,2)	(900,0)	(61,1)
Eudragit RS	266,5	19,2	245,8	17,3	216,7	14,7
Laurilsulfato sódico	8,8	0,6	8,2	0,6	7,2	0,5
Talco	186,2	13,4	245,8	17,3	326,3	22,2
Sebacato de dibutilo	26,6	1,9	24,6	1,7	21,7	1,5
Total	1.388,1	100,0	1.424,4	100,0	1.471,9	100,0

Procedimiento de preparación:

1. Se disolvieron etilcelulosa, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol; después se dispersaron talco y estearato de magnesio en la solución.

2. La dispersión de 1 se pulverizó sobre esferas de azúcar en un sistema Wurster, formando esferas de azúcar con recubrimiento de sellado.

3. Se disolvió Klucel LF en una mezcla 20:80 de agua y etanol. Se dispersó el HCl de naltrexona y el talco en la solución.

4. La dispersión de naltrexona de 3 se pulverizó sobre las esferas de azúcar con recubrimiento de sellado de 2 en

un sistema Wurster, formando núcleos de naltrexona.

5. Se disolvieron Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol. Se dispersó talco en la solución.

5 6. La dispersión de 5 se pulverizó sobre los núcleos de naltrexona de 4 en un sistema Wurster, formando pellets de naltrexona.

7. Los pellets se secaron a 50°C durante 13 a 16,5 horas.

10 8. Los pellets resultantes presentaban un grosor de la capa de Eudragit RS de entre 63 y 67 µm.

Resultados de liberación de fármaco

Condiciones de disolución: procedimiento USP de palas a 37°C y 100 rpm, 72 horas en 500 ml de tampón fosfato 0,05 M, pH 7,5.

15 Conclusiones: se muestran los resultados de este ensayo en la figura 4 y demuestran que existe una proporción óptima entre el talco y el Eudragit RS (aproximadamente 1:1). El talco incrementa la hidrofobicidad de la capa de Eudragit RS, pero también reduce la integridad de la película en gran medida. La figura 5 muestra el punto de transición en el comportamiento de la película. La figura 6 muestra que existe un claro óptimo en la relación entre la permeabilidad de la película y el contenido de talco al utilizar un núcleo de esfera de azúcar.

C. Efectos de los agentes reductores de la presión osmótica sobre la capa de Eudragit RS

Número de lote	Porcentaje			
	RB 362-28	RB 362-48	RB 362-67	RB 362-65
Núcleos de naltrexona				
HCl de naltrexona	1,10	0,93	0,89	1,00
Azúcar (20-25 mesh)	24,48	20,59	19,80	22,15
HPC (Klucel LF)	0,22	0,19		
HPMC, 3 cps			0,18	0,20
Ácido cítrico			0,004	0,004
Ácido ascórbico			0,004	0,004
BHA			0,004	0,004
Talco	0,66	0,56	0,54	0,60
Pellets de naltrexona				
Núcleos de naltrexona	(26,47)	(22,26)	(21,41)	(23,95)
Eudragit RS PO	10,64	8,95	8,62	9,64
SLS	0,36	0,30	0,29	0,33
DBS	1,06	0,89	0,85	0,95
Talco	10,89	9,16	8,62	9,64
Núcleos de naltrexona-morfina				
Pellets de naltrexona	(49,41)	(41,55)	(39,78)	(44,50)
Sulfato de morfina	26,05	21,70	21,70	24,76
Azúcar de repostería		13,66	9,32	
Cloruro sódico			6,43	7,01
HPMC, 3 cps	2,32	3,46	3,13	4,10
Pellets de naltrexona-morfina				
Núcleos de naltrexona-morfina	(77,78)	(80,37)	(80,37)	(80,37)
Etilcelulosa N50	7,48	7,07	7,07	7,07
PEG 6000	3,59	2,88	2,81	2,62
Eudragit L100-55	2,10	1,70	1,77	1,96
DEP	1,65	1,44	1,44	1,44
Talco	7,41	6,54	6,54	6,54
Total	100,00	100,00	100,00	100,00

25 Procedimiento de preparación:

1. Se disolvió Klucel LF o HPMC (con o sin ácido cítrico, ácido ascórbico e hidroxianisol butilado) en una mezcla

20:80 de agua y etanol; se dispersaron HCl de naltrexona y talco en la solución.

2. La dispersión de naltrexona de 1 se pulverizó sobre las esferas de azúcar en un sistema Wurster, formando núcleos de naltrexona.

5 3. Se disolvieron Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol; seguidamente se dispersó talco en la solución.

4. La dispersión de 3 se pulverizó sobre los núcleos de naltrexona de 2 en un sistema Wurster, formando pellets de naltrexona.

10 5. Los pellets de naltrexona se secaron a 50°C durante 12 horas (RB 362-28 y RB 362-48) ó 65 horas (RB 362-67 y RB 362-65).

15 6. Los pellets resultantes presentaban un grosor de la capa de Eudragit RS de entre 85 y 90 µm.

7. A continuación, se disolvieron cloruro sódico e hipromelosa en agua.

8. Se disolvió HPMC en agua o en una mezcla de etanol y agua.

20 9. Se disolvió cloruro sódico en la solución de HPMC de 8.

10. Se dispersó azúcar de repostería en la solución de HPMC de 8.

11. Se dispersó sulfato de morfina en la solución de HPMC de 8.

25 12. a. Para RB 362-28, se pulverizó sobre los pellets de naltrexona de 5 en un rotor la solución de 8, seguido de la dispersión de 11, formando núcleos de naltrexona-morfina.

30 b. Para RB 362-48, se pulverizó sobre los pellets de naltrexona de 5 en un rotor la solución de 8, seguido de la dispersión de 10, seguido de la solución de 8 y seguido de la dispersión de 11, formando núcleos de naltrexona-morfina.

35 c. Para RB 362-67, se pulverizó sobre los pellets de naltrexona de 5 en un rotor la solución de 9, seguido de la dispersión de 10, seguido de la solución de 8 y seguido de la dispersión de 11, formando núcleos de naltrexona-morfina.

d. Para RB 362-65, se pulverizó sobre los pellets de naltrexona de 5 en un rotor la solución de 9, seguido de la solución de 8 y seguido de la dispersión de 11, formando núcleos de naltrexona- morfina.

40 13. Se disolvieron etilcelulosa, PEG 6000, Eudragit L100-55 y ftalato de dietilo en etanol y se dispersó talco en la solución.

14. Se pulverizó la dispersión de 13 sobre núcleos de naltrexona-morfina en 12, formando pellets de naltrexona-morfina.

45 Resultados de liberación de fármaco:

50 Condiciones de disolución: procedimiento USP de palas a 37°C y 100 rpm, 72 horas en 500 ml de tampón fosfato 0,05 M, pH 7,5; o procedimiento USP de palas a 37°C y 100 rpm, 1 hora en HCl 0,1 N, seguido de 72 horas en tampón fosfato 0,05 M, pH 7,5.

Resultados:

Número de lote	% de liberación de NT al final de la disolución	
RB 362-28	Pellet de naltrexona	2
	Pellet de naltrexona-morfina	7,9
RB 362-48	Pellet de naltrexona	2
	Pellet de naltrexona-morfina	68,5
RB 362-67	Pellet de naltrexona	0
	Pellet de naltrexona-morfina	25
RB 362-65	Pellet de naltrexona	0,2
	Pellet de naltrexona-morfina	1,4

Conclusiones: el azúcar presenta un efecto perjudicial sobre la liberación de NT. La utilización de NaCl/HPMC proporciona el perfil de liberación de NT deseado.

II. Estudio de prueba de concepto, 16 mg de HCl de naltrexona (20-727-1N)

5

	PI-1460		PI-1461	
	mg/unidad	Porcentaje	mg/unidad	Porcentaje
HCl de naltrexona	8	2,23	8	2,07
Esfera de azúcar (20-25 mesh)	177,9	49,6		
Pellets (20-25 mesh)			228,3	59,1
HPC (Klucel LF)	1,6	0,4	1,6	0,4
Talco	4,8	1,3	4,8	1,2
Eudragit RS PO	77,3	21,5	66,2	17,2
SLS	2,6	0,7	2,3	0,6
DBS	7,7	2,1	6,6	1,7
Talco	79,1	22,0	68,2	17,7
Total	359	100,0	386	100,0

A. Procedimiento de preparación:

1. Disolución de Klucel LF en una mezcla 20:80 de agua y etanol. Dispersión de HCl de naltrexona y talco en la solución.
2. Pulverización de la dispersión de naltrexona de 1 sobre esferas de azúcar (para PI-1460) o Cellets (para PI-1461) en un sistema Wurster, formando núcleos de naltrexona.
3. Disolución de Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol. Dispersión de talco en la solución.
4. Pulverización de la dispersión de 3 sobre núcleos de naltrexona de 2 en un sistema Wurster, formando pellets de naltrexona.
5. Los pellets de naltrexona se secan en un horno a 50°C durante 12 horas.
6. Los pellets resultantes presentan un grosor de la capa de Eudragit RS de 90 µm (para PI-1460) y de 60 µm (para PI-1461).
7. Se rellenan cápsulas con los pellets.

B. Liberación *in vitro* del fármaco:

Procedimiento

- procedimiento USP de palas a 37°C y 100 rpm, 1 hora en HCl 0,1 N, después 72 horas en tampón fosfato 0,05 M, pH 7,5

Resultados

- porcentaje de NT liberado a las 73 horas para PI-1460 = 2%

- Porcentaje de NT liberado a las 73 horas para PI-1461 = 0%

C. Estudio biológico *in vivo*

Estudio piloto en dos periodos de etiqueta abierta y dosis única de 26 sujetos sanos en ayuno:

Periodo 1: líquido por vía oral que contiene 16 mg de naltrexona (N=26)

Periodo 2: 2 cápsulas de PI-1460 (N=13) o de PI-1461 (N=13)

Se extrajeron muestras de sangre antes y durante la dosificación y entre las 0,5 y 72 horas posteriores a la administración y se analizaron para los niveles plasmáticos de naltrexona y 6-β-naltrexol. El límite de cuantificación era de 20,0 pg/ml para la naltrexona y de 0,250 pg/ml para el 6-β-naltrexol. Se muestran los datos en las figuras 7 a 10.

Resumen de los resultados farmacocinéticos:

	6-β-naltrexol			Naltrexona		
	Solución de NTX	2 cápsulas de PI-1460	2 cápsulas de PI-1461	Solución de NTX	2 cápsulas de PI-1460	2 cápsulas de PI-1461
Tmax (h)	0,75	43,02	32,01	0,75	24,38 (N=4)	23,21 (N=10)
Cmax (pg/ml)	24.600	298	834	2.950	22,4 (N=11)	60,7
AUC _{último} (pg*h/ml)	205.800	10.460	32.530	8.925	200,2 (N=11)	1.258
AUC _{inf} (pg*h/ml)	212.700			9.569 (N=23)		
Biodisponibilidad relativa respecto a una solución oral:						
Proporción de Cmax (cápsula/solución)		1,21%	3,39%		0,76%	2,06%
Proporción AUC _{último} (cápsula/solución)		5,08%	15,80%		2,24%	14,08%

5 N=26 para la solución, a menos que se indique lo contrario

N=12 para PI-1460 ó PI-1461, a menos que se indique lo contrario

D. Conclusión:

- 10 1. Los niveles plasmáticos de 6-β-naltrexol proporcionan un indicador más exacto de la biodisponibilidad que los niveles plasmáticos de NT, debido a sus niveles plasmáticos más altos y la mayor sensibilidad analítica.
- 15 2. Mediante la utilización de la proporción AUC_{último} del 6-β-naltrexol de cápsula a solución como indicador de la liberación acumulada *in vivo* de NT, se observó un secuestro significativo de la naltrexona hasta las 72 horas bajo condiciones de ayuno. La utilización de Cellets como núcleos de simiente resultó en una liberación tres veces superior *in vivo* de NT en comparación con azúcar. Sin embargo, los pellets de NT utilizando Cellets presentaron un grosor de la capa de RS más delgado que al utilizar azúcar (60 μm frente a 90 μm) debido a que a 60 μm, los pellets Cellet de NT presentan un comportamiento de disolución *in vitro* ligeramente mejor que los pellets de NT de azúcar de 90 μm.
- 20

III. Estudio de optimización nº 1, sulfato de morfina y naltrexona 60 mg/2,4 mg (ALPH-KNT-002)

	PI-1462		PI-1463	
	mg/unidad	Porcentaje	mg/unidad	Porcentaje
Núcleos de naltrexona				
HCl de naltrexona	2,4	0,96	2,4	0,94
Cellets (20-25 mesh)	67,1	26,8	59,8	23,4
HPC (Klucel LF)	0,5	0,2	0,5	0,2
Ácido cítrico	0,01	0,0040	0,01	0,004
Ácido ascórbico	0,01	0,0040	0,01	0,004
BHA	0,01	0,0040	0,01	0,004
Talco	1,38	0,6	1,57	0,6
Subtotal	71,4	28,5	64,3	25,1
Pellets de naltrexona				
Núcleos de naltrexona	(71,4)	(28,5)	(64,3)	(25,1)
Eudragit RS PO	19,5	7,8	26	10,2
SLS	0,7	0,3	0,9	0,4
DBS	2	0,8	2,6	1,0
Talco	20	8,0	26,6	10,4
Subtotal	113,6	45,4	120,4	47,1
Núcleos de naltrexona-morfina				
Pellets de naltrexona	(113,6)	(45,4)	(120,4)	(47,1)

Sulfato de morfina	58,7	23,5	56,3	22,0
Cloruro sódico	16,6	6,6	16,6	6,5
HPMC, 3 cps	13,6	5,4	13,5	5,3
Subtotal	202,5	80,9	206,8	80,8
Pellets de naltrexona-morfina				
Núcleos de naltrexona-morfina	(202,5)	(80,9)	(206,8)	(80,8)
Etilcelulosa N50	16	6,4	16,4	6,4
PEG 6000	7,4	3,0	7,6	3,0
Eudragit L100-55	3,5	1,4	3,6	1,4
DEP	3,3	1,3	3,4	1,3
Talco	17,5	7,0	18	7,0
Total	250,2	100,0	255,8	100,0

A. Procedimiento de preparación

- 5 1. Disolución de Klucel LF, ácido cítrico, ácido ascórbico e hidroxianisol butilado en una mezcla 20:80 de agua y etanol. Dispersión de HCl de naltrexona y talco en la solución.
2. Pulverización de la dispersión de naltrexona de 1 sobre Cellets en un sistema Wurster, formando núcleos de naltrexona.
- 10 3. Disolución de Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol. Dispersión de talco en la solución.
4. Pulverización de la dispersión de 3 sobre núcleos de naltrexona de 2 en un sistema Wurster, formando pellets de naltrexona.
- 15 5. Secado de los pellets de naltrexona a 50°C durante 48 horas.
6. Los pellets resultantes presentaban un grosor de la capa de Eudragit RS de 60 µm para PI-1462 y de 90 µm para PI-1463.
- 20 7. Disolución de cloruro sódico e hipromelosa en agua.
8. Disolución de hipromelosa en una mezcla 10:90 de agua y etanol. Dispersión de sulfato de morfina en la solución.
- 25 9. Pulverización de la solución de 7, seguido de la dispersión de 8 sobre pellets de naltrexona de 5 en un rotor, formando núcleos de naltrexona-morfina.
- 30 10. Disolución de etilcelulosa, PEG 6000, Eudragit L100-5 y ftalato de dietilo en etanol. Dispersión de talco en la solución.
11. Pulverización de la dispersión de 10 sobre núcleos de naltrexona-morfina de 9, formando pellets de naltrexona-morfina.
- 35 12. Rellenado de cápsulas con los pellets.

B. Liberación *in vitro* de fármaco

Procedimiento

- Procedimiento USP de palas a 37°C y 100 rpm
- 1 hora en HCl 0,1 N, seguido de 72 horas en tampón fosfato 0,05 M, pH 7,5

Resultados

- porcentaje de NT liberado tras 73 horas para PI-1462 = 0%
- porcentaje de NT liberado tras 73 horas para PI-1463 = 0%

50

C. Estudio *in vivo*

5 Estudio piloto en un único periodo, de etiqueta abierta, y dosis única en el que dos grupos de ocho sujetos recibieron una dosis de PI-1462 ó de PI-1463 bajo ayuno. Se extrajeron muestras de sangre previamente a la administración de dosis y 0,5 a 168 horas después de la dosificación. Los límites de cuantificación son de 4,00 pg/ml para la naltrexona y de 0,250 pg/ml para el 6-β-naltrexol. Se muestran los datos en las figuras 11 y 12.

2. Resumen de los parámetros farmacocinéticos

	6-β-naltrexol		Naltrexona	
	PI-1462	PI-1463	PI-1462	PI-1463
Tmax (h)	49,52	40,53	42,03	37,75 (N=3)
Cmax (pg/ml)	349	285	25,3	35,5
AUC _{último} (pg*h/ml)	16.850	11.130	705,1	835,0
AUC _∞ (pg*h/ml)	17.040	11.170	1.057 (N=4)	1.711 (N=3)
T1/2 (h)	18,18	14,49	14,15 (N=4)	8,89 (N=3)
Biodisponibilidad relativa, respecto a una solución oral (ajustada para la dosis)				
Proporción de Cmax (ensayo/solución)	9,46%	7,72%	5,71%	8,02%
Proporción de AUC _{último} (ensayo/solución)	54,58%	36,05%	52,67%	62,37%
Proporción de AUC _∞ (ensayo/solución)	53,41%	35,01%	78,95%	119,2%

10

N=8, a menos que se indique lo contrario

3. Conclusiones

15 a. Los niveles plasmáticos de 6-β-naltrexol proporcionan una indicación más consistente de la biodisponibilidad que la naltrexona.

20 b. Se produce una liberación *in vivo* significativa con ambas formulaciones, tal como indica la biodisponibilidad relativa basada en las proporciones de AUC_∞. El grosor de capa de 90 μm resulta en una liberación inferior al grosor de 60 μm. Al comparar PI-1463 (opción nº 1) con PI-1461 (POC), el recubrimiento de la capa de liberación sostenida de morfina/NaCl/Kadian sobre el pellet de naltrexona provoca un incremento de más de tres veces de la liberación de NT.

25 c. La duración del estudio, de 7 días, permite que el 6-β-naltrexol vuelva a la línea base.

d. Existe una clara correlación *in vitro* / *in vivo* respecto a la liberación de NT, utilizando un sistema tampón convencional. La disolución *in vitro* muestra una liberación de NT de 0% al final de las 72 horas, pero los datos *in vivo* revelan una liberación significativa de NT.

30 IV. Estudios de optimización nº 2 y nº 3. Sulfato de morfina y HCl de naltrexona 60 mg/2,4 mg (20-778-1N y 20-779-1N)

	PI-1465		PI-1466	
	mg/unidad	Porcentaje	mg/unidad	Porcentaje
Esferas de azúcar con recubrimiento de sellado				
Esferas de azúcar (20-25 mesh)	52,1	16,0	53,1	14,6
Etilcelulosa N50	3,9	1,2	3,98	1,1
Estearato de Mg	1,6	0,5	1,6	0,4
Sebecato de dibutilo	0,4	0,1	0,4	0,1
Talco	10	3,1	10,27	2,8
Subtotal	68,0	20,9	69,4	19,0
Núcleos de naltrexona				
Esferas de azúcar selladas	(68,0)	(20,9)	(69,4)	(19,0)
HCl de naltrexona	2,4	0,74	2,4	0,66
HPC (Klucel LF)	0,5	0,2	0,5	0,1
Ácido cítrico	0,01	0,0031	0,01	0,0027

ES 2 385 612 T3

Ácido ascórbico	0,01	0,0031	0,01	0,0027
Hidroxianisol butilado	0,01	0,0031	0,01	0,0027
Talco	1,4	0,4	1,43	0,4
Subtotal	72,3	22,3	73,7	20,2
Pellets de naltrexona				
Núcleos de naltrexona	(144,7)	(44,5)	(147,4)	(40,4)
Eudragit RS PO	25,4	7,8	38,7	10,6
Laurilsulfato sódico	0,9	0,3	1,31	0,4
Sebecato de dibutilo	2,53	0,8	3,87	1,1
Talco	26	8,0	38,7	10,6
Subtotal	199,5	61,4	230,0	63,1
Núcleos de naltrexona-morfina				
Pellets de naltrexona	(199,5)	(61,4)	(230,0)	(63,1)
Sulfato de morfina	59,3	18,2	59,5	16,3
Cloruro sódico	17,5	5,4	20,1	5,5
Hipromelosa 2910, 3 cps	14,2	4,4	15,1	4,1
Subtotal	290,5	89,4	324,7	89,0
Pellets de naltrexona-morfina				
Núcleos de naltrexona-morfina	(290,5)	(89,4)	(324,7)	(89,0)
Etilcelulosa N50	11,51	3,5	13,1	3,6
Polietilenglicol 6000	5,3	1,6	6,1	1,7
Eudragit L100-55	2,1	0,6	2,85	0,8
Ftalato de dietilo	2,4	0,7	2,8	0,8
Talco	13,23	4,1	15,2	4,2
Total	325,0	100,0	364,8	100,0

A. Procedimiento de preparación

- 5 1. Disolución de etilcelulosa y sebacato de dibutilo en etanol, seguido de la dispersión de talco y estearato de magnesio en la solución.
2. Pulverización de la dispersión de 1 sobre esferas de azúcar en un sistema Wurster, formando esferas de azúcar con recubrimiento de sellado de sellado (grosor del recubrimiento de sellado: 25 µm).
- 10 3. Disolución de Klucel LF, ácido cítrico, ácido ascórbico e hidroxianisol butilado en una mezcla 20:80 de agua y etanol. Dispersión de HCl de naltrexona y talco en la solución.
- 15 4. Pulverización de la dispersión de naltrexona de 3 sobre esferas de azúcar con recubrimiento de sellado de 2 en un sistema Wurster, formando núcleos de naltrexona.
- 20 5. Disolución de Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol. Dispersión de talco en la solución.
6. Pulverización de la dispersión de 5 sobre núcleos de naltrexona de 4 en un sistema Wurster, formando pellets de naltrexona.
7. Secado de los pellets de naltrexona a 50°C durante 48 horas.
- 25 8. Los pellets resultantes presentaban un grosor de la capa de Eudragit RS de 90 µm para PI-1465 y de 120 µm para PI-1466.
9. Disolución de cloruro sódico e hipromelosa en agua.
- 30 10. Disolución de hipromelosa en una mezcla 10:90 de agua y etanol. Dispersión de sulfato de morfina en la solución.
11. Pulverización de la solución de 9, seguido de la dispersión de 10 sobre los pellets de naltrexona de 7 en un rotor, formando núcleos de naltrexona-morfina.

12. Disolución de etilcelulosa, PEG 6000, Eudragit L100-5 y ftalato de dietilo en etanol. Dispersión de talco en la solución.

5 13. Pulverización de la dispersión de 12 sobre núcleos de naltrexona-morfina de 11 para formar pellets de naltrexona-morfina.

14. Se rellenaron cápsulas con los pellets.

B. Liberación *in vitro* de fármaco

10 1. Procedimiento

- procedimiento USP de palas a 37°C y 100 rpm

- 1 hora en HCl 0,1 N, seguido de 72 horas en tampón fosfato 0,05 M, pH 7,5

15 Resultados

- porcentaje de NT liberado tras 73 horas para PI-1465 = 1%

20 - porcentaje de NT liberado tras 73 horas para PI-1466 = 0%

2. Procedimiento

- procedimiento USP de palas a 37°C y 100 rpm

25 - 72 horas en Triton X-100 al 0,2%/acetato sódico al 0,2%/HCl 0,002 N, pH 5,5

- se muestran los datos en la figura 13.

30 C. Estudio *in vivo* n° 1

Estudio piloto en un periodo, de etiqueta abierta, y dosis única en el que dos grupos de ocho sujetos recibieron una dosis de PI-1465 ó PI-1466 bajo ayuno. Se extrajeron muestras de sangre previamente a la administración de dosis y 0,5 a 168 horas después de la dosificación. Los límites de cuantificación eran 4,00 pg/ml para la naltrexona y 0,250 pg/ml para el 6-β-naltrexol. Se muestran los datos en las figuras 14-15.

35

2. Resumen de los parámetros farmacocinéticos

	6-β-naltrexol		Naltrexona	
	PI-1465	PI-1466	PI-1465	PI-1466
Tmax (h)	58,51	79,50	50,30 (N=7)	45,17 (N=3)
Cmax (pg/ml)	1.060	72,6	139,3	46,2
AUC _{último} (pg*h/ml)	54.693	23.473	3.713	744
AUC _∞ (pg*h/ml)	56.260	23.940	7.213 (N=4)	5.943 (N=2)
T1/2 (h)	20,90	15,09	16,47 (N=4)	34,10 (N=2)
Biodisponibilidad relativa, respecto a una solución oral (ajustada para la dosis)				
Proporción de Cmax (ensayo/solución)	4,31%	1,97%	4,72%	1,57%
Proporción de AUC _{último} (ensayo/solución)	26,58%	11,41%	41,60%	8,34%
Proporción de AUC _∞ (ensayo/solución)	26,45%	11,26%	75,38%	62,11%

40 N=8, a menos que se indique lo contrario

3. Conclusiones

45 a. La presencia de surfactante en el medio de disolución (segundo procedimiento de liberación *in vitro* de fármaco) proporciona una mejor correlación *in vitro-in vivo* que tampón solo (primer procedimiento de liberación *in vitro* de fármaco).

50 b. Los pellets de NT Kadian (recubrimiento adicional con una capa de liberación sostenida de NaCl/morfina/Kadian sobre pellets de naltrexona) presentaron una liberación más elevada de naltrexona *in vivo* que los pellets de naltrexona solos. PI-1465 que contenía el recubrimiento de sellado y el mismo grosor de la capa de pellet de

naltrexona que PI-1460 de POC sin recubrimiento de sellado (90 µm) presentó 5 veces más liberación de naltrexona. Incluso un incremento del grosor de la capa de los pellets de naltrexona a 120 µm (PI-1466) todavía proporcionó el doble de liberación de naltrexona.

5 D. Estudio *in vivo* n° 2

Estudio en un solo periodo, de etiqueta abierta, de dosis única en el que cuatro grupos de cuatro sujetos sanos recibieron una dosis única de PI-1465 ó de PI-1466 bajo condiciones de ayuno o de alimentación. Se extrajeron muestras de sangre previamente a la administración de la dosis y 0,5 a 168 horas después de la dosificación. Los límites de cuantificación eran de 4,00 pg/ml para la naltrexona y de 0,250 pg/ml para el 6-β-naltrexol. Se muestran los datos en las figuras 16 y 17.

1. Resumen de los parámetros farmacocinéticos

15 a. Naltrexona

	PI-1465		PI-1466	
	En ayuno	Alimentado	En ayuno	Alimentado
Tmax (h)	72,00	26,67 (N=3)	60,00 (N=2)	32,00 (N=3)
Cmax (pg/ml)	107,3	279,3	35,73	262
AUC _{último} (pg*h/ml)	2.825	4.135	1.319	4.611
AUC _∞ (pg*h/ml)	3.593 (N=1)	6.787 (N=2)	3.651 (N=2)	--
T1/2 (h)	15,26 (N=1)	20,98 (N=2)	24,75 (N=2)	--
Biodisponibilidad relativa, respecto a una solución oral (ajustada para la dosis)				
Proporción de Cmax (ensayo/solución)	3,64%	9,47%	1,21%	8,89%
Proporción de AUC _{último} (ensayo/solución)	31,65%	46,33%	14,78%	51,66%
Proporción de AUC _∞ (ensayo/solución)	37,55%	70,93%	38,15%	--

N=4, a menos que se indique lo contrario

20 b) Niveles de 6-β-naltrexol

	PI-1465		PI-1466	
	En ayuno	Alimentado	En ayuno	Alimentado
Tmax (h)	69,00	29,00	69,00	36,00
Cmax (pg/ml)	1.280	3.787	873	2.680
AUC _{último} (pg*h/ml)	53.307	120.400	47.140	78.533
AUC _∞ (pg*h/ml)	53.547	122.533	47.920	78.867
T1/2 (h)	19,21	18,17	20,69	20,19
Biodisponibilidad relativa, respecto a una solución oral				
Proporción de Cmax (ensayo/solución)	5,20%	15,39%	3,55%	10,89%
Proporción de AUC _{último} (ensayo/solución)	25,90%	58,50%	22,91%	38,16%
Proporción de AUC _∞ (ensayo/solución)	25,17%	57,61%	22,53%	37,08%

N=4, a menos que se indique lo contrario

25 2. Conclusiones:

a. Se produjo un efecto significativo de la alimentación, en el que se redujo el tiempo de retardo y se incrementó la liberación de NT bajo condiciones de alimentación. Se produjo un incremento de dos veces de la liberación de NT para PI-1465 y de 1,5 veces para PI-1466 bajo condiciones de alimentación.

30 b. Se observa cierta variabilidad entre los grupos de sujetos. Al comparar PI-1466 en ambos estudios *in vivo*, n° 1 y n° 2, aunque se había utilizado el mismo producto, bajo condiciones de ayuno, se observó una diferencia de dos veces en la AUC. Para PI-1465, la AUC fue similar en los dos estudios.

V. Estudio de optimización nº 4, sulfato de morfina y HCl de naltrexona 60 mg/4,8 mg (20-780-1N)

	PI-1495		PI-1496	
	mg/unidad	Porcentaje	mg/unidad	Porcentaje
Esferas de azúcar con recubrimiento de sellado				
Esferas de azúcar (20-25 mesh)	37,2	11,7	37,1	11,9
Etilcelulosa N50	6,2	1,9	6,2	2,0
Estearato de Mg	2,5	0,8	2,5	0,8
DBS	0,6	0,2	0,6	0,2
Talco	15,5	4,9	15,5	5,0
Subtotal	62,0	19,4	61,9	19,9
Núcleos de naltrexona				
Esferas de azúcar selladas	(62,0)	(19,4)	(61,9)	(19,9)
HCl de naltrexona	4,8	1,50	4,8	1,54
HPC (Klucel LF)	0,9	0,3	0,9	0,3
Ácido ascórbico	0,5	0,2	0,5	0,2
Talco	2,27	0,7	2,24	0,7
Subtotal	70,5	22,1	70,3	22,6
Pellets de naltrexona				
Núcleos de naltrexona	(70,5)	(22,1)	(70,3)	(22,6)
Eudragit RS PO	53,3	16,7	53,3	17,1
SLS	1,8	0,6	1,8	0,6
DBS	5,36	1,7	5,36	1,7
Talco	52,1	16,3	52,1	16,8
Subtotal	183,0	57,4	182,9	58,8
Núcleos de naltrexona-morfina				
Pellets de naltrexona	(183,0)	(57,4)	(182,9)	(58,8)
Sulfato de morfina	59,9	18,8	59,7	19,2
Cloruro sódico	11,2	3,5		
HPC (Klucel LF)	7,3	2,3	4,76	1,5
HPMC, 3 cps			7,6	2,4
Subtotal	261,4	82,0	255,0	82,0
Pellets de naltrexona-morfina				
Núcleos de naltrexona-morfina	(261,4)	(82,0)	(255,0)	(82,0)
Etilcelulosa N50	19,81	6,2	19,31	6,2
PEG 6000	9,16	2,9	8,9	2,9
Eudragit L100-55	4,3	1,3	4,2	1,4
DEP	4,12	1,3	4	1,3
Talco	20,13	6,3	19,62	6,3
Total	319,0	100,0	311,0	100,0

A. Procedimiento de preparación

- 5 1. Disolución de etilcelulosa y sebacato de dibutilo en etanol, seguido de la dispersión de talco y estearato de magnesio en la solución.
- 10 2. Pulverización de la dispersión de 1 sobre esferas de azúcar en un sistema Wurster, formando esferas de azúcar con recubrimiento de sellado de sellado (grosor del recubrimiento de sellado de sellado: 50 µm).
3. Disolución de Klucel LF y ácido ascórbico en una mezcla 20:80 de agua y etanol. Dispersión de HCl de naltrexona y talco en la solución.
- 15 4. Pulverización de la dispersión de naltrexona de 3 sobre esferas de azúcar con recubrimiento de sellado de 2 en un sistema Wurster, formando núcleos de naltrexona.
5. Disolución de Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol. Dispersión de talco en la

solución.

6. Pulverización de la dispersión de 5 sobre núcleos de naltrexona de 4 en un sistema Wurster, formando pellets de naltrexona.

7. Secado de los pellets de naltrexona a 50°C durante 48 horas.

8. Los pellets resultantes presentaban un grosor de la capa de Eudragit RS de 150 µm para PI-1495 y para PI-1496.

9. (Sólo para PI-1495) Disolución de cloruro sódico e hipromelosa en agua.

10. Disolución de hipromelosa en una mezcla 10:90 de agua y etanol. Dispersión de sulfato de morfina en la solución.

11. (Sólo para PI-1495) Pulverización de la solución de 9, seguido de la dispersión de 10 sobre los pellets de naltrexona de 7 en un rotor, formando núcleos de naltrexona-morfina.

12. (Sólo para PI-1496) Disolución de la dispersión de 10 sobre los pellets de naltrexona de 7 en un rotor, formando núcleos de naltrexona-morfina.

13. Disolución de etilcelulosa, PEG 6000, Eudragit L100-55 y ftalato de dietilo en etanol. Dispersión de talco en la solución.

14. Pulverización de la dispersión de 12 sobre núcleos de naltrexona-morfina de 11 ó 12 para formar pellets de naltrexona-morfina.

15. Se rellenaron cápsulas con los pellets.

B. Liberación *in vitro* de fármaco

1. Procedimiento

- procedimiento USP de palas a 37°C y 100 rpm

- 1 hora en HCl 0,1 N, seguido de 72 horas en tampón fosfato 0,05 M, pH 7,5
Resultados - porcentaje de NT liberado tras 73 horas para PI-1495 = 0%

- porcentaje de NT liberado tras 73 horas para PI-1496 = 0%

2. Procedimiento

- procedimiento USP de palas a 37°C y 100 rpm

- 72 horas en Triton X-100 al 0,2%/acetato sódico al 0,2%/HCl 0,002 N, pH 5,5

Resultados

- porcentaje de NT liberado tras 73 horas para PI-1495 = 0%

- porcentaje de NT liberado tras 73 horas para PI-1496 = 0%

C. Estudio *in vivo*

Estudio piloto en dos periodos, de etiqueta abierta, y dosis única en dos grupos de ocho sujetos que recibieron una dosis de PI-1495 ó PI-1496. Cada sujeto recibió una secuencia de tratamiento asignada basada en un programa aleatorizado bajo condiciones de ayuno y de alimentación. Se extrajeron muestras de sangre previamente a la administración de las dosis y 0,5 a 168 horas después de la dosificación. Los límites de cuantificación son de 4,00 pg/ml para la naltrexona y de 0,250 pg/ml para el 6-β-naltrexol. Se muestran los datos en las figuras 18 y 19.

2. Resumen de los parámetros farmacocinéticos

a. Naltrexona

	PI-1495		PI-1496	
	En ayuno	Alimentado	En ayuno	Alimentado
Tmax (h)	54,00 (N=2)	14,34 (N=3)	55,20 (N=5)	41,60 (N=5)
Cmax (pg/ml)	8,53	6,32 (N=7)	24,23 (N=7)	45,67 (N=7)
AUC _{último} (pg*h/ml)	100,8	75,9 (N=7)	500,6 (N=7)	1.265 (N=7)
AUC _∞ (pg*h/ml)	--	--	2.105,3 (N=2)	3.737 (N=2)
T1/2 (h)	--	--	44,56 (N=2)	33,17 (N=2)
Biodisponibilidad relativa, respecto a una solución oral (ajustada para la dosis)				
Proporción de Cmax (ensayo/solución)	0,29%	0,21%	0,82%	1,55%
Proporción de AUC _{último} (ensayo/solución)	1,13%	0,85%	5,61%	14,17%
Proporción de AUC _∞ (ensayo/solución)	--	--	22,0%	39,1%

5

N=8, a menos que se indique lo contrario

b. Niveles de 6-β-naltrexol

	PI-1495		PI-1496	
	En ayuno	Alimentado	En ayuno	Alimentado
Tmax (h)	69,00	41,44 (N=7)	70,51	67,63
Cmax (pg/ml)	116,3	151,7 (N=7)	303,3	656,7
AUC _{último} (pg*h/ml)	5.043	7.332 (N=7)	14.653	27.503
AUC _∞ (pg*h/ml)	5.607	8.449 (N=6)	14.930	27.827
T1/2 (h)	20,97	16,69 (N=7)	16,29	22,59
Biodisponibilidad relativa, respecto a una solución oral (ajustada para la dosis)				
Proporción de Cmax (ensayo/solución)	0,47%	0,62%	1,23%	2,67%
Proporción de AUC _{último} (ensayo/solución)	2,45%	3,45%	7,12%	13,36%
Proporción de AUC _∞ (ensayo/solución)	2,64%	3,97%	7,02%	13,08%

10

N=8, a menos que se indique lo contrario

3. Conclusiones

- 15 a. Los pellets de NT Kadian con un grosor de capa del pellet de naltrexona de 150 µm presentaban una liberación de la naltrexona comparable a la de pellets de NT con un grosor de capa de 90 µm. Esta comparable liberación de NT también podría atribuirse a la presencia de un recubrimiento de sellado de 50 µm sobre las esferas de azúcar utilizada en los pellets de NT Kadian.
- 20 b. Se observó un nivel significativo de secuestro de NT, tanto en los estados de ayuno (>97%) como de alimentación (>96%).
- c. Los pellets de NT Kadian que contenían cloruro sódico inmediatamente sobre la capa del pellet de naltrexona (PI-1495) presentaban la mitad de liberación de naltrexona que el pellet de NT Kadian sin cloruro sódico (PI-1496), consistente con los resultados *in vitro*.
- 25 d. Nuevamente se observó un efecto de la alimentación. Se redujo significativamente el tiempo de retardo.

VI. Estudio de optimización nº 5, sulfato de morfina y HCl de naltrexona 60 mg/2,4 mg (20-903-AU)

	PI-1510	
	mg/unidad	Porcentaje
Esferas de azúcar selladas		
Esferas de azúcar (25-30 mesh)	39,9	12,2
Etilcelulosa N50	6,5	2,0
Estearato de Mg	2,6	0,8
DBS	0,7	0,2
Talco	16,7	5,1
Subtotal	66,4	20,3
Núcleos de naltrexona		
Esferas de azúcar selladas	(66,4)	(20,3)
HCl de naltrexona		
HPC (Klucel LF)	0,5	0,1
Ácido ascórbico	0,2	0,1
Talco	1,1	0,4
Subtotal	70,6	21,6
Pellets de naltrexona		
Núcleos de naltrexona	(70,6)	(21,6)
Eudragit RS PO	53,0	16,2
SLS	1,8	0,6
DBS	5,3	1,6
Talco	53,0	16,2
Subtotal	183,7	56,2
Núcleos de naltrexona-morfina		
Pellets de naltrexona	(183,7)	(56,2)
Sulfato de morfina		
Cloruro sódico	12,5	3,8
HPC (Klucel LF)	6,2	1,9
Subtotal	262,4	80,2
Pellets de naltrexona-morfina		
Núcleos de naltrexona-morfina	(262,4)	(80,2)
Etilcelulosa N50	22,9	7,0
PEG 6000	10,6	3,2
Eudragit L100-55	5,0	1,5
DEP	4,7	1,5
Talco	21,5	6,6
Total	327,1	100,0

B. Procedimiento de preparación

- 5 1. Disolución de etilcelulosa y sebacato de dibutilo en etanol, seguido de la dispersión de talco y estearato de magnesio en la solución.
- 10 2. Pulverización de la dispersión de 1 sobre esferas de azúcar en un sistema Wurster, formando esferas de azúcar con recubrimiento de sellado (grosor del recubrimiento de sellado: 50 µm).
3. Disolución de Klucel LF y ácido ascórbico en una mezcla 20:80 de agua y etanol. Dispersión de HCl de naltrexona y talco en la solución.
- 15 4. Pulverización de la dispersión de naltrexona de 3 sobre esferas de azúcar con recubrimiento de sellado de 2 en un sistema Wurster, formando núcleos de naltrexona.
5. Disolución de Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol. Dispersión de talco en la solución.
- 20 6. Pulverización de la dispersión de 5 sobre núcleos de naltrexona de 4 en un sistema Wurster, formando pellets de naltrexona.
7. Secado de los pellets de naltrexona a 50°C durante 48 horas.
- 25 8. Los pellets resultantes presentaban un grosor de la capa de Eudragit RS de 150 µm.

9. Disolución de cloruro sódico e hipromelosa en agua.

10. Disolución de hipromelosa en una mezcla 10:90 de agua y etanol. Dispersión de sulfato de morfina en la solución.

11. Pulverización de la solución de 9, seguido de la dispersión de 10 sobre los pellets de naltrexona de 7 en un rotor, formando núcleos de naltrexona-morfina.

12. Disolución de etilcelulosa, PEG 6000, Eudragit L100-55 y ftalato de dietilo en etanol. Dispersión de talco en la solución.

13. Pulverización de la dispersión de 12 sobre núcleos de naltrexona-morfina de 11 ó 12 para formar pellets de naltrexona-morfina.

14. Se rellenaron cápsulas con los pellets.

B. Liberación *in vitro* de fármaco

1. Procedimiento

- procedimiento USP de palas a 37°C y 100 rpm

- 1 hora en HCl 0,1 N, seguido de 72 horas en tampón fosfato 0,05 M, pH 7,5

Resultados

- porcentaje de NT liberado tras 73 horas = 0%

2. Procedimiento

- procedimiento USP de palas a 37°C y 100 rpm

- 72 horas en Triton X-100 al 0,2%/acetato sódico al 0,2%/HCl 0,002 N, pH 5,5

Resultados

- porcentaje de NT liberado tras 73 horas = 0%

C. Estudio *in vivo*

Estudio en dos periodos, de etiqueta abierta, de dosis única en el que se asignaron aleatoriamente ocho sujetos a la recepción de una dosis de PI-1510 bajo condiciones de ayuno o de alimentación durante el periodo de estudio 1 y alternativamente a ayuno o alimentación durante el Periodo de Estudio 2. Se extrajeron muestras de sangre previamente a la administración de dosis y 0,5 a 168 horas después de la dosificación. Los límites de cuantificación eran 4,00 pg/ml para la naltrexona y 0,250 pg/ml para el 6-β-naltrexol. Se muestran los datos en las figuras 20 y 21.

2. Resumen de los parámetros farmacocinéticos

a. Niveles de 6-β-naltrexol

	PI-1510	
	En ayuno	Bajo alimentación
Tmax (h)	45,00 (N=6)	57,29 (N=7)
Cmax (pg/ml)	16,1	25,0
AUC _{último} (pg*h/ml)	609,2	1.057
AUC _∞ (pg*h/ml)	1.233	1.431 (N=6)
T1/2 (h)	17,36	17,48 (N=6)
Biodisponibilidad relativa, respecto a una solución oral (ajustada para la dosis)		
Proporción de Cmax (ensayo/solución)	0,44%	0,68%
Proporción AUC _{último} (ensayo/solución)	1,97%	3,42%
Proporción AUC _∞ (ensayo/solución)	3,86%	4,49%

N=8, a menos que se indique lo contrario

3. Conclusiones

- 5 a. PI-1510 y PI-1495 eran comparables. La reducción de la carga de naltrexona en los pellets (de 1,5% en PI-1495 a 0,7% en PI-1510) aparentemente no afectaba a la liberación de NT.
- b. Se observó un nivel significativo de secuestro de NT, tanto en el estado de ayuno (>96%) como de alimentación (>95%).
- 10 c. El efecto de alimentación observado fue modesto en término de liberación total de NT. Sin embargo, el tiempo de retardo se redujo significativamente en presencia de alimentos. En algunos sujetos se observaron múltiples picos de liberación.

15 VII. Resumen de la liberación de NT de todos los estudios *in vivo*

BA (Cmax) = biodisponibilidad relativa basada en la Cmax = proporción, ajustada para la dosis, de Cmax (pellet de NT/KNT) a Cmax (solución de NT)

20 BA (AUC último) = biodisponibilidad relativa basada en la AUC último = proporción, ajustada para la dosis, de AUC último (pellet de NT/KNT) a AU

BA (AUC inf) = biodisponibilidad relativa basada en la AUC inf = proporción, ajustada para la dosis, de AUC inf (pellet de NT/KNT)

25 La liberación acumulada *in vivo* total de NT puede extrapolarse a partir de los cálculos de BA (AUC inf) a partir de los niveles plasmáticos de 6-β-naltrexol.

	BA (Cmax) (%)	BA (AUC último) (%)	BA (AUC inf) (%)
POC			
PI-1460 ayuno			
Media ± SD	1,2 ± 0,9	5,1 ± 3,1	
Intervalo	0,32 - 2,99	1,92 - 10,65	
PI-1461 ayuno			
Media ± SD	3,1 ± 2,4	15,8 ± 11,9	
Intervalo	0,7 - 10,3	2,8 - 49,2	
OPTIM. nº 1			
PI-1462 ayuno			
Media ± SD	9,5 ± 2,8	54,6 ± 21,0	53,4 ± 20,6
Intervalo	5,7 - 13,0	26,3 - 86,3	25,6 - 84,4
PI-1463 ayuno			
Media ± SD	7,7 ± 3,7	36,1 ± 18,2	35,0 ± 17,7
Intervalo	0,8 - 12,4	3,9 - 59,2	3,8 - 57,3
OPTIM. nº 2 y nº 3			
PI-1465			
Ayuno 1			
Media ± SD	4,3 ± 6,2	26,6 ± 35,4	26,4 ± 35,0
Intervalo	0,1 - 18,6	0,1 - 111,6	0,1 - 110,5
Ayuno 2			
Media ± SD	5,2 ± 3,9	25,9 ± 15,7	25,2 ± 15,2
Intervalo	1,8 - 10,5	9,6 - 41,5	9,4 - 40,2
Alimentación			
Media ± SD	15,4 ± 12,5	58,5 ± 34,6	57,6 ± 34,4
Intervalo	1,4 - 31,2	11,9 - 90,6	11,5 - 90,6

	BA (Cmax) (%)	BA (AUC último) (%)	BA (AUC inf) (%)
OPTIM. nº 2 y nº 3			
PI-1466			
Ayuno 1			
Media ± SD	2,0 ± 2,3	11,4 ± 11,8	11,3 ± 11,4
Intervalo	0,2 - 5,9	1,1 - 30,0	11,1 - 29,1
Ayuno 2			
Media ± SD	3,6 ± 3,9	22,9 ± 25,6	22,5 ± 24,9
Intervalo	0,5 - 8,6	1,8 - 57,4	1,8 - 56,1
Alimentación			
Media ± SD	10,9 ± 12,7	38,2 ± 40,0	37,1 ± 38,9
Intervalo	0,3 - 28,5	1,7 - 90,3	1,6 - 87,7
OPTIM. nº 4			
PI-1495			
Ayuno			
Media ± SD	0,5 ± 0,5	2,5 ± 2,3	2,6 ± 2,4
Intervalo	0,1 - 1,4	5,9 - 0,3	0,3 - 5,7
Alimentación			
Media ± SD	3,0 ± 6,7	10,2 ± 19,4	11,3 ± 20,0
Intervalo	0,1 - 19,4	0,2 - 57,0	0,2 - 55,4
Alimentación (-sujeto 1)			
Media ± SD	0,6 ± 0,9	3,6 ± 4,9	4,0 ± 5,0
Intervalo	0,1 - 2,5	0,2 - 13,8	0,2 - 13,4
PI-1496			
Ayuno			
Media ± SD	1,2 ± 0,9	7,1 ± 4,6	7,0 ± 4,6
Intervalo	0,1 - 2,7	0,6 - 14,2	0,6 - 14,5
Alimentación			
Media ± SD	2,7 ± 2,9	13,4 ± 12,6	13,1 ± 12,3
Intervalo	0,1 - 7,6	0,1 - 31,6	0,4 - 30,7
OPTIM. nº 5			
PI-1510			
Ayuno			
Media	0,4	2,0	3,9
Alimentación			
Media	0,7	3,4	4,5

Aunque la presente invención se ha descrito a partir de las formas de realización preferidas, debe apreciarse que el experto en la materia podrá concebir variaciones y modificaciones de las mismas. Por lo tanto, se pretende que las reivindicaciones adjuntas comprendan la totalidad de dichas variaciones equivalentes, que se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención según las reivindicaciones.

5

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica, que comprende:
 - 5 un núcleo soluble en agua;

una primera capa que comprende un agonista de los opioides seleccionado de entre morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, dihidrocodeína, codeína, dihidromorfina o buprenorfina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus combinaciones;

 - 10 una segunda capa que comprende un antagonista de los opioides seleccionado de entre naltrexona, naloxona, nalmeveno, ciclazacina, levalorfanano o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus combinaciones;

en la que la primera capa es externa a la segunda capa;

 - 15 una tercera capa que separa las primera y segunda capas, que comprende un polímero secuestrante, un surfactante neutralizador de la carga y talco;

y

 - 20 una cuarta capa inmediatamente inferior a la primera capa, que comprende un agente regulador de la presión osmótica seleccionado de entre hidroxipropilmetilcelulosa y cloruro, bromuro o yoduro sódico o combinaciones de los mismos.
- 25 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el antagonista de los opioides es la naltrexona.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que el agonista de los opioides es la morfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 30 4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polímero secuestrante es el Eudragit® RS.
5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el surfactante neutralizador de la carga es el laurilsulfato sódico.
- 35 6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el surfactante neutralizador de la carga se encuentra presente a menos de 4% sobre una base de peso por peso con respecto al polímero secuestrante.
- 40 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el polímero secuestrante y el talco se encuentran presentes en una proporción 1:1 sobre una base de peso por peso.
8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el agente regulador de la presión osmótica es el cloruro sódico.
- 45 9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la cantidad de laurilsulfato sódico respecto a la cantidad de polímero secuestrante sobre una base de peso por peso es de 1% a 5%.
10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el talco se encuentra en una cantidad suficiente para reducir la cantidad del antagonista de los opioides liberado *in vivo* a partir de la composición, siendo superior a 66% e inferior a 150% de la cantidad del polímero secuestrante sobre una base de peso por peso, en la que por ejemplo el talco se encuentra presente en la misma cantidad que el polímero secuestrante sobre una base de peso por peso.
- 50 11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que por lo menos 95% del antagonista de los opioides se secuestran durante por lo menos 24 horas tras la administración en un ser humano.
12. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo dicho procedimiento adherir el antagonista de los opioides a un material de soporte farmacéuticamente inerte, recubrir el antagonista de los opioides con un recubrimiento de sellado, recubrir el recubrimiento de sellado con el agonista de los opioides, y recubrir el agonista de los opioides con un polímero secuestrante, surfactante y talco con el fin de proporcionar una función de liberación controlada con respecto al agonista de los opioides.
- 60 13. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo dicho procedimiento aplicar un antagonista de los opioides sobre un material de núcleo inerte para

formar una capa interna; es aplicado a continuación un recubrimiento de sellado sobre la capa interna; y a continuación es aplicada una composición que comprende un agonista de los opioides sobre el recubrimiento de sellado, en el que opcionalmente es aplicada una capa adicional que contiene un talco sobre la capa de agonista de los opioides.

5

FIG. 1

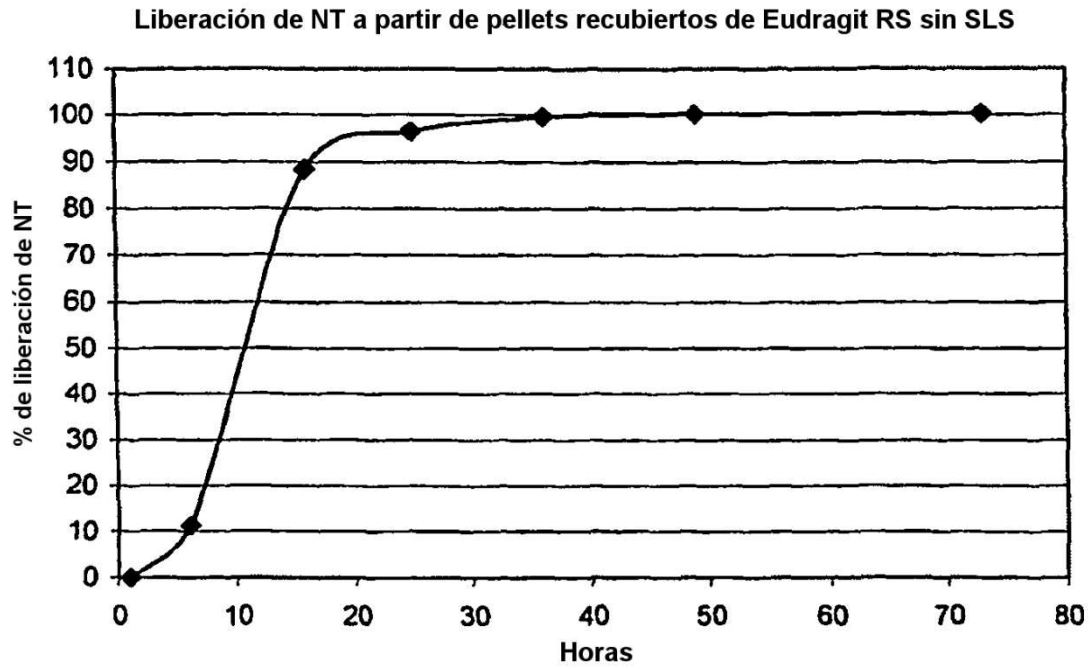


FIG. 2

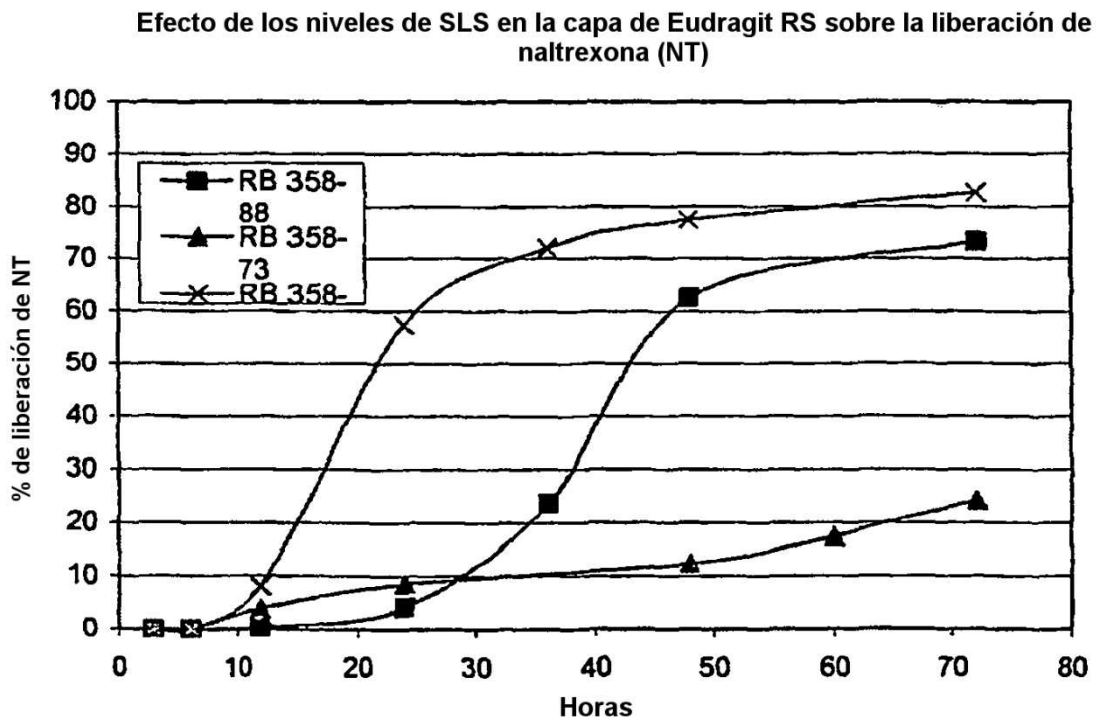


FIG. 3

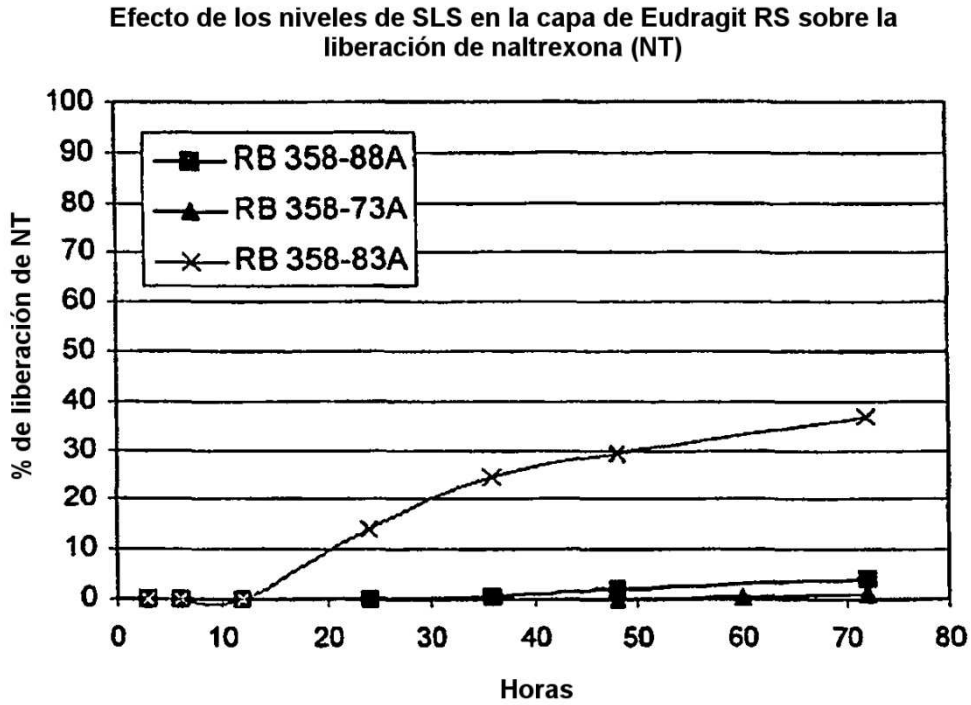


FIG. 4

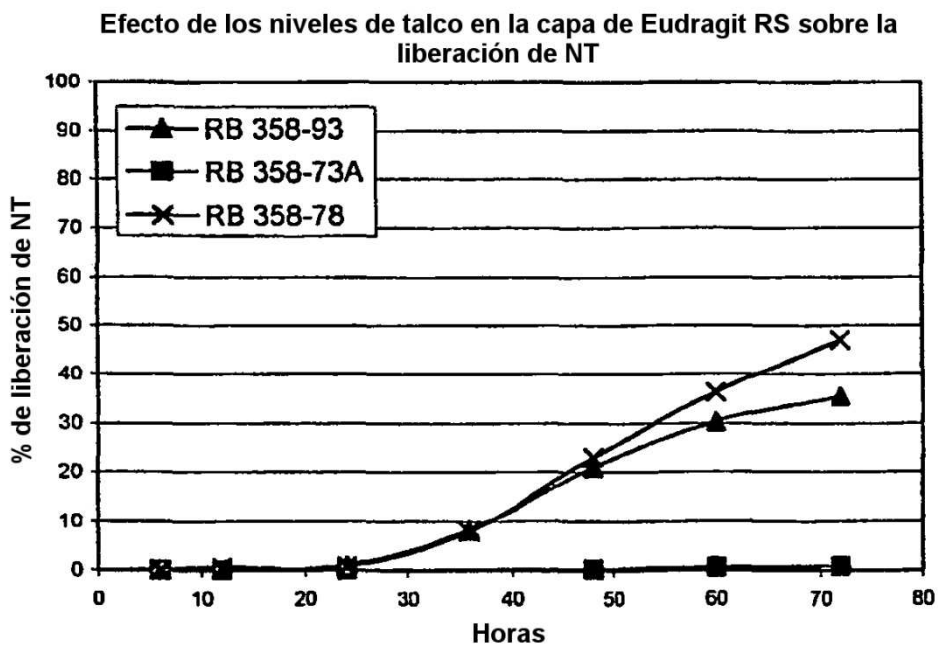


FIG. 5

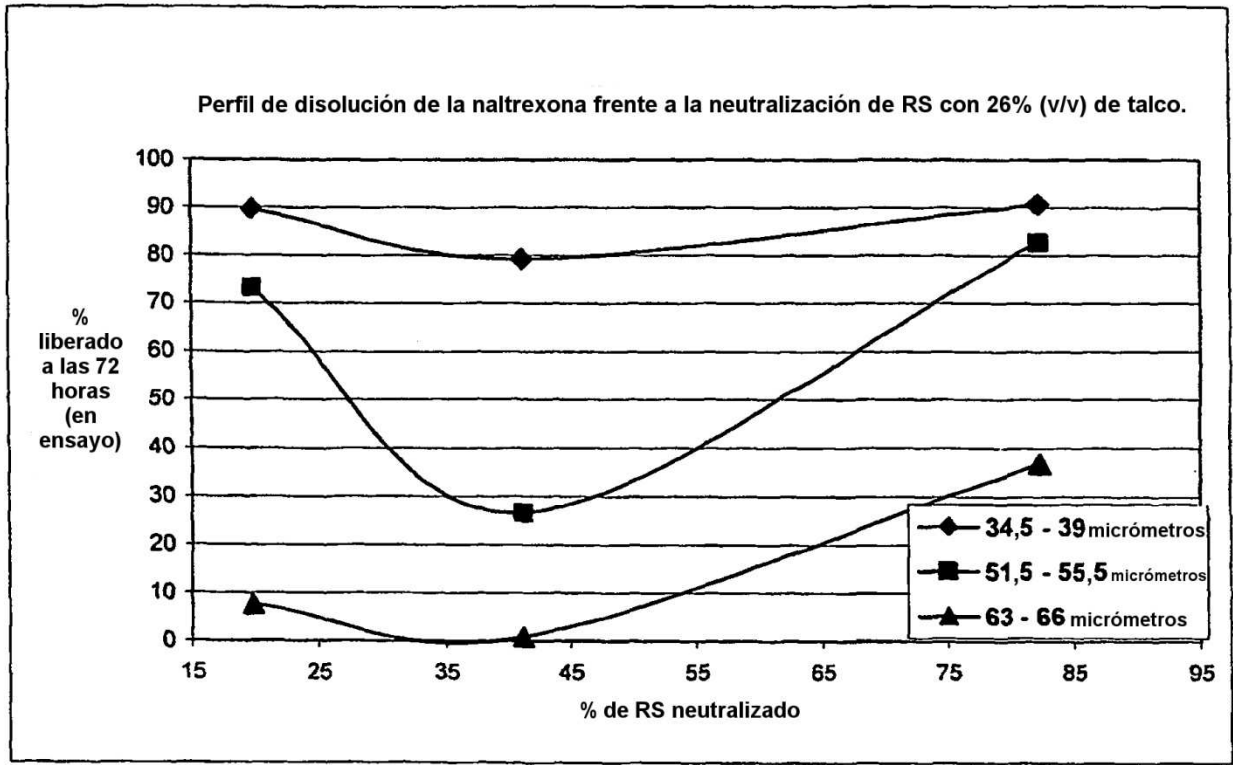


FIG. 6

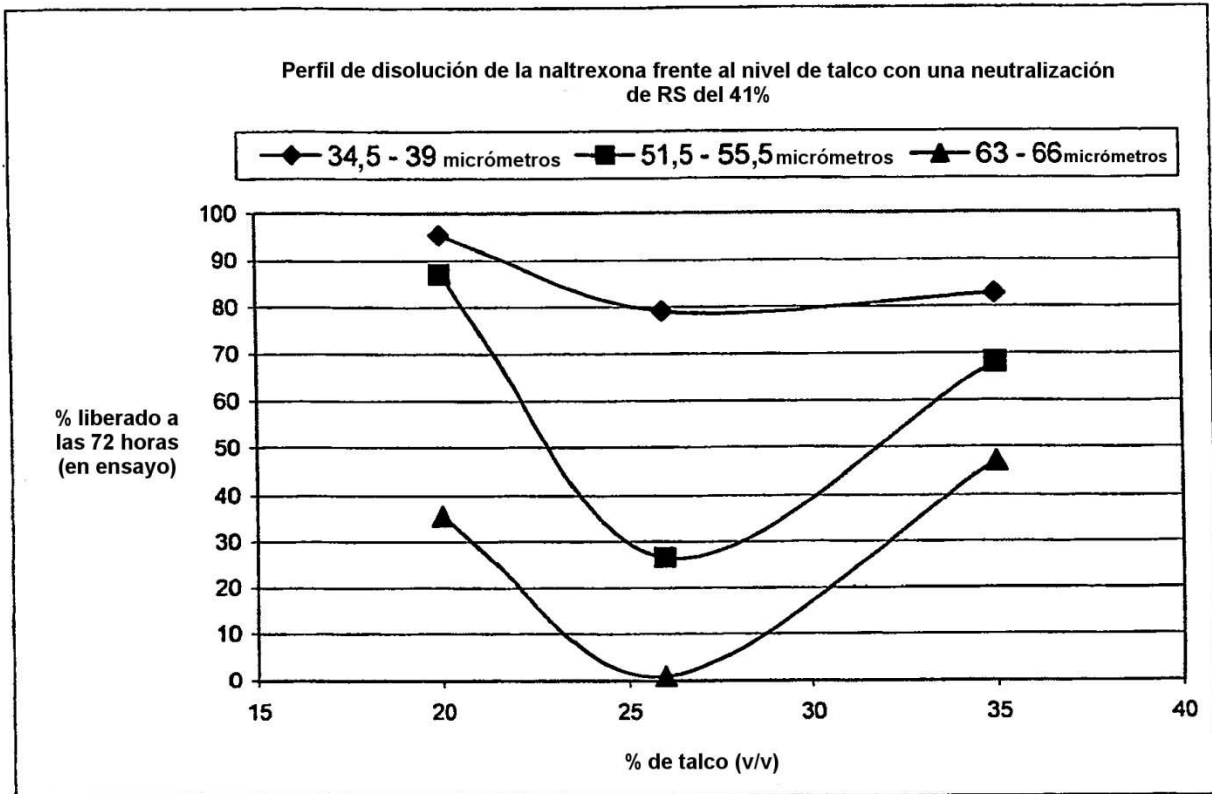


FIG. 7

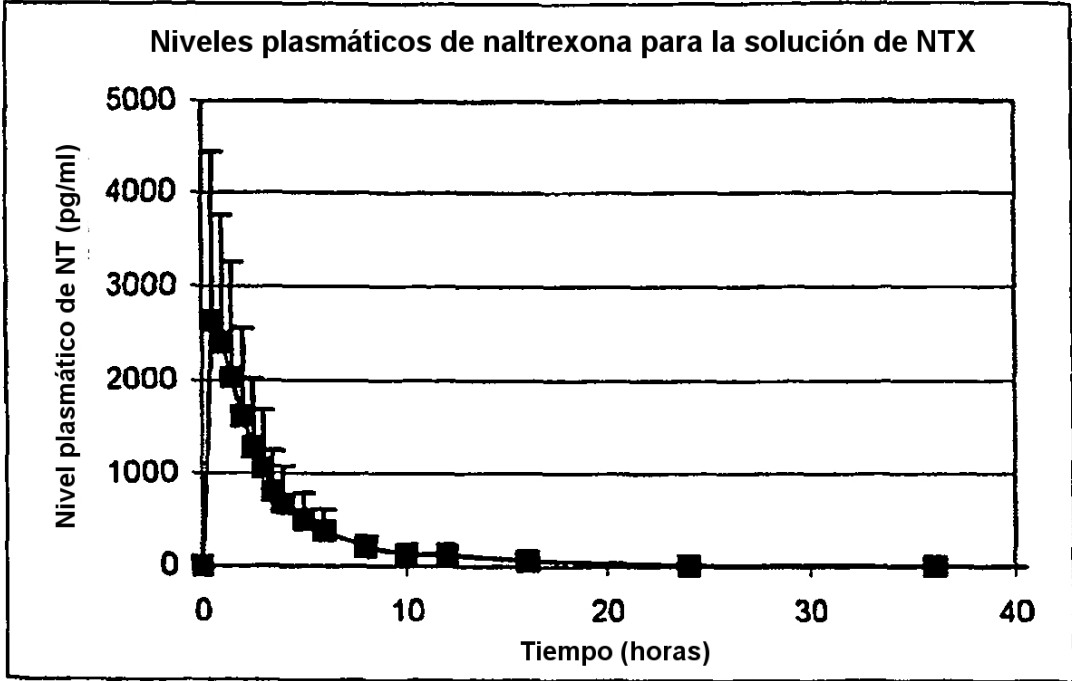


FIG. 8

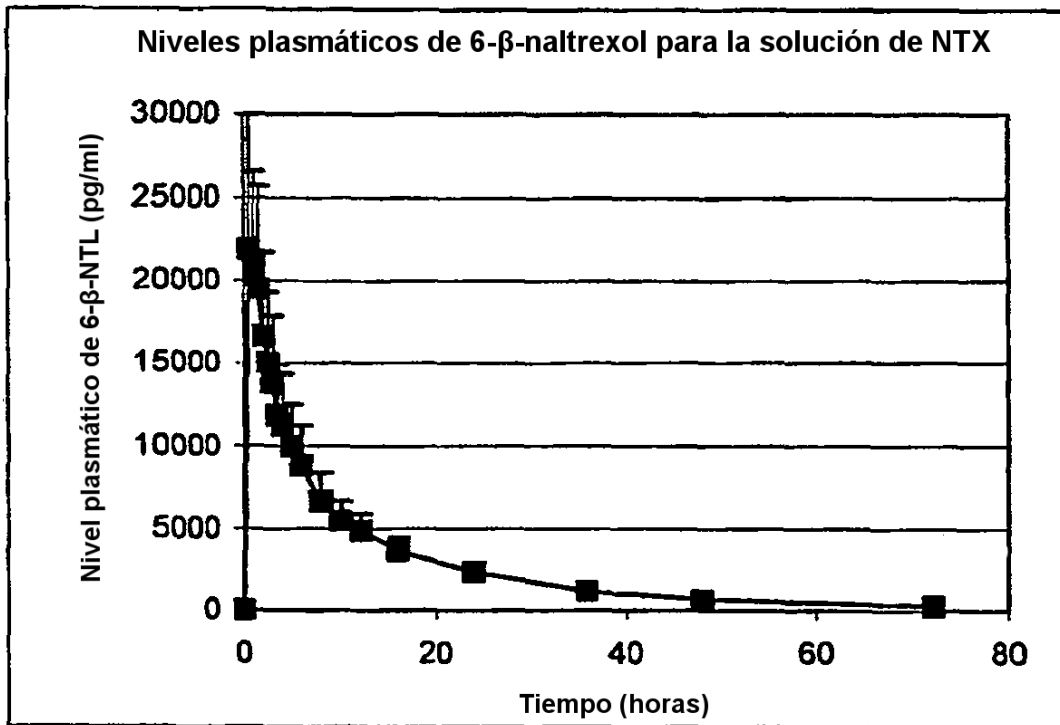


FIG. 9

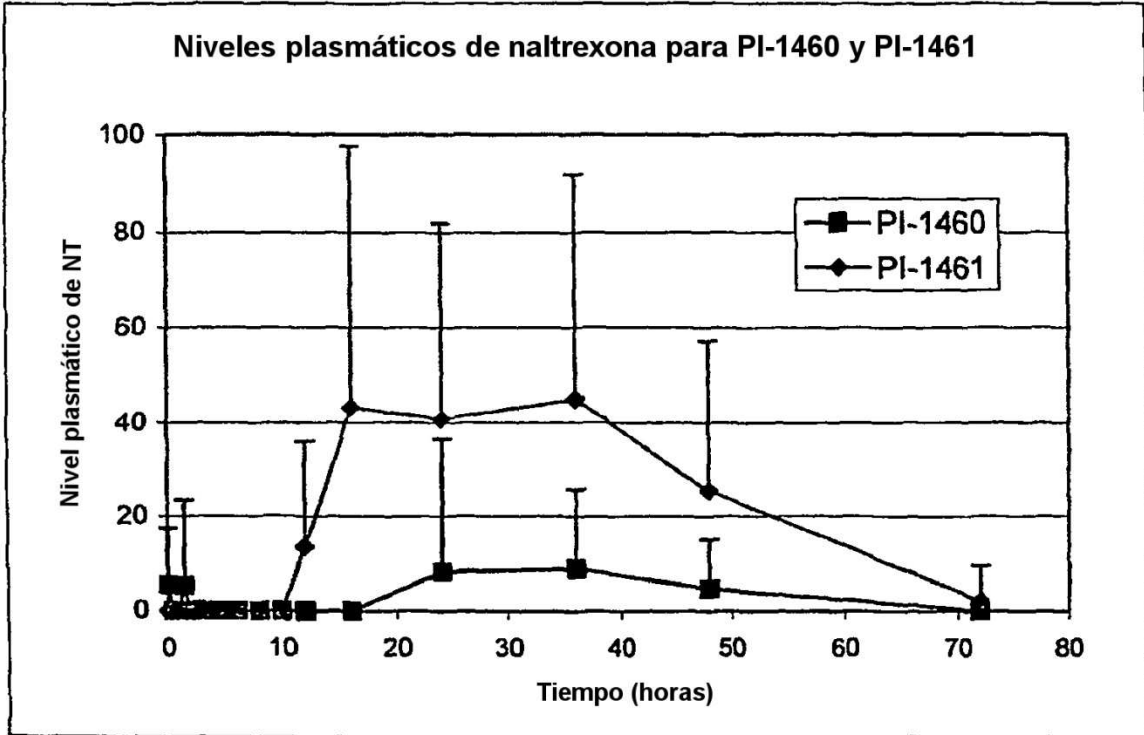


FIG. 10

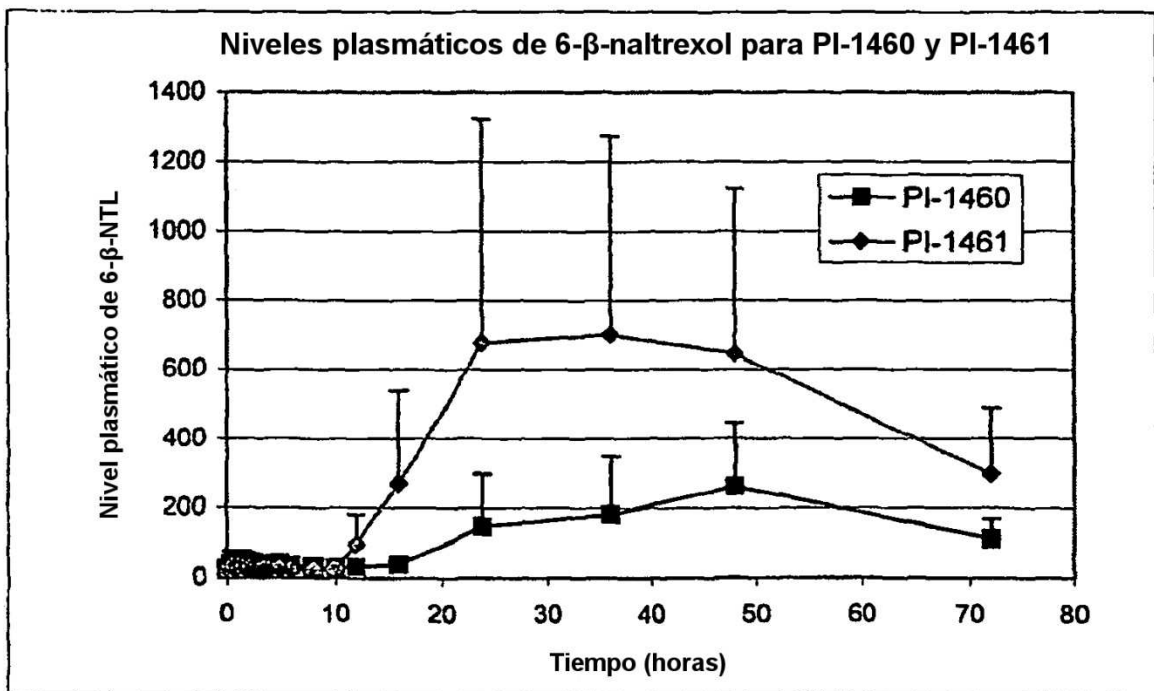


FIG. 11

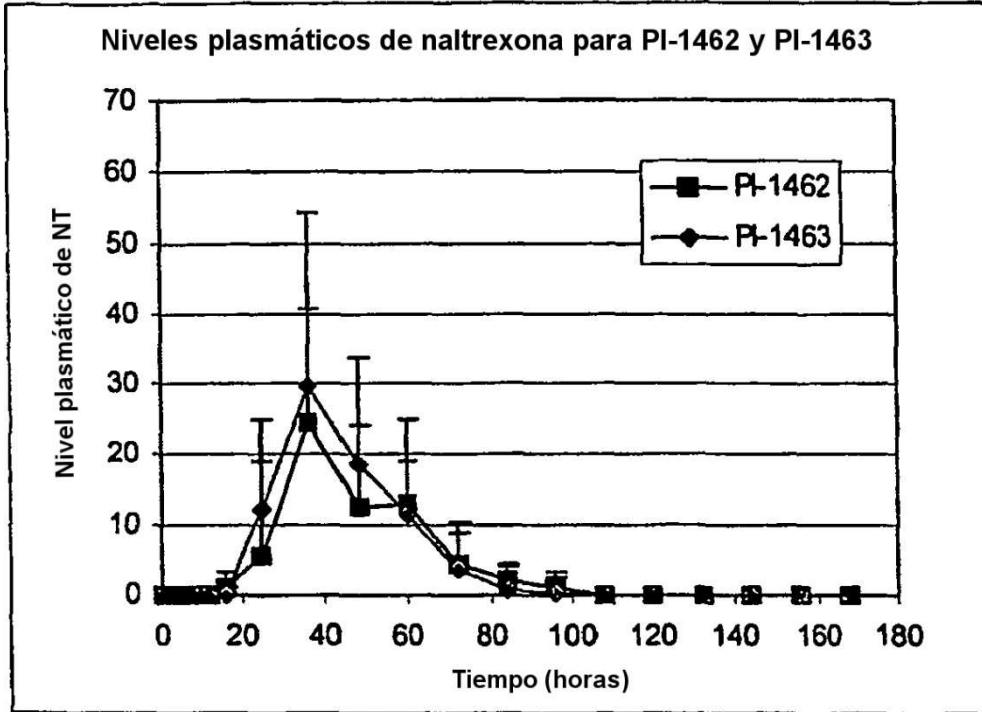


FIG. 12

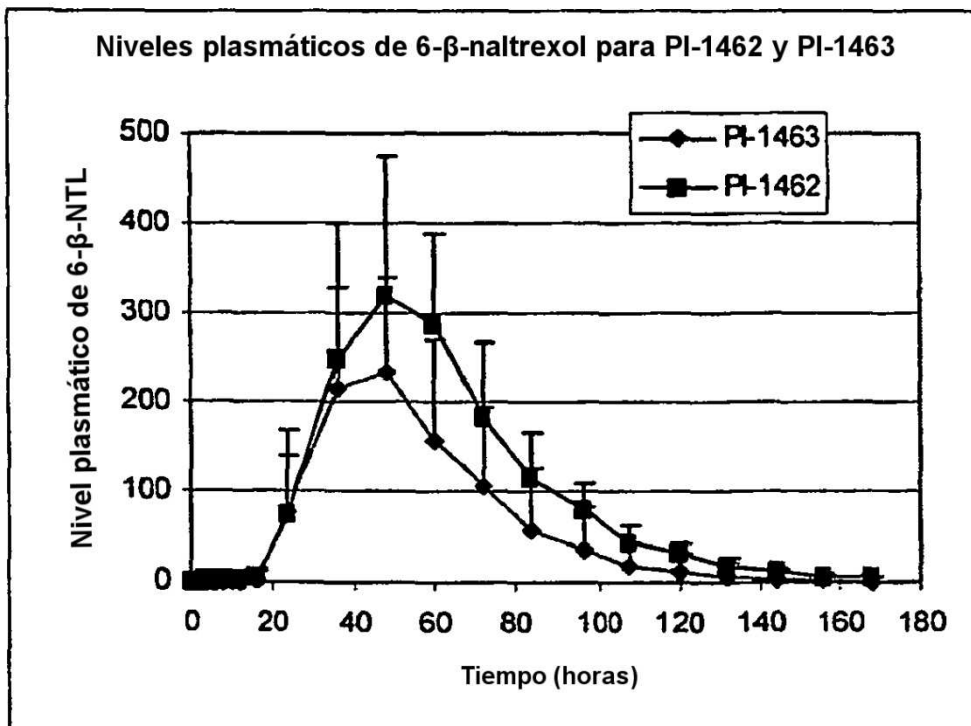


FIG. 13

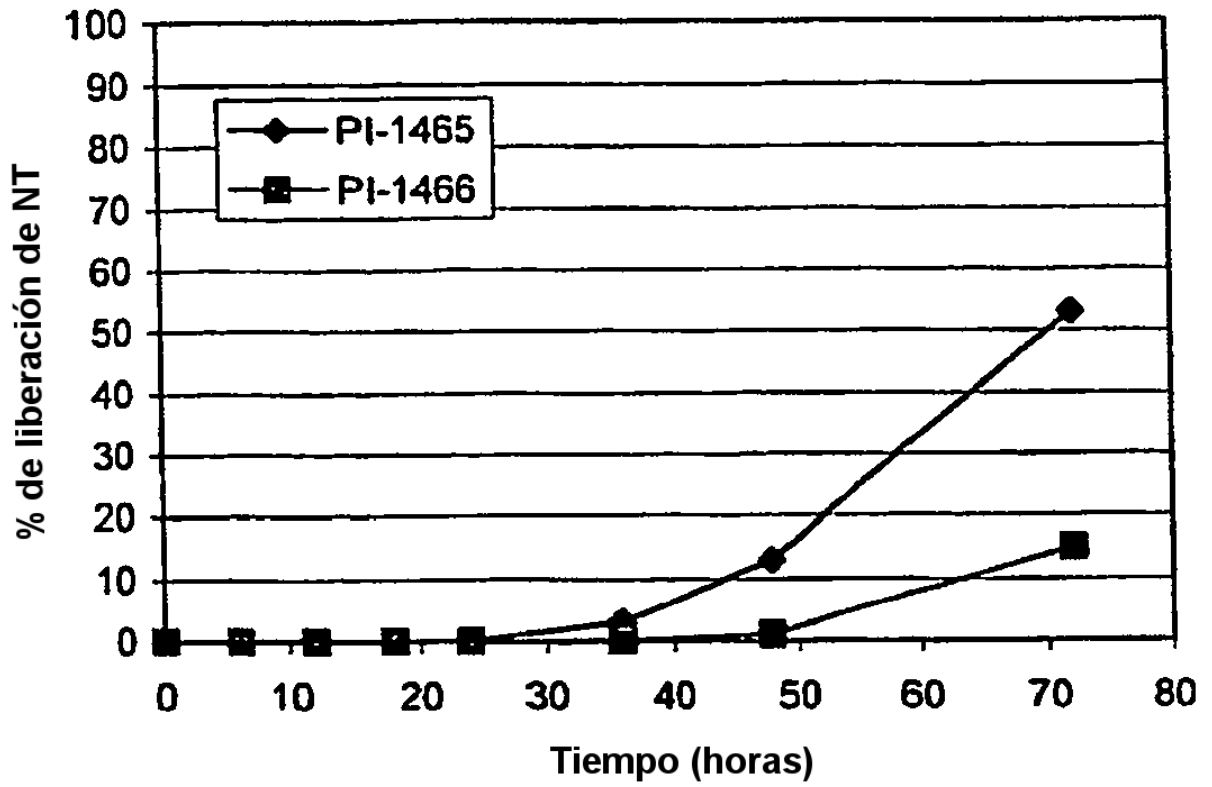


FIG. 14

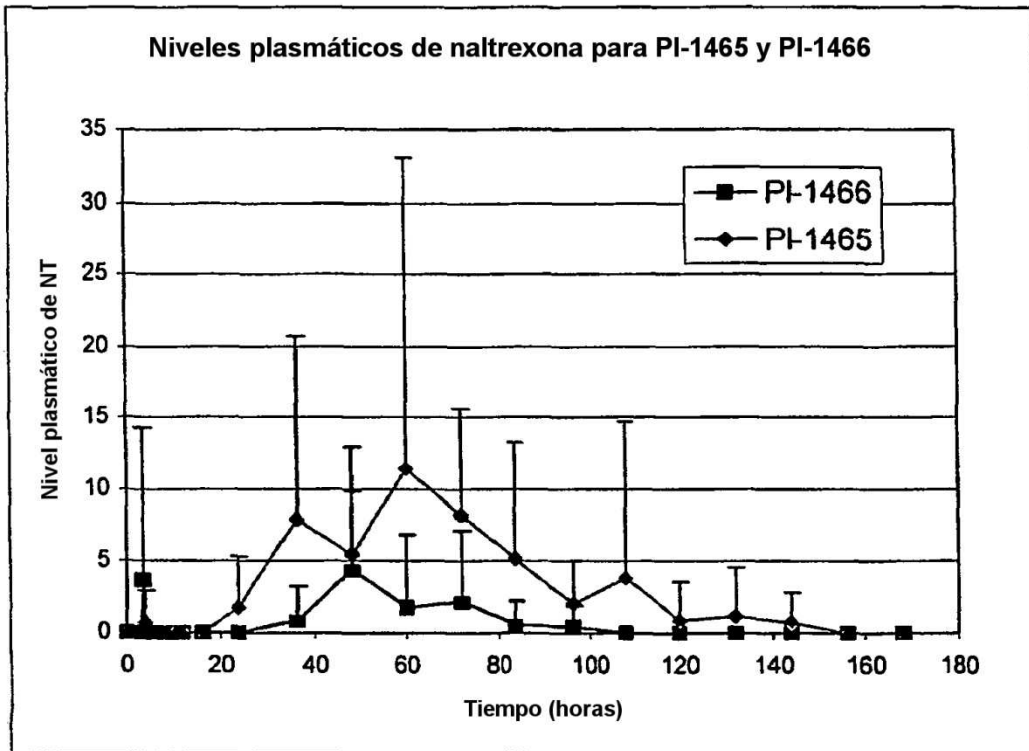


FIG. 15

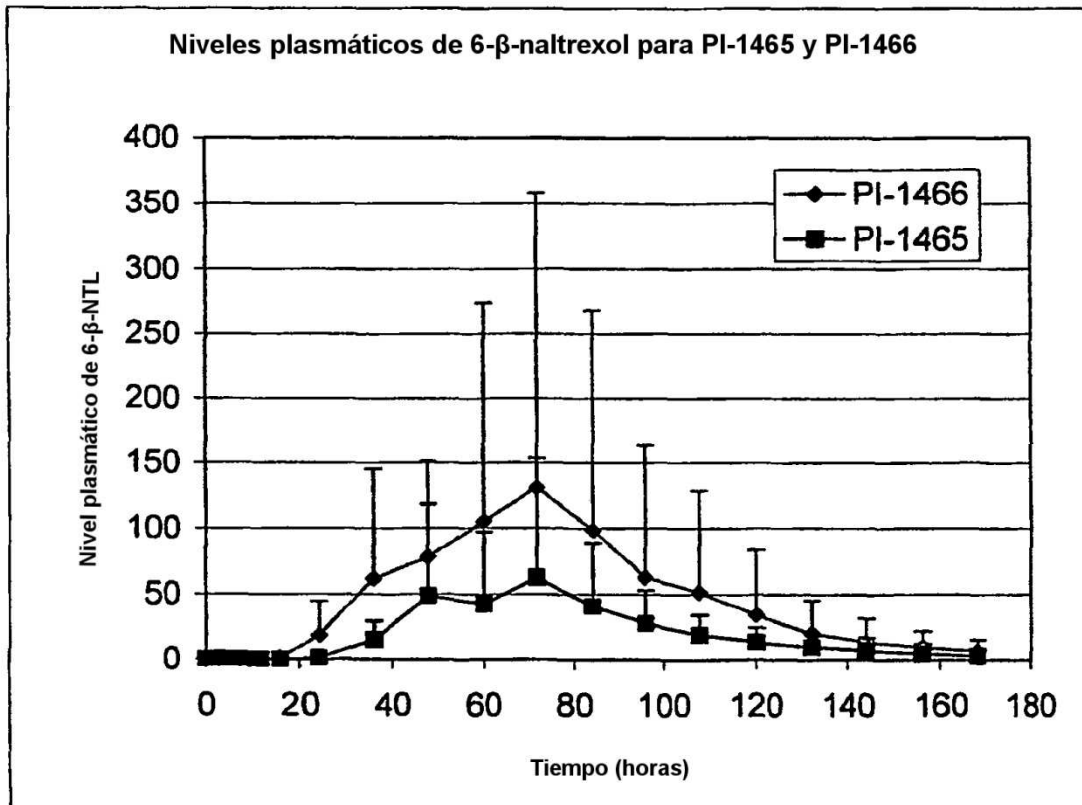


FIG. 16

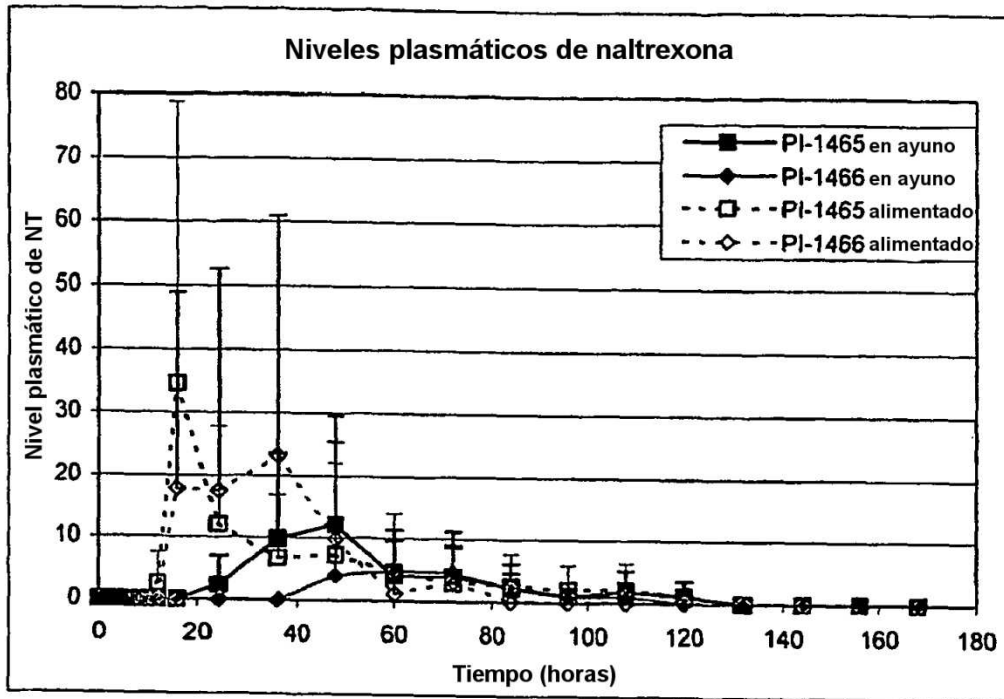


FIG. 17

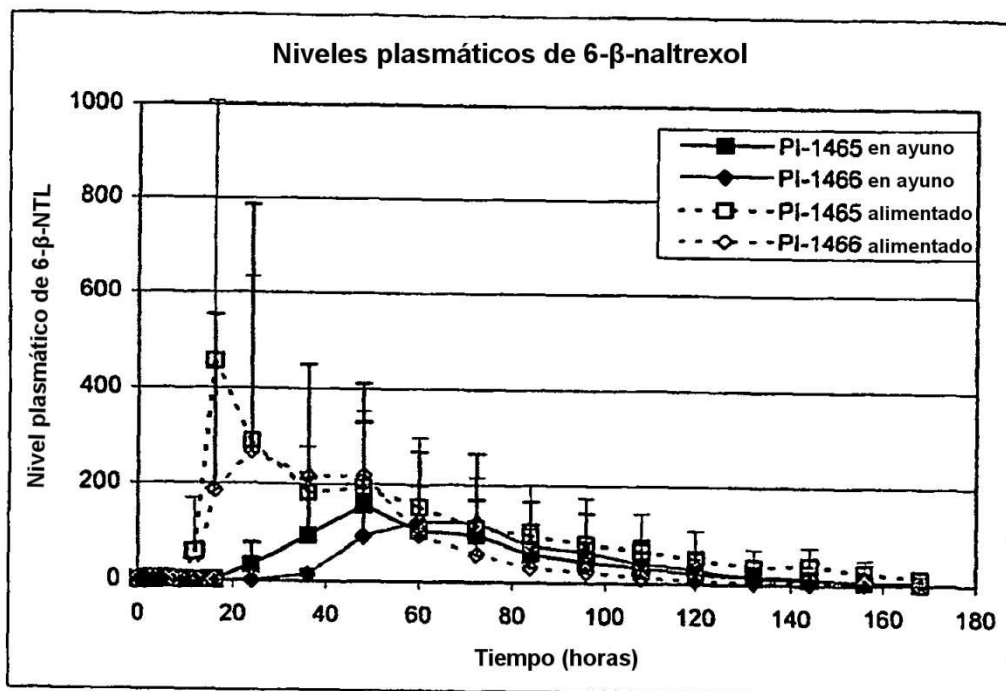


FIG. 18

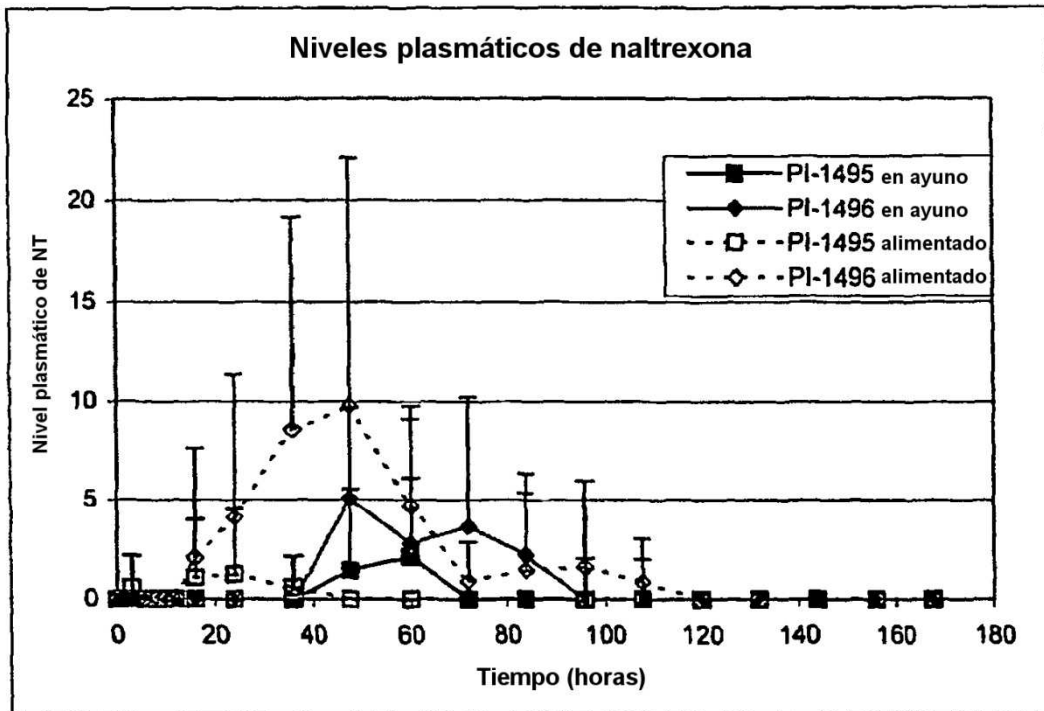


FIG. 19

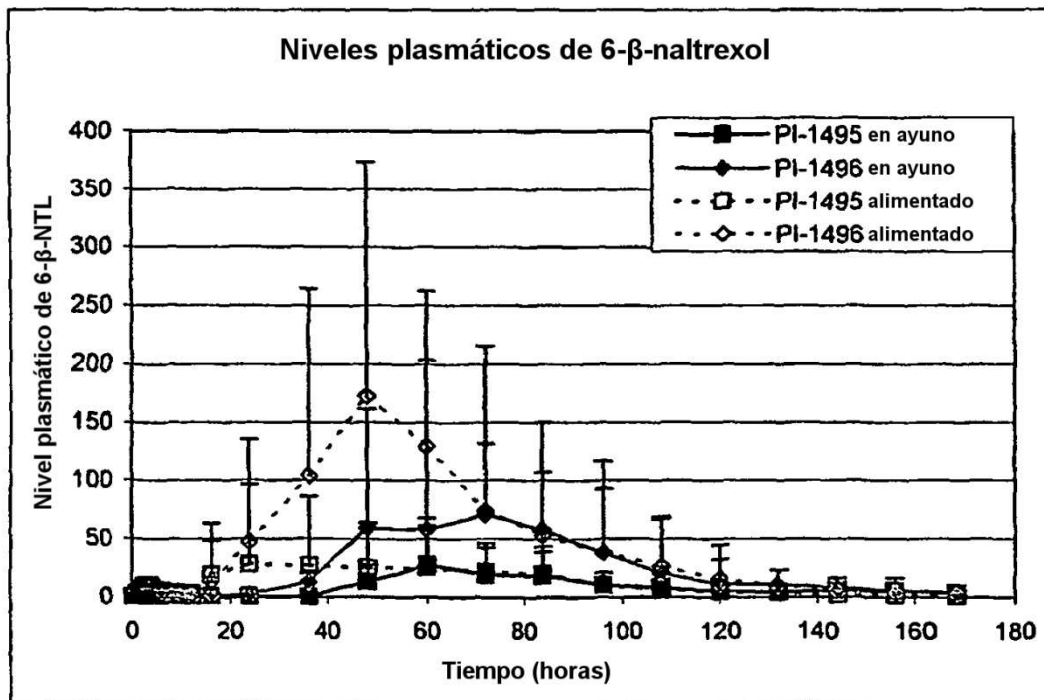


FIG. 20

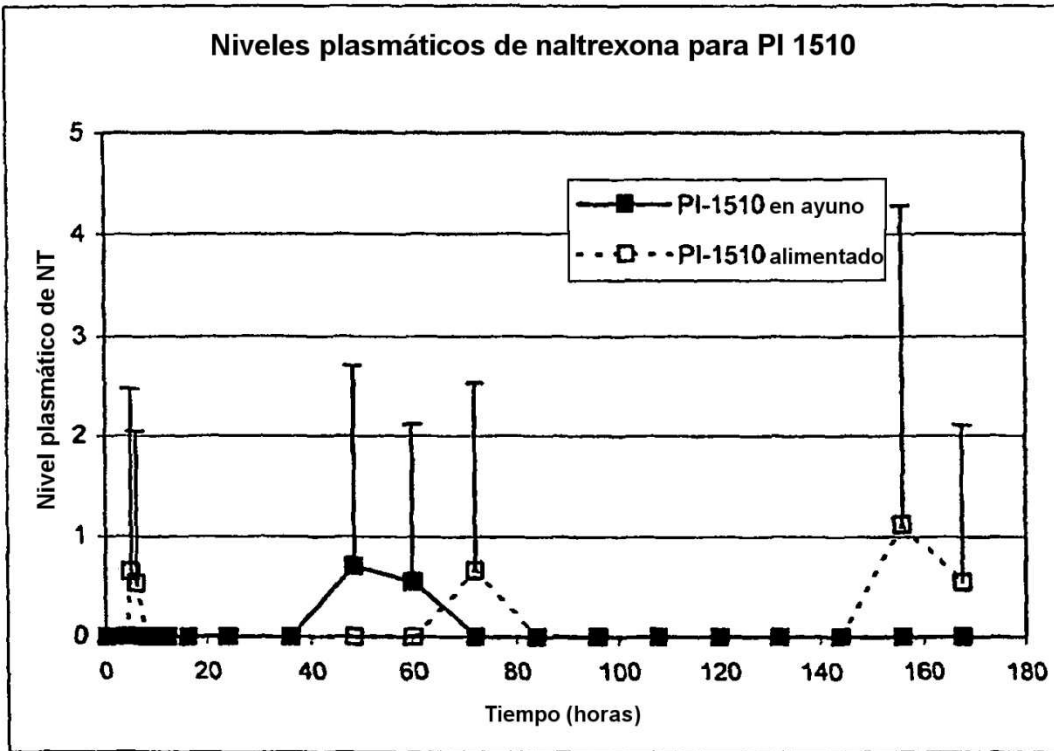


FIG. 21

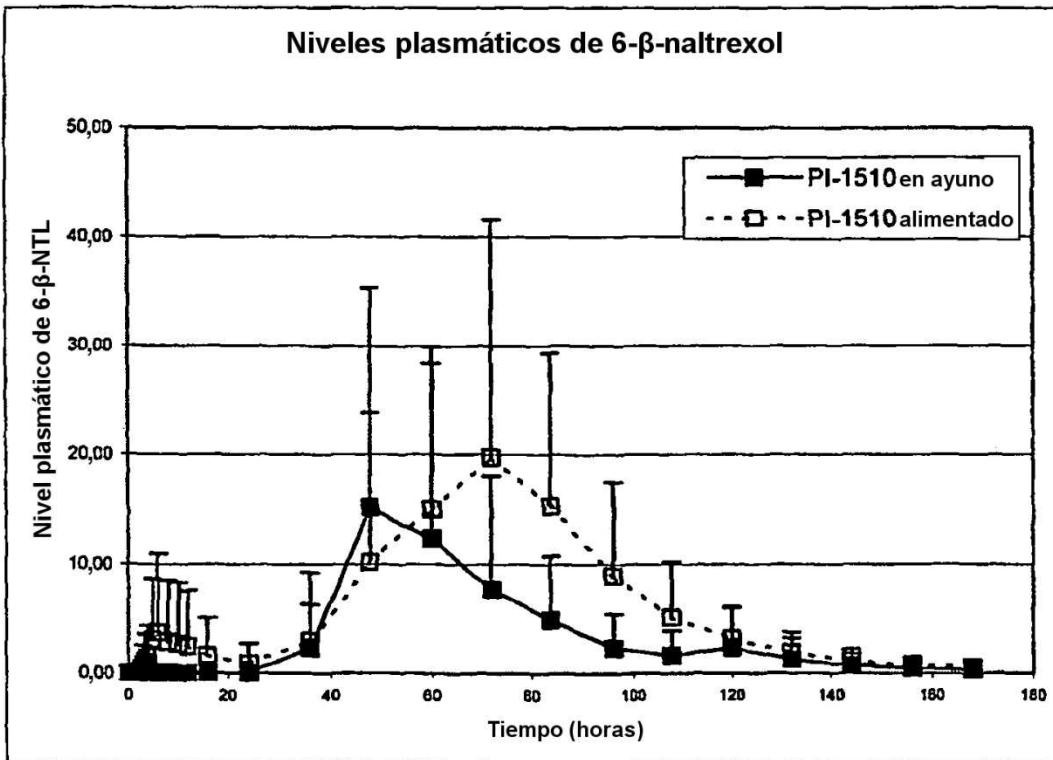


FIG. 22A. Procedimiento de preparación

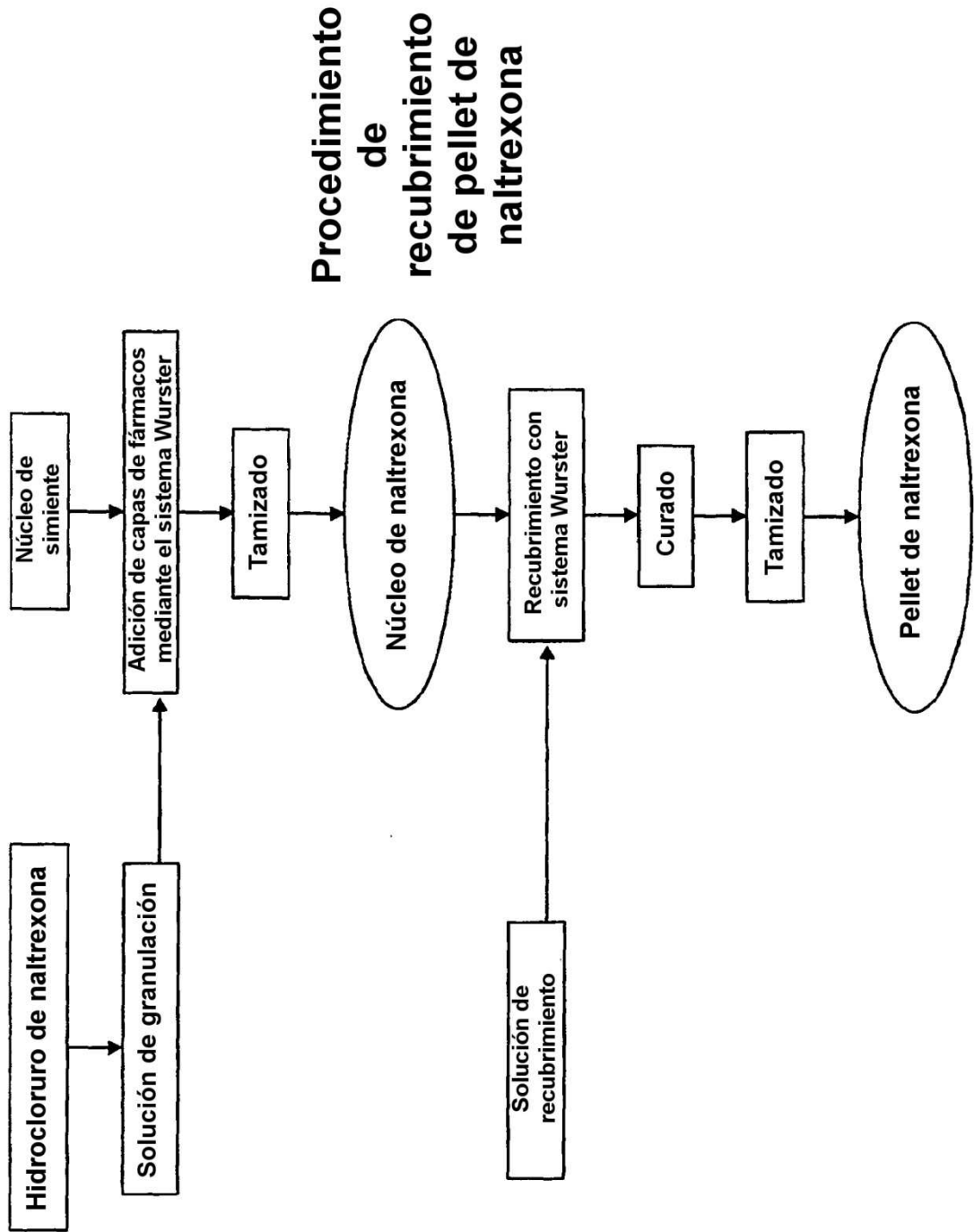


FIG. 22B. Procedimiento de preparación

